

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEME KARSİNOMUNDA İMMUNHİSTOKİMYASAL
ANDROJEN RESEPTÖR EKSPRESYONUNUN
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Eylem ÇALOĞLU

**UZMANLIK TEZİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. F. Nilgün KAPUCUOĞLU**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyon
Birimi tarafından 2991-TU-11 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA - 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, benim yetişmemde emeği olan, değerli hocalarım Prof. Dr. F. Nilgün Kapucuoğlu, Prof. Dr. Sema Bircan, Doç. Dr. Nermin Karahan, Doç. Dr. Metin Çiriş, Yrd. Doç. Dr. Şirin Başpınar, Yrd. Doç. Dr. Kemal Kürşat Bozkurt'a; ayrıca tez çalışmam boyunca bana destek olup, yardımını benden esirgemeyen tez danışmanım hocam Prof. Dr. F. Nilgün Kapucuoğlu'na; vakaların immunhistokimyasal boyanmasında yardım ve emekleri için teknisyen Vasfi Baran'a ve diğer laboratuvar çalışanlarına, birlikte çalıştığım ve dostluklarını esirgemeyen, değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma; Gülsün İnan, Sevdâ Sert, Mustafa Kızmaz, Gülcan Yavuz, Tuba Devrim, S. Sevim Tuncer, Raşit Akdeniz'e, maddi ve manevi destekleri ile ve sonsuz sevgileri ile beni bugünlere getiren ve yetiştiren değerli annem Meliha İnce, babam İsmail İnce ve kardeşlerim Özlem İnce, Gökçe İnce'ye; özveri destek ve sevgisini benden esirgemeyen sevgili eşim Ali Çaloğlu, biricik kızım Zehra Çaloğlu'na teşekkür ederim.

Ayrıca 2991-TU-11 No'lu Proje ile tezime maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Meme Kanseri	4
2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	4
2.2. Meme Kanserinde Klinikopatolojik Prognostik Parametreler	6
2.3. Meme Karsinogenezi.....	16
2.3.1. Meme Karsinogenezinde Östrojen ve Progesteronun Rolü.....	17
2.3.2. Büyüme Faktörleri ve Reseptörleri.....	20
2.4. Androjen Reseptörü ve Meme Karsinogenezindeki Rolü.....	22
2.4.1. Androjen Kaynakları	22
2.4.2. Androjen ve Meme Kanseri.....	24
2.4.3. Androjen Reseptörü	25
2.4.4. Endojen ve Ekzojen Androjenlerin Etkileri.....	26
2.4.5. Memede Androjenlerin Rolü için Olası Mekanizmalar.....	27
2.4.6. Androjen Reseptörünün Meme Kanserinde Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi	29
3. MATERYAL ve METOD	32
3.1. Olgü Seçimi ve İmmunhistokimyasal İnceleme.....	32
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	68
ÖZET	83
ABSTRACT	84
KAYNAKLAR	85

KISALTMALAR DİZİNİ

ARE	: Androjen cevap elemanı
AR	: Androjen reseptörü
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DMA	: Doku Mikroarray
DHT	: Dihidrotestosteron
DKİS	: Duktal karsinoma in situ
EGFR	: Epidermal growth faktör reseptör
H-E	: Hematoksilen Eozin
Her	: İnsan epidermal growth reseptör
Her2/neu	: İnsan epidermal growth reseptör 2
İDK	: İnvaziv duktal karsinom
İLK	: İnvaziv lobüler karsinom
ÖR	: Östrojen reseptörü
ÖCE	: Östrojen cevap elemanı
PR	: Progesteron reseptörü
T	: Testosteron
TDLU	: Terminal duktal lobüler ünit
TK	: Tirozin kinaz
™	: Ticari marka

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Meme kanseri evrelemesi için AJCC evreleme sistemi.....	10
Tablo 2. Meme kanserinde TNM sınıflamasına göre evrelerin gruplandırılması	11
Tablo 3. Meme kanserinde çok adımlı tümöröenez modeli	17
Tablo 4. Bloom-Richardson sistemi Nottingham modifikasyonu.....	33
Tablo 5. Hercep test skorumlama sistemi.....	34
Tablo 6. DKİS olgularının klinikopatolojik özellikleri ve AR ekspresyonu.....	38
Tablo 7. DKİS olgularında nükleer grade ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi	39
Tablo 8. DKİS olgularında nekroz ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi	39
Tablo 9. DKİS olgularında nükleer grade ile diğer klinikopatolojik parametrelerin korelasyonu	40
Tablo 10. DKİS olgularında nekroz ile diğer klinikopatolojik parametrelerin korelasyonu	40
Tablo 11. DKİS olgularında AR ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi	40
Tablo 12. DKİS olgularında AR ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin korelasyonu	41
Tablo 13. İnvaziv karsinom olgularının klinikopatolojik özellikleri	42
Tablo 14. İnvaziv karsinom olgularında histolojik tip ile histolojik grade ilişkisi....	43
Tablo 15. İnvaziv karsinom olgularında histolojik tip ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi	44
Tablo 16. İnvaziv meme karsinomlarında histolojik grade ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi	45
Tablo 17. İnvaziv meme karsinomlarında histolojik grade ile diğer klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyon	46
Tablo 18. İnvaziv meme karsinomlarında lenfovasküler invazyon ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi	47
Tablo 19. İnvaziv meme karsinomlarında lenfovasküler invazyon ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyon	47
Tablo 20. İnvaziv meme karsinomlarında lenf nodu metastazı ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi	48
Tablo 21. İnvaziv meme karsinomlarında lenf nodu metastazı ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyon.....	48
Tablo 22. İnvaziv meme karsinomlarında pN ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi.....	49

Tablo 23. İnvaziv meme karsinomlarında pN ile diğer klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyon.....	49
Tablo 24. İnvaziv karsinom olgularının ÖR, PR, AR, Her2/neu ekspresyon dağılımları	52
Tablo 25. İnvaziv karsinom olgularında ÖR, PR, AR, Her2/neu ekspresyonunun klinikopatolojik faktörler ile ilişkisi.....	53
Tablo 26. İnvaziv karsinom olgularında ÖR, PR, AR, Her2/neu ekspresyonu ile klinikopatolojik faktörler arasındaki korelasyon	54
Tablo 27. İnvaziv karsinom olgularında ÖR, PR, AR, Her2/neu ekspresyonlarının birbirleri ile ilişkisi.....	57
Tablo 28. İnvaziv karsinom olgularında ÖR, PR, AR, Her2/neu ekspresyonlarının korelasyonları.....	57
Tablo 29. Kırk yaş ve menopozal durum ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi	58
Tablo 30. Kırk yaş ve menopozal durum ile diğer klinikopatolojik parametrelerin korelasyonu	59
Tablo 31. Kırk yaş ve menopozal duruma göre AR, ER, PR, Her2/neu ekspresyonu ilişkisi.....	60
Tablo 32. Kırk yaş ve menopozal durum ile AR, ÖR, PR, Her2/neu ekspresyonunun korelasyonu	60
Tablo 33. Üçlü negatif tümörlerin klinikopatolojik parametreler ve AR ekspresyonu ile ilişkisi	64
Tablo 34. Üçlü negatif tümörlerde klinikopatolojik parametreler ve AR ekspresyonu korelasyonu	65
Tablo 35. İnvaziv karsinom olgularında histolojik alt tiplerde hormon reseptör ve Her2/neu ekspresyon dağılımı	66
Tablo 36. DKİS ve invaziv karsinomların AR ekspresyonuna göre karşılaştırılması	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. EGF reseptörleri	21
Şekil 2. Her sinyal yolağı.....	22
Şekil 3. Meme karsinomu dokusunda DHT'nin in-situ üretimi	24
Şekil 4. Androjen reseptörü etki mekanizması	26
Şekil 5. Duktal karsinoma insituda grade 3 histoloji ve komedo nekroz.....	37
Şekil 6. Duktal karsinoma insituda AR nükleer pozitifliği.....	38
Şekil 7. Erkek olguya ait İDK'da neoplastik hücrelerde nükleer ÖR pozitifliği	50
Şekil 8. Erkek olguya ait İDK'da neoplastik hücrelerde nükleer PR pozitifliği.....	51
Şekil 9. Erkek olguya ait İDK'da neoplastik hücrelerde AR negatifliği	51
Şekil 10. ÖR+, AR+ İDK'da neoplastik hücrelerde nükleer ÖR pozitifliği.....	54
Şekil 11. ÖR+, AR+ İDK'da neoplastik hücrelerde nükleer AR pozitifliği.....	55
Şekil 12. ÖR-, AR+ İDK'da neoplastik hücrelerde ÖR negatifliği.....	55
Şekil 13. ÖR-, AR+ İDK'da neoplastik hücrelerde AR pozitifliği.....	56
Şekil 14. Üçlü negatif AR(-) İDK'da neoplastik hücrelerde ÖR negatifliği	61
Şekil 15. Üçlü negatif AR(-) İDK'da neoplastik hücrelerde PR negatifliği	62
Şekil 16. Üçlü negatif AR(-) İDK'da neoplastik hücrelerde Her2/neu negatifliği ...	62
Şekil 17. Üçlü negatif AR(-) İDK'da neoplastik hücrelerde AR negatifliği	63
Şekil 18. Üçlü negatif AR(+) İDK'da neoplastik hücrelerde AR pozitifliği.....	63

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Memenin glandüler dokusunun normal fonksiyonu steroid hormonlar, peptid hormonlar ve amino asit hormonlar gibi değişik hormonlarla düzenlenmektedir. Normal proliferasyonun dışında, meme gland hücrelerinin morfogenezisi ve fizyolojik aktivitesini düzenleyen östrojen reseptörü (ÖR), progesteron reseptörü (PR) gibi steroid hormonlar aynı zamanda meme kanserinin gelişmesi ve progresyonunu da etkiler. Hormonların dokudaki etkisi spesifik reseptör proteinlerine; steroid reseptörlere bağlandıktan sonra başlar. Steroid hormon reseptörleri: östrojen, progesteron ve androjendir ki bunlar nükleer reseptörlerin bir süperailisine aittir (1).

Çok sayıda onkogen, tümör süpresör genleri, cinsiyet steroid hormonları ve bunların reseptörleri karsinogeneziste rol alır ve meme kanseri gelişimine neden olur. Meme kanseri aynı zamanda farklı biyolojik davranışlara, klinikopatolojik özelliklere ve moleküler karakteristik alt yapı varyasyonlarına sahip heterojen bir tümördür(2,3).

Tümör boyutu, histolojik alt tip ve evre, lenf nodu durumu, ÖR alfa, PR ve insan epidermal growth faktör reseptör 2 (Her2/neu) ekspresyonu günümüzde rutin klinik tedaviyi planlamada yardımcı olmaktadır (4). Ancak, bu faktörler sağkalımı ve tedaviye yanıtı öngörmede kısıtlıdır (4). Bu faktörler özellikle ileri meme kanseri hastalarında, yüksek histolojik grade'e sahip, lenf nodu metastazı olan, agresif klinik seyire ve genellikle kötü bir prognoza sahip olanlarda daha da yetersiz kalmaktadır (4). Yeni prognostik belirteçler ve meme kanserinin progresyonu altında yatan moleküler mekanizmaları saptamak, bu hastaların klinik tedavilerini geliştirmek ve daha iyi terapötik stratejiler yaratmak için önemlidir (4).

Androjen reseptörü (AR) nükleer reseptör süperailisinin bir üyesidir ve hücre proliferasyonunu düzenleyen sinyal yollarının kompleks ağında yer almaktadır (5,6). Normal meme epitel biyolojisinde AR'nin rolü bilinmemektedir (7). AR meme tümör oluşumuna katılmaktadır. AR ilişkili androjenik etkilerin meme kanseri hücrelerinin gelişiminde hem stimülasyon hem de inhibisyon gösterdiğinin bulunması ile meme karsinogenezindeki rolü henüz netleşmemiştir (8,9). İnsan meme kanserinde AR'nin önemi östrojen negatif meme tümörlerinde hedeflenebileceğinin bulunmasıyla daha da artmıştır (10). AR ekspresyonunun kaybı

yüksek nükleer grade ve negatif ÖR, PR ve Her2/neu ekspresyon durumuyla ilişkilidir (11,12). Ancak, meme karsinogenezinde AR ekspresyonunun kaybindan sorumlu mekanizmalar hala net değildir (13).

AR diğer steroid hormon reseptörleriyle aynı aileye aittir ve bu nedenle östrojen ve progesteron reseptörlerine yüksek yapısal, fonksiyonel ve topografik benzerlik gösterir (14).

AR nükleer transkripsiyonel bir faktördür. Hücre gelişimi ve hücre ölümünde rol alır. Karsinogeneziste androjen ve AR'nin kompleksliği hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda spesifik androjen büyüme stimülatör ve inhibitörlerinin etkilerinin gözlenmesiyle anlaşılmıştır. Bu etkiler genellikle hücre tipi veya hasta spesifiktir bu da AR'nin varlığına; AR'nin yapısına; AR'nin posttranslasyonel modifikasyonuna; koregülatörlerinin ekspresyonuna, androjen, östrojen, progesteron ve diğer büyüme düzenleyici hormon ve reseptörlerin arasındaki olası etkileşime bağlıdır. Prostat kanserine kıyasla, androjen ve AR'nin meme karsinogenezisindeki rolü çok daha az anlaşılmıştır. Bu nedenle, ekspresyon paternlerinin ve AR, ÖR, PR, Her2/neu, Epidermal growth faktör reseptör (EGFR) ve sitokeratin belirteçleri (CK) gibi anahtar moleküllerle ilişkisinin geniş in situ ve invaziv meme karsinom serilerinde analiz edilmesi meme karsinogenezisi, prognozu ve tedaviye yanıtındaki rolünü daha iyi anlamak için önemlidir (15).

Farklı araştırmacılara göre, meme kanseri hastalarındaki AR ekspresyon insidansı %35-90 dır. Meme kanserinde AR'nin yaygın ekspresyonu insan meme kanserinin patogenezi androjenlerin rolünü düşündürmektedir (16). Androjenlerin tümör gelişiminde stimüle edici veya inhibe edici etkisi olabilir. Bu görünüşte paradoksal olan steroid hormon etkileri muhtemelen ÖR ve PR'nin durumuna bağlıdır. Androjenler meme glandının kanser hücrelerinde iki temel etki göstermektedir. Östrojen eksikken, ÖR alfaya bağlanarak tümör gelişimini stimüle etmekte; bu etki antiöstrojenlerle bloklanmaktadır. Östrojenlerin varlığında ise androjenler antagonist gibi davranmakta ve tümör gelişimini inhibe etmektedir; bu muhtemelen AR ilişkilidir ve antiandrojenlerle bloklanabilir (17). Androjenlerin bu etkisinin klinik sonucu hormon tedavisi alan kadın hastalarda kötü prognozdur ki, bu hastaların kanser hücreleri AR ekspresyonu göstermez. Birçok yazar meme

tümörlerinde AR ekspresyonunu iyi bir prognostik faktör olarak gösterirken, AR'nin eksikliği daha yüksek grade'li tümörler ile koreledir (18,19).

Dünyada birçok merkezde yapılan araştırmalar östrojen ve progesteron reseptörlerinin sağkalımda bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilemeyeceğini fakat ekspresyonlarının hormon tedavisine pozitif cevabı belirlediğini bu nedenle opere olmuş kadınlarda tam kür olasılığını artırdığını göstermiştir. AR'ü ve diğer tip steroid reseptörleri arasındaki ilişki hormon tedavisinin daha etkili planlanmasına yardımcı olabilir. Kanser hücrelerinde AR ekspresyonunun sıklıkla ÖR ve hatta daha sıklıkla PR ekspresyonuna eşlik ettiği gösterilmiştir (20,21).

Bu nedenle üç tip steroid reseptörün durumunu bilmenin hastaların hormon tedavisine yanıtını daha doğru öngörmeyi kolaylaştıracakını ileri süren yazarlar vardır (20,22).

Meme kanserinde immunhistokimyasal AR ekspresyonunun incelenmesi, klinikopatolojik parametrelerle ilişkisinin ortaya konması ile AR'nin meme karsinogenezindeki yerinin daha iyi anlařılacakđı ve tümör tedavisine yönelik çalışmalara katkı sađlayacakđı düşünölmektedir

Bu çalışma ile gerçekteştirilen araştırma kapsamında AR (+) alt grupları tanımlamayı, AR ekspresyonunun histopatolojik alt tipler, tümör boyutu, aksiller lenf nodu metastazı, evre, histolojik grade, lenfovasküler invazyon, ÖR, PR, Her2/neu ekspresyonu ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup, Sağlık Bakanlığı verilerine göre, ülkemizde insidansı %37,6'dır (23). Yirmi beş yaş altında nadir görülmekte olan meme kanseri sıklığı, yaşla birlikte artış göstermektedir (23).

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ve ölüm nedeni olan kanserdir, tüm kadın kanserlerinin yaklaşık dörtte birini teşkil eder (24).

Meme kanseri sıklığında coğrafik değişkenlik vardır. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülmekte iken, sıklığı daha düşük olan gelişmekte olan ülkelere mortalite oranı daha fazladır. Kuzey Amerika'da yaşa göre standardize edilmiş sıklık oranı 99.4/100.000 iken, orta Afrika'da bu oran 16,5/100,000 kadardır. Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelere meme kanseri sıklığı, gelişmiş ülkelere göre daha hızlı bir şekilde artmaktadır. Tüm dünyada yıllık artış hızı % 0,5 kadar iken, Çin'de yıllık artış %3-4'ü bulmaktadır (24).

Türkiye'nin batısında 1992 yılında yapılan toplum tabanlı bir araştırmada, meme kanseri sıklığı 24,4/100,000, artış hızı %0,3 olarak bulunmuştur. Son yıllarda özellikle Türkiye'nin batısında meme kanseri sıklığında belirgin artış olduğu gözlenmiş olup, 2007 yılında 44,253 meme kanserli kadın olduğu hesaplanmıştır. Türkiye'de meme kanseri sıklığında bölgelere göre önemli farklılıklar görülmektedir. Batıda meme kanseri sıklığı 50/100,000 iken, doğuda bu oran 20/100,000'dir. Batıdaki bu artış, "Batı tarzı yaşam" ile erken menarş, geç menopoz, geç doğum (>30 yaş), daha kısa laktasyon vs. ile açıklanmaktadır (24).

Meme kanserinde prognoz diğer kanserlere göre daha iyidir, ancak çok sık görüldüğünden kadınların en sık kanserden ölüm nedenidir. Gelişmiş ülkelere meme kanserinde ortalama 5 yıllık sağkalım %90'a yakındır. Bu başarılı sonuç, tarama programları sayesinde erken tanı ve zamanında etkin bir tedavi ile açıklanabilir (24).

İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan ve 1841 hastayı içeren bir klinik çalışmada, 5 yıllık sağkalım oranı %86 bulunmuştur. Ancak bu oran tüm ülkemizi yansıtmamaktadır. Doğu Anadolu bölgesinde 5 yıllık sağkalım oranı daha düşük olarak (%60) verilmektedir. Bu oran, Hindistan'da %46, Afrika Sahra'sında %32'dir (24).

Düşük-orta gelirli ülkelerde beş yıllık sağkalım oranının düşük olması, tanı sırasında ileri evre ve tanı-tedavi için kaynak yetersizliği ile açıklanabilir. Yılda yaklaşık 15,000 kadar yeni meme kanseri olgusunun tanı aldığı ülkemizde, tanı sırasında lokal ileri meme kanseri oranı da bölgesel farklılıklar göstermektedir. Batıda bu oran %20 civarında iken, doğuda %50'nin üzerindedir (24).

Meme kanseri risk faktörlerini belirleyen çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar, meme kanserinin kadınların reproduktif yaşamı erken menarş (<12 yaş), geç menopoz (>55 yaş), doğurmamak, ilk doğum yaşı (>35 yaş), diyet, fiziksel egzersiz ve hormon kullanımı ile ilgili olduğunu göstermektedir (24).

Meme kanseri etyolojisinde cinsiyet, genetik, yaş, radyasyon, obezite, hormonal ve çevresel faktörler gibi çeşitli etkenler suçlanmaktadır (25).

Yaşın meme kanseri riskine etkisi menarştan menopoza kadar her yıl için %8,5, menopozdan sonra ise %2,5 artış olarak belirlenmiştir (26). Yaşla beraber meme kanseri insidansı ve ölüm oranı artmaktadır (27). Meme kanseri belirli ailesel olgular dışında 25 yaş altında nadiren görülür. Olguların %77 si 50 yaş üzeri kadınlarda görülür. Tanı anında ortalama yaş 64'tür (25).

Meme kanserinin genç kadınlarda daha kötü bir prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Türkiye'de 40 yaş altı meme kanserli kadın oranı %20 kadardır, bu oran daha az gelişmiş ülkelerde %30'a ulaşmaktadır (24).

Endojen östrojen konsantrasyonu yüksekliği meme kanseri riskinde artışla ilişkilidir (28). Menarş yaşının düşük olması, menopoza geç girilmesi, nulliparite veya ilk doğum yaşının geç olması gibi uzamış östrojen maruziyeti durumlarında meme kanseri gelişme riski artar (25, 29).

Tüm meme kanseri olgularının %5-10'unu oluşturan herediter meme kanserli kadınların yarısında tümör supresör genlerden BRCA1 ve üçte birinde ise ek olarak BRCA2 geninde mutasyonlar izlenmektedir (25,30).

Yüksek oranda yağ içeren diyetle beslenenlerde, aşırı alkol (>10g/gün) ve kahve tüketenlerde meme kanseri riski artar (25). Özellikle postmenopozal dönemde kilo artışı ve obezite meme kanseri için en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca obezite meme kanseri olan hastalarda kötü prognozla ilişkilidir (31).

2.2. Meme Kanserinde Klinikopatolojik Prognostik Parametreler

Yaş:

Yaş çok önemli bir risk faktörüdür. Meme kanseri insidansı ve ölüm oranları genel olarak yaşla artmaktadır. Yeni vakaların %95'i ve meme kanseri ölümlerinin %97'si 40 veya daha üstünde yaşlardaki kadınlarda meydana gelmektedir (27).

Beş yıllık rölatif sağkalım oranı 40 yaşından önce tanı alan kadınlarda 40 yaşından sonra tanı alan kadınlara kıyasla daha düşüktür. Bu durumun daha genç yaşta tanı alan tümörlerin daha agresif olması ve/veya tedaviye daha az yanıt alınmasıyla ilgili olduğu ileri sürülmektedir (32,33).

Cinsiyet:

Kadın olmak başlıca risk faktörüdür ancak erkeklerde meme kanseri nadir bir hastalık olsa da, 1975-2008 yıllarında insidansı yıllık %0,8 artmıştır. Artış in situ ve lokal evre tümörlerle kısıtlıdır, bu da artmış farkındalık ve meme semptomlarını takiple erken tanıyı yansıtmaktadır (34).

Kadın meme kanserine benzer olarak, erkek meme kanserinin insidansı yaşla artmaktadır (35).

Risk faktörleri arasında BRCA gen mutasyonları, Klinefelter sendromu, testiküler bozukluklar, erkek veya kadın meme kanserinden aile hikayesi ve obezite bulunmaktadır (36).

İnvazivlik

Meme karsinomasında tek başına en önemli prognostik faktördür (37).

Tanım olarak; in situ karsinom duktal sisteme sınırlıdır ve metastaz yapamaz (25). İn situ karsinomalar mastektomiyle %100 tedavi edilebilir (37). Buna karşın invaziv karsinomların hiç olmazsa yarısı, tanı sırasında lokal veya uzak metastaza sahiptir (25). Duktal karsinoma in situ (DKİS) ile ilişkili meme kanseri ölümleri, tanı sırasında bulunamayan invazyon alanları veya daha sonra gelişen invaziv karsinom nedeniyledir (25). Hem in situ hem de invaziv komponente sahip duktal karsinomlarda invaziv komponentin oranı ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (37). İn situ komponentin miktarı tümörün çok odaklı olması ile ilişkilidir ve indirek olarak okült invazyon olasılığını artırır (37).

Lokalizasyon:

Meme karsinomu sıklık sırasına göre; %50 üst dış kadran, %15 üst iç kadran, %10 alt dış kadran, %5 alt iç kadran, %17 merkezi, %3 multifokal yerleşimlidir. Çeşitli çalışmalarda sol memede biraz daha sık olduğu gösterilmiştir (37). Prognoz ve primer tümörün bulunduğu kadran lokalizasyonu arasında bir ilişki bulunmamıştır (37). Bazı çalışmalarda medial yerleşimli olanların daha kötü prognoza sahip oldukları bildirilmiştir (38).

Uzak metastaz:

Özellikle hormona yanıt veren tümörü olan kadınlarda, uzun süreli remisyon ve palyasyon sağlansa da uzak metastazlar varsa tamamen tedavi olmaz (25). Yayılım en çok akciğerler, kemikler, karaciğer, adrenaller, beyin ve meninkslere olur(25).

Lenf nodu metastazı:

Aksiller lenf nodu durumu uzak metastaz yokluğunda invaziv karsinom için en önemli prognostik faktördür. Tutulum yoksa 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %70-80'e yakındır; bu oran 1-3 adet lenf nodu tutulduğunda %35-%40'a, 10 veya daha fazla lenf nodu tutulduğunda %10-15'e düşer (25). Sağkalım oranları aynı zamanda aksiller lenf nodu tutulum düzeyine, tutulan lenf nodu sayısına, metastatik tümör miktarına, ektranodal yayılım olup olmamasına ve eferent damarlardaki

tümör hücresi varlığına da bağlıdır. Mikrometastazların ve izole tümör hücrelerinin varlığının prognostik önemi kesinleşmemiştir fakat minimal görülmektedir (37).

İnternal mamarian lenf nodu metastazı:

Bu lenf nodu grubunda tutulum olan hastaların sağkalımı olmayanlardan daha düşüktür (37).

Tümör boyutu:

Karsinomların büyüklüğü ikinci en önemli prognostik faktördür ve lenf nodu durumundan bağımsızdır. Buna karşın aksiller lenf nodu metastaz riski karsinomun büyüklüğü ile artar. Bir cm'nin altında tümörü olan lenf nodu negatif meme karsinumlu kadınlar meme karsinomu olmayan kadınların prognozuna sahiptir. Tedavi almayan böyle kadınların 10 yıllık sağkalım oranı hemen hemen %90'dır. Diğer taraftan, çapı 2 cm' nin üzerinde kanseri olan kadınların yarısından çoğunda lenf nodu metastazı bulunur ve bu kadınların çoğu meme kanseri nedeniyle kaybedilir (25).

Tanıda daha büyük tümör boyutu da azalmış sağkalımla ilişkilidir. Örneğin, tüm ırktaki kadınlar arasında 5 yıllık sağkalım, lokalize hastalığı olan 2 cm'den küçük tümörler için %95, 2,1-5,0 cm tümörler için %82 ve 5,0 cm'den büyükler için %63'tür (27).

Histolojik Tip:

Özel tip invaziv karsinomu (tübüler, müsinoz, medüller, lobüler ve papiller) olan kadınlardaki 30 yıllık sağkalım oranı %60'dan fazla iken, bu oran spesifik olmayan tip kanseri olan kadınlarda %20'den daha azdır (25). Lobüler karsinomun taşlı yüzük hücreli varyantı kötü prognozla ilişkilidir. İnflamatuvar karsinomun prognozu da oldukça kötüdür (37).

Tümör Grade'i:

En yaygın olarak nükleer pleomorfizm, tübül formasyonu ve mitotik oranı kombine eden tümör diferansiyasyon derecesini tayin eden grade'leme sistemi, Bloom-Richardson Sistemi Nottingham Modifikasyonu kullanılmaktadır (37).

10 yıllık yaşam süresi grade 1 tümörlü kadınlarda %85, grade 2'de %60, grade 3'de %15 dir (25,39).

Lenfovasküler invazyon:

Tümör hücreleri tümör çevresindeki vasküler aralıklar (hem lenfatikler hem de küçük kapillerler) içinde görülebilir. Bu bulgu lenf nodu metastazı varlığı ile kuvvetli ilişki gösterir ve lenf nodu metastazı olmayan kadınlarda kötü prognostik faktördür (25). Lenf damarlarındaki tümör emboli varlığı artmış tümör rekürrens riskiyle ilişkilidir. İntravasküler tümör embolisinde apoptotik ve mitotik figürlerin varlığı kötü bir prognostik işarettir (37). Kan damarı embolisi; tümör boyutu, histolojik grade, tümör tipi, lenf nodu durumu, uzak metastaz gelişmesi ve kötü prognozla ilişkilidir (37).

Evre:

Meme kanseri evrelemesinde; en önemli prognostik faktörler olan tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve uzak metastazı temel alan AJCC (American Joint Committee on Cancer) Evreleme Sistemi kullanılmaktadır (Tablo 1, Tablo 2) (40). Bu sisteme göre evreT_{is}'de 5 yıllık sağkalım %92, evre I'de %87, evre II'de %75, evre III'te %46 ve evre IV'te %13'tür (25).

Tablo 1. Meme kanseri evrelemesi için AJCC evreleme sistemi (40)

<p>Primer Tümör (T)</p> <p>Tx primer tümör değerlendirilemiyor</p> <p>T0 primer tümör kanıtı mevcut değil</p> <p>Tis karsinoma in situ</p> <p>Tis(DKİS) duktal karsinoma in situ</p> <p>Tis(LKİS) lobüler karsinoma in situ</p> <p>Tis tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı</p> <p>T1 tümörün en büyük çapı 2 cm</p> <p>Tmic tümörün en büyük çapı 0,1 cm</p> <p>T1a tümörün en büyük çapı 0,1 cm'den büyük ancak 0,5 cm veya 0,5 cm'den küçük</p> <p>T1b tümörün en büyük çapı 0,5 cm'den büyük ancak 1cm veya 1 cm'den küçük</p> <p>T1c tümörün en büyük çapı 1 cm'den büyük ancak 2cm veya 2 cm'den küçük</p> <p>T2 tümörün en büyük çapı 2 cm'den büyük ancak 5cm veya 5 cm'den küçük</p> <p>T3 tümörün en büyük çapı 5 cm'den büyük</p> <p>T4 herhangi bir boyuttaki tümörün direkt göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu vardır (tek başına dermis tutulumu T4 olarak nitelendirilmez)</p> <p>T4a göğüs duvarı tutulumu</p> <p>T4b ödem (peau d'orange dahil) veya meme cildinin ülserasyonu, veya aynı memeye sınırlı satellit cilt nodülleri</p> <p>T4c T4a ve T4b'nin özelliklerini de taşıyan tümör</p> <p>T4d memenin inflamatuvar karsinomu</p>
<p>Bölgesel Lenf Nodları (N)</p> <p>Klinik olarak:</p> <p>Nx bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor</p> <p>N0 bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil</p> <p>N1 ipsilateral, mobil level 1,2 aksiller lenf nod(lar)a metastaz</p> <p>N2 ipsilateral, klinik olarak fikse veya birbirine yapışık level 1,2 lenf nodlarına metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı kanıtı olmaksızın ipsilateral klinik olarak saptanmış internal mammaryan lenf nodu metastazı</p> <p>N2a ipsilateral, birbirlerine veya çevre yapılara fikse veya yapışık level 1-2 aksiller lenf nodu metastazı</p> <p>N2b klinik olarak aksiller lenf nodu tutulumu yokluğunda sadece klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mamaryan lenf nodlarında metastaz</p> <p>N3 level 1,2 aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklavikular(level 3 aksiller)lenf nod(lar)a metastaz veya klinik olarak level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı kanıtı ile birlikte ipsilateral internal mamarian nod(lar)da saptanmış metastaz veya aksiler veya internal mamarial lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklavikular nod(lar)a metastaz.</p> <p>N3a ipsilateral infraklavikuler lenf nodu(lar)a metastaz</p> <p>N3b ipsilateral internal mamarian lenf nod(lar)a ve aksiller lenf nod(lar)a metastaz</p> <p>N3c ipsilateral supraklavikuler lenf nod(lar)a metastaz</p>
<p>Bölgesel Lenf Nodları (N)</p> <p>Patolojik olarak:</p> <p>pNx bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor</p> <p>pN0 histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil</p> <p>Not: İzole tümör hücre yığınları (İTH), 0,2 mm den daha büyük olmayan küçük hücre yığınları veya tek tümör hücreleri veya tek bir histolojik kesitte 200 den daha az hücrenin olduğu yığın olarak tanımlanmaktadır. İTH rutin histoloji veya İHKsal metodlarla saptanabilmektedir. Yalnızca İTH içeren nodlar N sınıflandırılmasında total pozitif nod sayımından hariç tutulmaktadır fakat değerlendirilen toplam nod sayılarına dahil edilmelidir.</p> <p>pN0 (i-), histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil, immünhistokimyasal boyama ile negatif</p> <p>pN0 (i+) bölgesel lenf nod(lar)da 0,2 mm den daha büyük olmayan malign hücreler (H&E veya İHK ile saptanan, İTH dahil)</p> <p>pN0 (mol-), histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil negatif moleküler bulgular (RT-PCR)</p> <p>pN0 (mol+), histolojik olarak veya İHK ile bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)</p>

<p>pN1 mikrometastazlar veya 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı ve/veya klinik olarak saptanmayan sentinel lenf nodu disseksiyonu ile saptanmış internal mamaryan lenf nodu metastazı</p> <p>pN1mi mikrometastaz (0,2 mm'den büyük ve/veya hiçbiri 2 mm den büyük olmayan 200 den fazla hücre)</p> <p>pN1a 1-3 aksiller lenf nodu metastazı, 2mm den daha büyük olan en az bir adet metastazı vardır.</p> <p>pN1b internal mamarian nodlarında mikrometastazları veya sentinel lenf nodu biyopsisinde saptanan veya klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır.</p> <p>pN1c 1-3 adet aksiller lenf nodu ve internal mamarian lenf nodu mikrometastazları veya klinik olarak saptanmamış sentinel lenf nodu biyopsisinde saptanan makrometastazları vardır.</p> <p>pN2 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az 1 tümör depoziti 2 mm'den daha büyük) ve/veya aksiller lenf nodunda metastaz yokluğunda klinik olarak görülür internal mamaryan lenf nodlarında metastazlar</p> <p>pN2a 4-9 aksiller lenf nodu veya aksiler lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mamarian lenf nodu metastazı vardır.</p> <p>pN2b aksiller lenf nodunda metastaz yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mamarian lenf nodu metastazı vardır.</p> <p>pN3 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu veya infraklavikuler(level 3 aksiller) lenf nodu veya 1 ya da daha fazla pozitif level 1,2 aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mamaryan lenf nodu veya 3 den daha fazla aksiller lenf nodu mikrometastazı veya sentinel lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazları vardır.</p> <p>pN3a 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu (2 mm'den daha büyük olan en az bir adet tümör depoziti) veya infraklavikuler (level 3 aksiller) lenf nodu metastazı vardır.</p> <p>pN3b 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliğinde klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mamarian lenf nodu metastazı veya 3'den fazla aksiller lenf nodu ve internal mamarian lenf nodu mikrometastazı veya klinik olarak saptanmamış, sentinel lenf nodu ile saptanmış makrometastazları vardır.</p> <p>pN3c ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı vardır.</p>
<p>Uzak metastaz (M)</p> <p>M0 uzak metastazın klinik veya radyografik kanıtı yok</p> <p>cM0(i+) klinik veya radyografik uzak metastaz kanıtı yoktur fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kan dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri vardır.</p> <p>M1 klasik klinik ve radyografik yöntemlerle belirlenen ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış 0,2 mm den büyük saptanabilir uzak metastazlar vardır.</p>

Tablo 2. Meme kanserinde TNM sınıflamasına göre evrelerin gruplandırılması (40)

Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1 N0 M0
Evre IB	T0 N1mi M0 T1 N1mi M0
Evre IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
Evre IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Evre IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Evre IIIB	T4 Herhangi N M0
Evre IIIC	Herhangi T N3 M0
Evre IV	T ve N ne olursa olsun M1 içeren tüm hastalar

Östrojen ve progesteron reseptörleri:

ÖR durumu meme kanseri tedavisinde mevcut en güçlü prediktif belirteçtir. ÖR ve PR birbirine bağlı değişkenlerdir, PR, ÖR'ye göre endokrin tedaviye daha zayıf cevap veren bir prediktördür (37). ÖR, İnvaziv duktal karsinom (İDK)'da %70-80, İLK (İnvaziv lobüler karsinom)'da %70-95 pozitifken PR her iki tümör tipinde de %60-70 pozitifdir (41).

Birçok yazar ÖR pozitif tümörlerin daha uzun hastaliksız sağkalımı olduğunu göstermiştir. Ancak, uzun dönem prognozdeki fark minimaldir ve istatistiksel anlamlı değildir (37).

Hormon reseptör-pozitif kanserli kadınlar hormon reseptör negatif karsinomlu kadınlardan biraz daha iyi prognoz gösterir. Hormon reseptörlerinin değerlendirilmesi tedaviye yanıtı belirlemede çok değerlidir. ÖR ve PR pozitif tümörlerin %80'i hormonal tedaviye yanıt verir. Halbuki yalnızca bir reseptörü pozitif olanlarda yanıt yaklaşık %40'dır. Hem ÖR hem PR için negatif olan tümörler %10 dan daha az yanıt verme eğilimindedir (25).

Meme karsinomunun histolojik tipi ve hormon reseptör proteininin varlığıyla korelasyon yoktur. Ancak bir grup ÖR-negatif meme karsinomu grade 3 histoloji, sınırları itme, lenfoid stroma, komedo tip nekroz ve santral fibrozis/nekrozis ile karakterizedir. Birçok medüller, metaplastik ve apokrin karsinomalar negatifken, müsinoz, tübüler ve lobüler karsinomalar yüksek oranda pozitifdir. Bir ÖR-negatif kanserin ÖR-pozitive dönmesi çok nadir rastlanırken, aksi daha yaygındır, özellikle Tamoxifen™ tedavisi alan hastalarda görülür (37).

Genel olarak, ÖR konsantrasyonları premenopozal kadınlardaki tümörlerde postmenopozal kadınlardan daha azdır. Fisher ve arkadaşları (42) ÖR varlığını yüksek nükleer ve düşük histolojik grade, tümör nekrozunun olmaması, belirgin tümör elastozisi ve ileri yaşla ilişkili bulmuştur.

Hormon reseptör pozitifliği ayrıca Bcl2 immünoaktivitesi ve TP53 mutasyon yokluğu ile korele, EGFR ile ters koreledir (37).

Her2/neu:

Her2/neu hücre büyümesinin kontrolünde yer alan bir transmembran glikoproteindir. Spesifik bir liganda sahip olmadığı görülmektedir. Fakat çok sayıda büyüme faktörleri için koreseptör olarak çalışır. Her2/neu meme karsinomlarının %20-30 unda aşırı eksprese edilir. Olguların %90'ından daha çoğunda aşırı ekspresyon 17q21 deki genin amplifikasyonu ile ilişkilidir (25). Çalışmaların tamamı aynı sonuca sahip değilse de, bir çoğu Her2/neu'nun kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir (25).

Her2/neu aşırı ekspresyonu yüksek grade DKİS'lerin neredeyse hepsinde (Komedo tipi), İDK'ların %20-30'unda ve İLK'ların daha az bir yüzdesinde bulunmaktadır. Tübüler karsinomada ve diğer grade 1 karsinomalarda tipik olarak bulunmamaktadır (37).

LKİS'de aşırı üretime rastlanmamıştır. Buna karşılık DKİS'nin alt tipi olan komedo tipte Her2/neu aşırı üretiminin prevalansı %90'ın üzerindedir. Bu tipteki karsinomlarda bu proteinin çok miktardaki üretimi ile gen amplifikasyonu arasında bağlantı olduğu ve gen amplifikasyonunun meme kanserinin komedo tipi için erken bir genetik bulgu olduğu gösterilmiştir (43).

Erken evre meme kanserinde Her2/neu gen amplifikasyonu kötü prognoz ile yakın ilişkili bulunmuştur. Çok sayıdaki çalışma ile Her2/neu amplifikasyonunun diğer kötü prognostik faktörlerin varlığı, tedaviye düşük cevap ve lenf nodu pozitif meme kanserlerinde hastaların yaşam süreleriyle ilişkili olduğu, tek başına bir prognostik faktör olabileceği desteklenmiştir. Her2/neu ekspresyonu ile ilgili verilerin çoğu lenf nodu pozitif hastalardan elde edilmesine rağmen uzun süreli takip sonrasında lenf nodu negatif hastalarda da Her2/neu amplifikasyonu olanların daha kötü prognoza sahip oldukları gözlenir (44).

Her2/neu amplifikasyonu östrojen ve progesteron ekspresyonu ile ters koreledir (37).

Meme kanserinde ÖR, PR ve Her2/neu negatif olan tümörler üçlü negatif (triple negatif) tümörler olarak adlandırılmaktadır. Bu özelliklere sahip tümörlerin bazal-benzeri kanserler ve BRCA 1 mutasyonu taşıyan meme kanserleriyle oldukça örtüştüğü söylenebilir. Ancak, üçlü negatif kanserler bazal benzeri kanserlerle

sinonim değildir, gen ekspresyonuyla profillenen bazal benzeri vakaların sadece %77'si üçlü negatif fenotip gösterirken, üçlü negatif kanserlerin sadece %72'si bazal benzeri gen ekspresyon profili gösterir. Üçlü negatif meme kanserleri heterojen bir grup tümörleri içerir ve şu özelliklere sahip olabilirler: morfolojik olarak yüksek grade invaziv duktal karsinom, yüksek derece anöploidi, akciğer ve beyine yüksek metastaz eğilimi (37).

Deri invazyonu:

Deriye invazyon yapan meme karsinomları düşük sağkalım oranıyla ilişkilidir. Dermal lenfatiklerin invazyonu kötü prognoz ile ilişkilidir (37).

Hücre proliferasyonu:

Bu parametre mitoz sayımı, MIB1 veya analog immunboya ile değerlendirilir. Özellikle lenf nodu pozitif vakalarda önemli bir prognostik veri olarak görülmektedir (37).

Tümör nekrozu:

Tümör nekrozu artan lenf nodu metastazı ve azalan sağkalım oranlarıyla ilişkilidir. Bu özellik sıklıkla yüksek histolojik gradeli tümörlerle ilişkilidir (37).

Dolaşımdaki tümör hücreleri:

Kan dolaşımında karsinom hücrelerinin varlığı ve düzeyinin metastatik meme kanserli hastaların sağkalımında bağımsız bir prediktör olduğuna dair artan kanıtlar vardır (37).

BRCA1 durumu:

Familiyal meme kanserlerinin %25 kadarı (veya tüm meme kanserlerinin %3'ü) iki otozomal dominant gendeki (BRCA1 ve BRCA2) mutasyona bağlıdır (25).

Çalışmalar BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında gelişen karsinomların eğer adjuvan tedavi almazlarsa en kötü genel sağkalımla ilgili olduğunu göstermiştir. Fakat güncel büyük bir çalışma BRCA1 ve 2 taşıyıcısı İsraili kadınlarda meme kanserine spesifik ölüm oranlarının taşıyıcı olmayanlarla benzer olduğunu göstermiştir (37).

BRCA1 protein ekspresyonu:

İmmünohistokimyasal olarak azalmış veya olmayan nükleer BRCA1 ekspresyonu birçok mikroskopik kötü özelliklerle ve daha kısa hastaliksız sağkalım ile ilişkili bulunurken, bu belirtecin sitoplazmik ekspresyonu tümör rekürrens gelişimi ile ilgili görünmektedir (37).

Gebelik ve oral kontraseptifler:

Hamilelik veya emzirme sırasında ortaya çıkan meme kanserleri genellikle hormon reseptörlerinin düşük ekspresyonu, Her2/neu'nun yüksek ekspresyonu ile giden agresif tümörlerdir. Genelde kötü prognoz ile ilişkilidirler. 5-yıllık sağkalım oranı %15 ile %35 arasında değişir (37).

Oral kontraseptif ajanların meme karsinomu gelişimi veya sağkalımı üzerinde etkisi olduğuna dair kanıt bulunamamıştır (37).

Stromal reaksiyon:

Periferinde inflamatuvar reaksiyonu olmayan tümörlerin daha az lenf nodu metastazı ve daha iyi prognozlu olduğu bulunmuştur. Bu özellikler medüller karsinom için geçerli değildir (37).

Mikrodamar yoğunluğu:

Çevreleyen stromasında baskın vasküler komponente sahip invaziv karsinomların daha agresif davrandığı bulunmuştur. Mikrodamar yoğunluğu intratümoral endotelial hücre proliferasyonundan bağımsız bir fenomendir. Mikrodamar yoğunluğunda artış intraduktal karsinomda özellikle komedo tipte bulunmaktadır (37).

Fibrotik odak:

Karsinomun merkezinde skar benzeri bir alanın bulunması hipoksi ve lenfanjiyogenezisin göstergesidir ve kötü bir prognostik özelliktir (37).

E-kaderin durumu:

E-kaderin kaybı lobüler karsinomun özelliğidir fakat bu tümör tipinin prognostik parametreleriyle korele değildir. Aksine, nonlobüler invaziv

karsinomlarda E-kaderin kaybı hastalıksız ve genel sağkalımın azalmasıyla ilişkilidir(37).

TP53 ve nm 23:

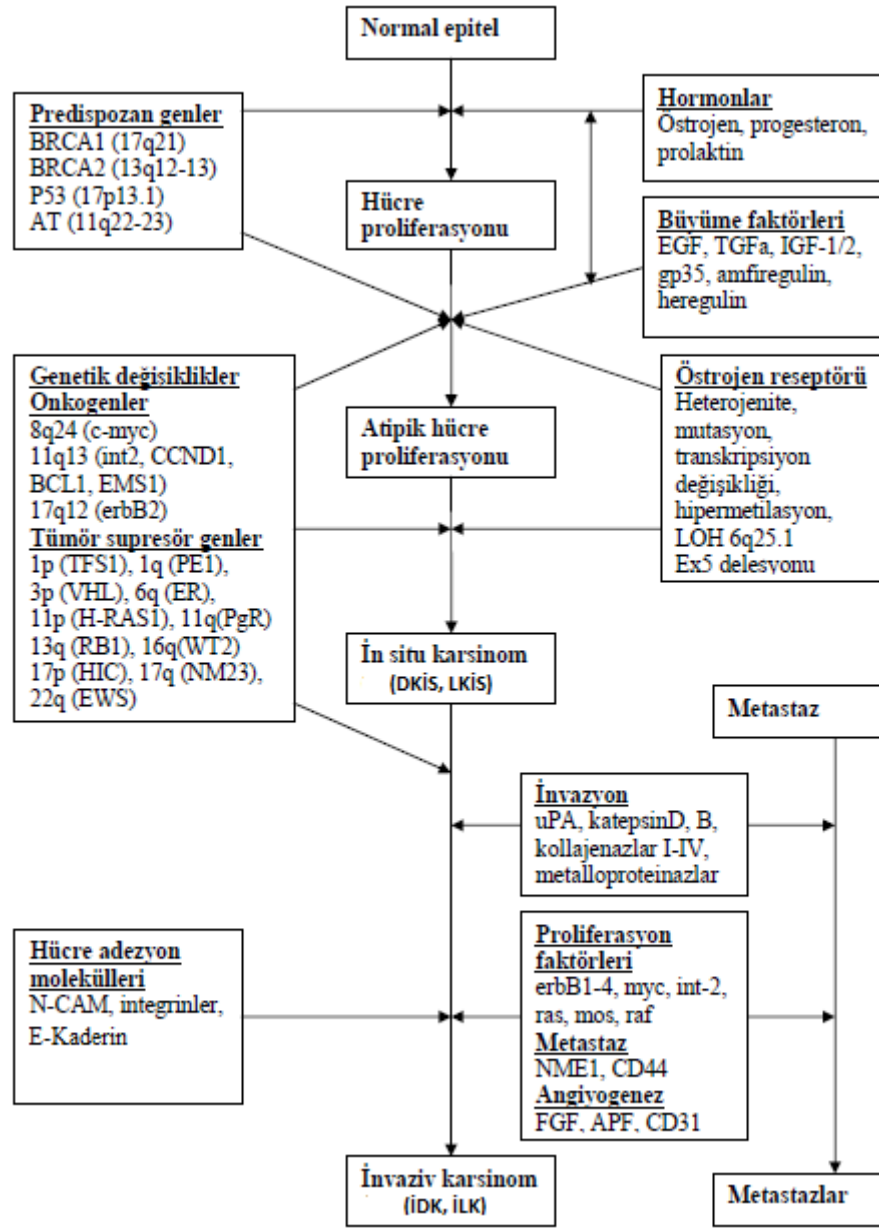
TP53 proteinin birikmesinin ve nm23 proteininin düşük ekspresyonunun azalmış hasta sağkalımı ile korele olduğu bildirilmiştir. Bir çok çalışmada TP53 güvenilir bir prognostik belirteç olarak bulunmamış ve önemli epidemiyolojik risk faktörleri ile ilişkilendirilmemiştir. Ayrıca TP53 için heterozigotluğun kaybedilmesinin yüksek histolojik ve nükleer grade ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(37).

DNA ploidi:

Akım sitometrisi ile DNA ploidisini değerlendiren sayısız çalışmaya rağmen, bu parametrenin tümör boyutu, mikroskopik grade, lenf nodu durumu ve hormon reseptör durumuna ilişkin veriler kesin değildir (37).

2.3. Meme Karsinogenezi

Ailesel meme kanseri gelişiminde primer lezyonlarda onkogenlerin yerinin olmadığı, fakat tümör baskılayıcı genlerdeki resesif değişimlerin primer lezyon oluşumuna katıldığını gösteren çalışmalar vardır. Bu modele göre onkogenlerdeki değişimler daha sıklıkla tümör invazyonu veya metastaz ile ilişkili olabilirler. Çok adımlı tümörögenез hipotezinin benzeri bir model meme kanserleri için de düşünülebilir. Meme kanserinin ortaya çıkışına, ilerlemesine ve metastazına katılan bir çok faktörün varlığı bilinmektedir (Tablo 3) (45).

Tablo 3. Meme kanserinde çok adımlı tümörögenез modeli (45)

2.3.1. Meme Karsinogenezinde Östrojen ve Progesteronun Rolü

ÖR aracılığıyla çalışan östrojen, normal meme epitelinde büyüme ve diferansiyasyonun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Hücre proliferasyonunu stimüle eder ve PR'de dahil olmak üzere diğer genlerin ekspresyonunu düzenler. PR progesteronun mitojenik etkisine aracılık eder, proliferasyonu daha da stimüle eder(46).

Östrojenler normal meme epitel hücreleri için potansiyel mitojenlerdir. Östrojenlere meme epitelinin maruziyetinin süresi meme kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Östrojenler meme karsinogenezinin farklı basamaklarında rol alarak meme kanseri riskini artırmaktadır. Fetal hayatta maruziyette erken başlatıcı olarak, serbest radikallerin oluşmasıyla DNA hasarını indükleyerek veya var olan malign hücrelerin gelişmesini stimüle eden bir mitojen olarak bu etkisini yapmaktadır (47).

Östrojen etkileri iki spesifik reseptör ile açığa çıkmaktadır: ÖR alfa ve beta. Bu nükleer reseptörleri ligand-bağımlı transkripsiyon faktörleridir ve östrojenlerin ve antiöstrojenlerin biyolojik etkilerini iletirler (47).

ÖR' ler östrojen-cevap elemanı (ÖCE) adı verilen spesifik sekanslar içeren promotörlere sahip hedef genlerin düzenlemesiyle görev yapar. Ligand bağlı ÖR dimerlerinin ÖCE-bağlanmasından sonra, transkripsiyonun modülasyonu koaktivatör veya korepressörlerle olmaktadır. ÖR uyarlaması ligand tipine göre farklılık gösterir(47).

ÖR'nin iki alt tipinin (alfa ve beta) ekspresyonu normal ve premalign dokulardan elde edilen cerrahi spesimenlerde çalışılmıştır. ÖR alfa normal meme glandlarında genellikle düşüktür, düşük grade DKİS ve özellikle atipi ile ilişkili olduğunda proliferatif benign hastalıkta artmaktadır. ÖR'nin artmasının tümörögenizde yüksek risk ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. ÖR alfanın aksine, ÖR beta düzeyi duktal hiperplaziden DKİS'ye doğru gittikçe düştüğü görülmüştür. Yüksek grade DKİS'de her iki ÖR seviyesi ya düşüktür ya da hiç yoktur (47).

ÖR alfa meme tümörlerinin %50-80'inde bulunmaktadır. Pozitif reseptör durumu daha düşük hücre proliferasyonu gibi iyi prognostik özelliklerle koreledir(47).

Bir çok çalışma ÖR beta RNA düzeylerinin invaziv meme kanseri dokularında komşu normal meme glandlarına kıyasla düştüğünü bildirmiştir. Karsinogenezde ÖR betanın düşüşündeki rol ve mekanizma bilinmemektedir (47).

Östrojenler hücre siklusuna giren G0/G1 hücrelerin sayısını artırarak meme kanseri hücrelerinin gelişimini direkt olarak artırmaktadır. Anti-östrojenler endojen

östrojenlerin yarışmacı inhibitörleridir ve meme kanserindeki östrojenlerin mitojenik aktivitesini inhibe ederler (47).

Östrojenlerin primer meme kanserlerinin gelişimini otokrin, parakrin ve intakrin büyüme faktörleri olarak fonksiyon gören östrojen-regüle proteinlerini indükleyerek kontrol etmektedir. Östrojen ÖCE ile kontrol edilen genleri aktive etmektedir (47).

Östrojenlerin mitojenik etkisinden sorumlu genler kesin saptanamamıştır, fakat muhtemelen sekrete büyüme faktörleri, büyüme faktör reseptörlerini, katepsin D ve siklin/cdk faktörleri gibi proteazları içermektedir. Östrojen regüle proteinlerin çoğu ÖR pozitif ve negatif tümörlerde farklı eksprese olmaktadır ve bu muhtemelen farklı metastatik potansiyellerine katkı sağlamaktadır (47).

Meme karsinogenezinde, östrojenin mitojenik etkileri iyi gösterilse de, ÖR alfa'nın varlığı daha diferansiye ve daha az invaziv tümörlerle ve daha iyi prognozla ilişkilidir. Östrojenlerin ve reseptörlerinin invazyona karşı koruma sağladığına dair bazı klinik kanıtlar vardır. Pozitif ÖR durumunun daha diferansiye ve daha az invaziv tümörlerle ilişkili olması metastatik progresyona karşı koruyucu bir rolü olabileceğini göstermektedir (47).

Postmenopozal kadınlardaki terminal duktal lobüler unit (TDLU)'lerde ÖR pozitif hücrelerin ortalama oranı daha yüksektir (yaklaşık %50). Çalışmalarda ÖR'nin atipik duktal hiperplazide neredeyse tüm hücrelerde eksprese olduğu bulunmuştur. Birçok çalışma DKİS'de ÖR'yi değerlendirmiş ve ortalama olarak vakaların %75'inin reseptörü eksprese ettiği bulunmuştur. Ekspresyon histolojik diferansiyasyonla değişkenlik göstermektedir, en yüksek ekspresyon %90-%100 oranı ile non-komodo lezyonlarda en düşüğü ise komodo lezyonlardadır (46).

ÖR, DKİS'lerin yaklaşık %25'inde eksprese edilmemektedir ve bunlar çoğunlukla yüksek grade'li komodo lezyonlardır. LKİS'lerin %90'ından fazlası neredeyse tüm hücrelerde yüksek düzeyde ÖR eksprese eder (46).

Uzamış östrojen maruziyeti invaziv meme kanseri gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür, muhtemelen normal hücrelerin proliferasyonunu stimüle ederek randomize genetik değişikliklere izin vermesiyle oluşmaktadır, bu durum premalign lezyonlarda hücreler için doğru olabilir. Neredeyse tüm premalign lezyonlarda çok

yüksek düzeyde ÖR gözlenmesi herhangi bir düzeyde östrojene daha etkin yanıt vermelerini sağlayarak, postmenopozal kadınlarda düşük konsantrasyonda bile gözlenecek şekilde normal hücrelerin rölatif olarak artmış proliferasyonuna katkı sağlıyor olabilir. Artmış düzeyde ekspresyona ek olarak, artmış büyümeye neden olacak diğer ÖR değişiklikleri olabilir (46).

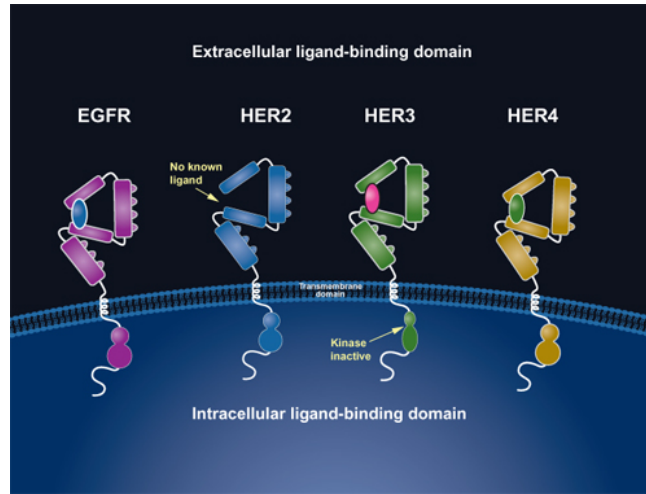
Progesteronun insan meme gelişimindeki rolü için çok az kanıt vardır. Fare modelleri üzerinde yapılan çalışmalar östradiolün PR ekspresyonunu uyardığı, PR'nin lobüloalveolar gelişimi indüklediği gösterilmiştir. PR'nin insan memesinde de benzer bir rol oynadığı ve TDLU oluşumunu uyardığı varsayılmıştır. PR'nin PRA ve PRB olmak üzere iki reseptörü vardır. ÖR tersine bu iki reseptör aynı genden farklı promotörler sayesinde transkripte edilir. PRA ve PRB steroid/tiroid hormon nükleer süper ailesinin bir üyesidir. Ligand bağımlı nükleer transkripsiyon faktörü olarak görev yaparlar. PRB'nin genin majör aktivatörü olarak görev yaptığı düşünülmektedir. PRA'da PRB'nin aktivitesini artırır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda genin aktivasyonunda PRA'nın da PRB kadar görev aldığı düşünülmektedir. Çalışmalarda PR'nin, ÖR-alfa gibi memenin sadece luminal epitel hücrelerinde %15-30 oranında ekspresse edildiği gösterilmiştir (48).

Premalign ve preinvaziv lezyonlarda yapılan az sayıda çalışmada atipinin artması ile PR ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Tümörögenез aşamasında PRA/PRB oranının değiştiği, PRB'nin baskın hale geçtiğine dair kanıtlar vardır. Bu PR izoformları arasındaki değişikliğin meme tümörögenезinde rol oynadığı düşünülmektedir. İnvaziv meme karsinomlarının %60'ı PRA ve/veya PRB ekspresse etmektedir. ÖR-alfa ve PR'yi beraber ekspresse eden tümörlerin endokrin tedaviye cevap verme ihtimali en yüksektir ve en iyi prognoza sahiptirler (48).

2.3.2. Büyüme Faktörleri ve Reseptörleri

Hücrede kansere yol açan değişimlerin büyüme faktörü sentezinde artış ya da büyümeyi inhibe eden faktörlerin sayısında azalmaya bağlı olduğu iddia edilmiştir. Büyüme faktörlerinden EGFR ailesi meme kanserinde tespit edilen önemli bir büyüme faktörü ailesidir. EGFR ailesi hücre membranında monomer olarak bulunan 4 adet reseptörden oluşur. Bunlar EGFR/ErbB1, Her-2/ErbB2 (Her2/Neu, CerbB-2) Her-3/ErbB3 ve Her-4/ErbB4 olarak isimlendirilir. Reseptörlerin hepsi hücre dışında

yer alan bir ligand bağlayıcı bölüm, lipofilik bir transmembran bölümü ve tirozin kinaz (TK) içeren bir sitoplazmik bölümden (Her-3 hariç) oluşur (Şekil 1) (49).



Şekil 1. EGF reseptörleri (52)

Bu güne kadar Her-2'ye spesifik ligand bulunamamıştır. Ligandlar bağlandıklarında reseptörler birbirleriyle homo veya heterodimer oluştururlar ve aktive olan reseptörün hücre içinde bulunan bölümündeki TK fosforilize olur (49).

EGF'nin reseptörüne bağlanması ile reseptör uyarılır ve EGF hücre içine alınır (50). Dimerizasyon sonrası reseptörlerin TK'ları fosforillenir ve böylece pek çok enzimin bağlanabileceği bölgeler açığa çıkar. Bunlara bağlanan enzim ve proteinler bir sinyal ileti zincirini başlatır (Şekil 2) (49).

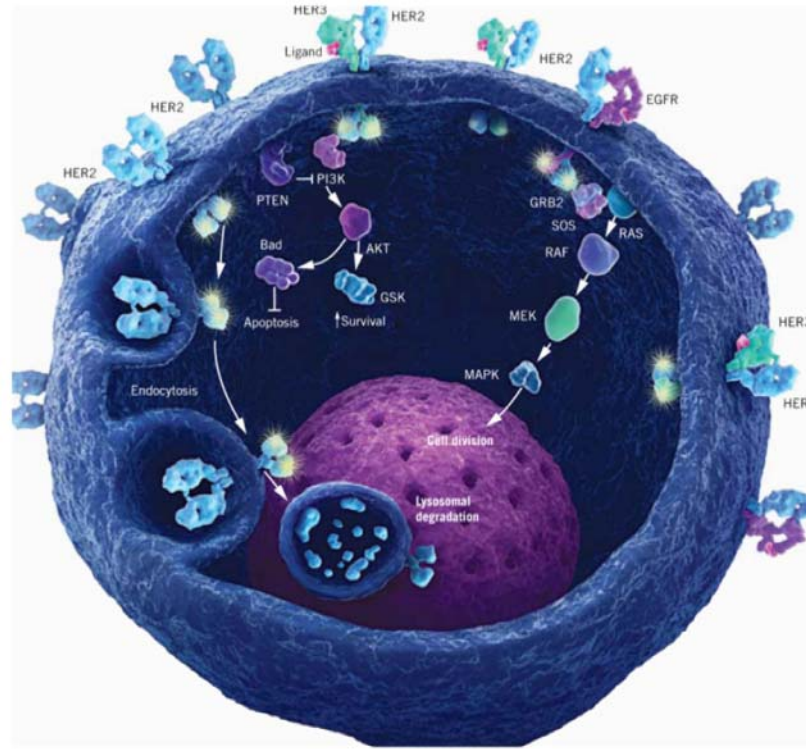
Hücre membranından nukleusa doğru sinyal iletiminin aktarılmasında proto-onkogen ailesinden bazı üyeler (ras, src ailesi gibi) aracılık eder. Bu kaskad boyunca ortaya çıkan onkogenik mutasyonlar devamlı olarak mitozu aktifleyen sinyallerin taşınmasında rol alırlar (50).

İleti en son nukleer transkripsiyon faktörlerine ulaşarak proliferasyon, anjiyogenez ve apoptoz gibi önemli olayları tetikler (49).

Bu sinyal yolları, hücrede eksprese olan reseptörlerin tipi ve sayısının yanı sıra ligandın türü ve sayısına göre çeşitlilik gösterir. Tüm Her molekülleri birbirleriyle de kompleks yapabildiklerinden toplam on kombinasyon oluşabilir. Her-3 hariç hepsinin TK aktivitesi vardır. Ligandsız olan Her-2, gen amplifikasyonuna bağlı olarak hücre membranında fazlaca eksprese edildiğinde kendiliğinden dimerize

olup sinyal ileti yolunu uyarabilir. Kanserlerin çoğunda Her-2'ye eşlik eden ikinci reseptör Her-1'dir (49).

Her-2; Her-2/Neu, diğer adı ile cerbB-2 veya p185 olarak isimlendirilen bu onkogen 17. kromozomda q12 ye yerleşmiştir ve protein ürünü hücre bölünmesi ve farklılaşmasına katılır. Gen amplifikasyonu ve aşırı ekspresyon nedeniyle kanser patogenezi katılan bu onkogen, meme kanserleri için önemli bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir (51).



Şekil 2. Her sinyal yolağı (52)

2.4. Androjen Reseptörü ve Meme Karsinogenezindeki Rolü

2.4.1. Androjen Kaynakları

Premenopozal kadınlardaki 5 ana androjen (serum konsantrasyonları baz alınarak azalan sırada) dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS), dehidroepiandrosteron (DHEA), androstenedion, testosteron (T) ve dihidrotestosteron (DHT)'dir (53,54). DHEA adrenal bezde %50, overlerde %20 ve DHEAS'ın sülfataz ile dönüşümüyle periferik değişimden %30 oranında elde edilir (55). Androstenedion over ve adrenallerde eşit oranlarda üretilir (56). T'nin yaklaşık yarısı androstenedionun

periferal dönüşümünden ve geri kalan yarısı ise adrenal gland ve overden sentezinden kaynaklanır (55).

Menopozla ilişkili birçok hormon profili değişikliği; bu değişiklikler arasında dolaşımdaki östrojen ve progesteron düzeylerinin düşüşü vardır. Menopozdan sonra androjenlerdeki düşüş daha az dramatiktir. Menopozdan sonra azalmış over üretimi nedeniyle androstenedion yaklaşık %50 düşer (57). Her ne kadar T üretimi postmenopozal overde rölatif olarak devam etse de, dolaşımdaki T'de küçük bir düşüş vardır, bu da androstenedionun dolaşımdaki T'ye periferal dönüşümünün düşüşüyle ilgilidir (58). Dolaşımdaki T düzeyleri doğal menopozdan sonra rölatif olarak stabil kalır (57,59). Premenopozal kadınlarda oofektomi östradiol düzeylerinde önemli bir düşüşe neden olur ve postmenopozal kadınlardaki düzeylere düşer. Doğal menopozdan sonra, dolaşımdaki androstenedion düzeylerinde %50 ve T ve DHEA düzeylerinde %70'lik bir düşüş vardır (60). Başlangıçta postmenopozal olan bir kadında oofektomiden sonra, androstenedionda daha da düşüş vardır, bu da overlerin doğal menopozdan sonra androjen üretmeye devam ettiklerini gösterir (59). Postmenopozal kadınlarda, adipoz doku endojen östrojen üretiminin primer kaynağıdır. Bu nedenle, androjenler östradiol ve östrona meme ve diğer dokularda aromatisasyonları ile önemli bir östrojen kaynağı haline gelirler. Östron menopozdan sonra dolaşımdaki östrojenin primer formu gibi görünmektedir (61,57).

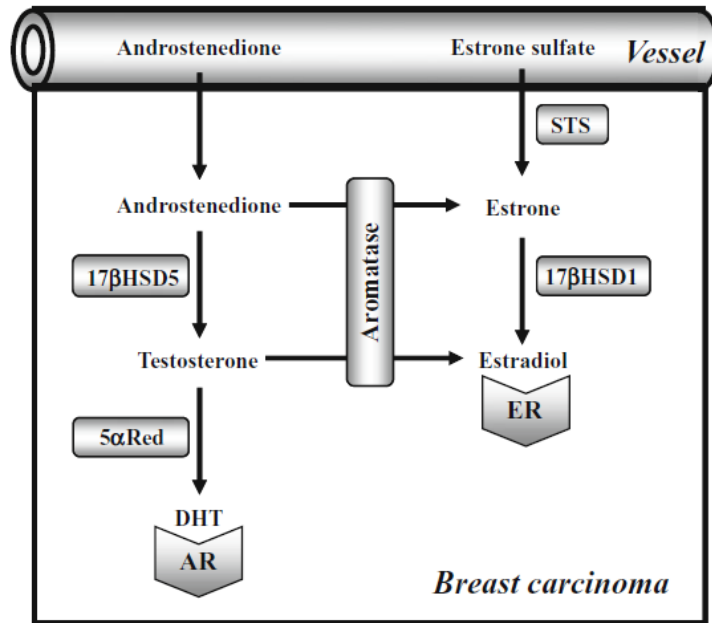
Overler aynı zamanda bir kolesterol derivesi olan pregnenolonun dönüşümü ile sentezlenen progesteronu üretir (62,60). Progesteron düzeyleri menopozdan sonra over foliküllerinin boşalması nedeniyle düşmeye başlar (63).

Aromataz androjenlerin (androstenedion yada T) östrojenlere (östrone yada östradiol) aromatisasyonunu katalize etmektedir. Aromataz mRNA düzeyleri meme kansinomlarında non-malign dokulara göre anlamlı olarak artmıştır. Androstenedion ve T'un substratları sadece östradiol sentezinin prekürsörleri değildir aynı zamanda DHT üretiminin de prekürsörleridir. 5 α -Redüktaz testosteronun potent bir androjen olan DHT'ye dönüşümünü katalize eder. 5 α -Redüktaz aktivitesi meme kansinom dokularında non-tümöral meme dokularına kıyasla 4-8 kat artmıştır (64).

Androjenler arasında, DHT AR'ye en yüksek afinite ile bağlanmaktadır ve testosteronla birlikte AR transkripsiyonel aktivitesini yükseltmektedir. DHT'nin

plazma konsantrasyonları normal kadında ve meme kanseri hastalarında oldukça düşüktür. Ancak, DHT konsantrasyonları meme karsinoma dokularında plazmada olduğundan anlamlı olarak (üç kat) daha yüksektir ve DHT'nin bu doku konsantrasyonu DKİS'da non-neoplastik memede olduğundan 3 kat fazladır bu da meme karsinomalarında DHT'nin olası lokal üretimini düşündürmektedir (64).

Şekil 3 son zamanlarda kanıtlanan meme karsinomunda DHT'nin in situ üretimini yansıtan yolu özetlemektedir (64).



Şekil 3. Meme karsinomu dokusunda DHT'nin in-situ üretimi (64)

2.4.2. Androjen ve Meme Kanseri

Cinsiyet hormonları meme kanseri gelişmesi ve progresyonunda önemli rol oynar ve bir kadının over hormonlarına hayat boyu maruz kalmasına neden olan birçok faktör de meme kanseri riskini artırır (65). Erken yaşta menarş, nuliparite ve geç yaşta menopoz meme kanseri riskini artırırken, emzirmek ve parite koruma sağlamaktadır (66). Ek olarak hormonoterapi kullanımı da meme kanseri riskini artırır (67). İleri sürülen hormonal karsinogenez mekanizmasında hücre proliferasyonundaki artış genetik mutasyonların birikmesine neden olur (68).

Prospektif kohort çalışmalarından elde edilen verilerde meme kanserinin artmış riskinin dolaşımdaki yüksek düzey androjenlerle hem pre hem de postmenopozal kadınlarda ilişkili olduğunu göstermektedir (69).

Meme hücresi proliferasyonu ve meme kanseri gelişiminde testosteronun altta yatan etkisinin mekanizmasına ilişkin iki görüş bulunmaktadır. Androjenler meme kanseri riskini hücre gelişimi ve proliferasyonu AR yoluyla veya indirekt olarak östrojenlere aromatisasyonları yoluyla artırabilir (6). 1960'ların sonunda Grattarola (70,71) gözlemlerine dayanarak "hiperandrojenik teoriyi" ileri sürmüştür, buna göre meme kanseri hastaları sıklıkla yükselmiş kan androjen düzeylerine ve artmış üriner androjen atılımına sahiptir.

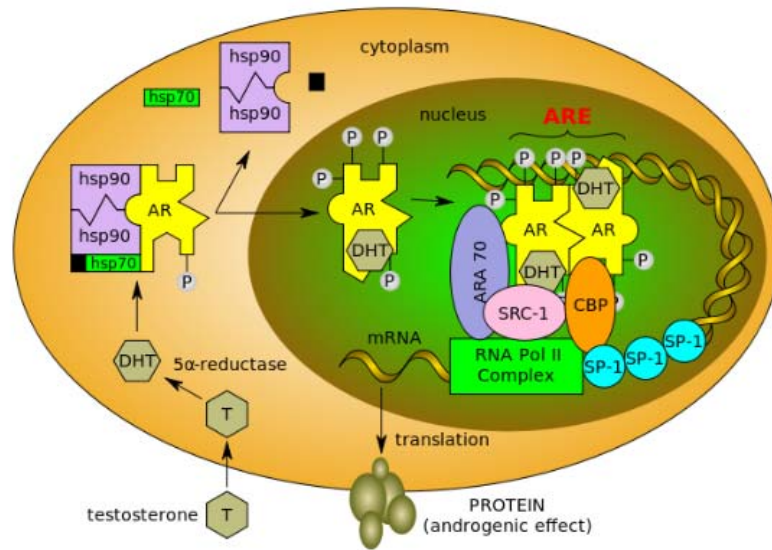
Secreto ve arkadaşları (72, 73) sağlıklı kadınlarda yüksek androjen dolaşım düzeylerinin, özellikle ÖR pozitif meme kanseri riskini artırdığını gösteren "androjen fazlalığı teorisini" ileri sürmüştür. Çoğu epidemiyolojik çalışma dolaşımdaki yüksek androjen düzeyleri ve meme kanseri riskindeki artışın ilişkisini desteklemektedir (78, 74, 75).

Başka bir model androjenlerin memeyi östrojen indüklü stimülasyondan, artmış proliferasyondan ve kanser gelişiminden koruduğudur. Androjenlerin meme epitelindeki inhibitör etkisini gösteren in vivo (76), in vitro (77) ve klinik kanıtlar vardır (78, 74, 79, 80). Kemirgen meme kanseri modellerinde T'nin ve DHT'nin östrojene aromatize olma potansiyeline rağmen AR aktivasyonu yolu ile antiproliferatif ve pro-apoptotik etkili olduğu gösterilmiş ve T'nin mitojenik ve kanser-geliştirici östrojen etkilerini memeli epitelinde kısıtladığı ileri sürülmüştür(77).

2.4.3. Androjen Reseptörü

AR geni X kromozomunda lokalizedir (81) ve ligand aktive transkripsiyon faktörlerinin steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir. (82) T veya DHT'nun direkt etkileri AR'ye bağlanmalarıyla ilişkilidir.

Sitozolik AR, androjen bağlandığında buna uygun bir değişime gider ve nükleusa girer (83). AR sonrasında dimerizasyon, fosforilasyon geçirir ve androjen cevap elementleriyle (ARE) androjen bağımlı genlerin promotör bölgesinde etkileşir. Bunu ko-regülatuar proteinlerin toplanarak sonucunda transkripsiyonel aktivasyonu regüle etmesi takip eder (Şekil 4) (84).



Şekil 4. Androjen reseptörü etki mekanizması (85)

AR aynı zamanda ÖR'nin cevap elementleriyle de yarışmacı şekilde ilişkilidir. AR primer meme kanserlerinin %80'inde ekspresedir, bu da ÖR veya PR eksprese edenlerin yüzdesine benzer veya daha yüksektir (86-88). Mevcut olduğunda, AR meme epitel hücrelerinde ÖR ve PR ile ko-lokalizedir ve meme stromasında veya myoepitelde saptanamaz (89). Bin dört yüz altmış yedi postmenopozal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada tümörlerin %79'unun AR eksprese ettiği tespit edilmiştir (86). Bunlardan %89'u ÖR+, %72'si PR+ ve %93'ü Her2/neu + dir. AR meme kanserlerindeki en yaygın bulunan hormon reseptörüdür. ÖR, PR veya Her2/neu eksprese etmeyen kanserlerin yaklaşık %45'i AR eksprese eder (90,91).

ÖR+ meme kanserinde AR ekspresyonu endokrin tedavi ve prognoza iyi cevapla ilişkilidir (86, 92, 93). AR pozitifliği ÖR+ kanserli kadınlarda bağımsız bir prognostik faktördür (11, 86, 94-98).

2.4.4. Endojen ve Ekzojen Androjenlerin Etkileri

Östrojenlere benzer olarak, androjenler kadınlarda birçok organın fonksiyonunu etkiler, bunlar arasında hipotalamus-pitüiter-over aksı, meme bezi, uterus, kemik ve kardiyovasküler sistem vardır. Diğer yandan, birçok kanıt androjenlerin normal üstü düzeylerinin kadın reproduktif sisteminde anormal büyüme ve muhtemelen tümörögenezise neden olacağını göstermiştir (6).

Hem tek başına östrojen hem de kombine östrojen ve progesteron tedavisinin meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (99). Ewertz ve arkadaşları (100) östrojen ve androjenlerin kombine kullanımının östrojen artı progesteron tedavisinden daha yüksek bir meme kanseri riskiyle ilişkili olduğunu raporlamıştır. Güncel bir vaka kontrol çalışması ise tek başına östrojen veya östrojen artı testosteron tedavisi için artmış riskle ilişkili bir kanıt bulamamıştır; ancak östrojen artı progesteron veya östrojen artı progesteron artı T'da kadınlar için artmış risk raporlamıştır. Ancak bu riski artırmanın T değil progesteron olduğunu ileri sürmektedirler (101).

Dörtbin altıyüz on vakalı ve 24 yıllık takipli olguları içeren başka bir çalışma da, östrojen artı T tedavisi alanlarda hiç hormon replasman tedavisi kullanmayanlara kıyasla 2,5 katlık bir risk artışı olduğu ileri sürülmektedir (102).

2.4.5. Memede Androjenlerin Rolü için Olası Mekanizmalar

Meme epitelinde ve meme kanserinde androjenlerin büyümeyi stimüle edici etkisine dair birçok araştırmacının kabul ettiği mekanizma androjenlerin östrojene biyo-dönüşüm için prekürsör görevi gördüğü, bunun da östrojen artışına neden olduğudur (6).

Ancak, diğer birçok durumda androjenlerin oynadığı büyüme inhibisyon rolünü açıklamamaktadır ve bu nedenle en azından bazı durumlarda dominant mekanizma olmayabilir. Düşük adrenal androjen düzeylerinin meme kanseri ihtimalini yükselttiği ve yüksek düzeylerinin önlediği uzun yıllar boyunca ileri sürülmüştür. Adrenal androjenlerin meme tümör hücrelerinde kabul edilen iki primer etkisi vardır (6).

Birincisi; östrojen yokluğunda, meme kanser hücrelerinin gelişimini ÖR'ye tutunarak stimüle etmektedirler ki bu etki anti-östrojen tedavisi ile bloklanabilir.

İkincisi; östrojen varlığında, meme kanseri hücrelerinin gelişiminde östrojenlerin stimülasyonunu inhibe etmek için anti-östrojen olarak davranmaktadırlar, bu etki AR yolağıyla olmaktadır ve antiandrojenler tarafından bloklanabilir (6).

Bu hipoteze göre, dolaşımında düşük östrojene sahip olanlarda, mesela çoğu postmenopozal kadında, androjenler direkt olarak ÖR'ye bağlanıp östrojenik fonksiyonlar sağlayarak meme epiteli veya kanser hücreleri için büyüme uyarıcı etki göstermektedir. Bu hipotez in vitro gözlemlerde androjenlerin ÖR'ye bağlanabilme kapasitesinden destek almaktadır, ancak östrojenlere kıyasla bağlanma afinitesi oldukça düşüktür. Diğer yandan, rölatif olarak dolaşımında yüksek östrojenlere sahip olanlarda, mesela premenopozal kadınlar, androjenler AR'ye bağlanarak antiöstrojenik etki sağlarlar, bu da meme epitelyal gelişimini veya kanser hücrelerinin stimülasyonunu baskılar. ÖR ve PR ekspresyonunun azaltılması androjenlerin bu etkiye sahip olmasını sağlayan mekanizmalardan birisi olabilir (6).

Çoğu androjenin progestasyonel fonksiyonlara aracılık etmek ve PR'ye bağlanmak için bir takım özelliklerinin olması bilinen bir durumdur. Progesteron meme epitelinde hem büyüme stimülasyonu hem de inhibisyonu dahil olmak üzere komplike bir etkiye sahip olduğundan androjenlerin rapor edilen çift etkisinin aslında progestasyonel etkilerinin bir yansıması olması muhtemeldir. Ek olarak, androjenler uterin stroma hücrelerinden prolaktin sekresyonu, ekspresyonu ve stimülasyonu göstermektedirler ve insan meme kanseri hücrelerinde prolaktin reseptörü ekspresyonunu indüklemektedirler (6).

Diğer taraftan, BRCA1 gen mutasyonu taşıyan kadınlarda, en az bir AR allelinde daha fazla CAG tekrarı taşıyanlar daha az CAG tekrarı taşıyanlardan daha yüksek meme kanseri gelişme riskine sahiptir. BRCA1 proteini AR'ye bağlanan ve AR sinyalleşmesini güçlendiren bir AR ko-aktivatörü olduğundan BRCA1 taşıyıcılarında, androjenlerin AR aracılığıyla meme kanseri gelişmesini inhibe etmesi olasıdır, ancak non-BRCA1 taşıyıcılarda durum böyle olmayabilir (103,104).

Özetle, hem over hem de adrenal orijinli androjenlerin, hem hayvan hem de kültür hücrelerinde meme glandı ve meme kanseri gelişiminde stimülasyon ve inhibisyon etkisi gösterilmiştir. Androjenlerin bu etkiye sahip olmasını sağlayan en az 6 olası mekanizma vardır:

- 1) Androjenler östrojen öncülü olarak hizmet etmekte ve östrojenlere dönüştürülmektedir.

- 2) Androjenler direkt olarak ÖR'ye bağlanıp östrojenik etkilere sahip olmaktadır; adrenal androjenler T ve DHT'ye kıyasla ÖR'ye daha yüksek afiniteye sahiptir bu nedenle bu fonksiyon için daha güçlüdürler.
- 3) Androjenler direk AR'ye bağlanıp androjenik etkiler ortaya çıkarmaktadır.
- 4) Androjenler PR'ye bağlanabilir ve progestasyonel etkiler ortaya çıkarabilir.
- 5) Androjenler prolaktin ve prolaktin reseptörü ekspresyonunu stimüle edip prolaktin fonksiyonu görebilirler.
- 6) BRCA1 taşıyıcılarının durumunda ise, androjenler AR-BRCA1 kompleksi aracılığıyla meme kanseri gelişimini inhibe edebilirler; eğer bu mekanizma gerçekten varsa, AR genindeki CAG tekrarının uzunluğundan etkilenmektedir (6).

Yapılan birçok çalışma bizi artmış androjen ve östrojenlerin reproduktif sistemdeki birçok dokuda tümör oluşumunda sinerjistik çalıştığını gösteren bir hipoteze götürmektedir. Şu ana kadar, bu hipotez kemirgenlerde prostatta, epidimiste, uterus myometriyumunda ve meme glandında yapılan tümör oluşumu çalışmalarında desteklenirken, over ve endometriyumda tümör oluşumu için direk deneysel kanıt hala bulunmamaktadır (6).

2.4.6. Androjen Reseptörünün Meme Kanserinde Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi

AR meme karsinomunda hem invaziv hem de DKİS'da, lobüler karsinomda, BRCA-mutasyonlu tümörlerde ve memenin Paget hastalığında sıkça eksprese olmaktadır (15). AR'nin ekspresyonu meme karsinomunda daha iyi prognozla korelasyon göstermektedir. Meme kanserinde AR; ÖR, tümör boyutu, tümör grade'i, lenf nodu durumu, yüksek Ki-67 düzeyi gibi prognostik belirteçlerle ilişkilidir (15). ÖR-negatif tümörlerde, AR pozitifliği AR-negatif olanlara göre daha iyi hastaliksız sağkalımla ilişkilidir. AR pozitif tümörlü hastalar AR negatiflere göre hastalık rekürrensinden sonra daha iyi sağkalım gösterir (15,110).

Rakha ve arkadaşları (105) 1944 invaziv meme karsinom vaka serisinde tümör boyutu, lenf nodu evresi ve AR pozitifliğini en kullanışlı prognostik belirteçler

olarak belirlemiş ve bunların tümör evresi, ÖR, PR, Her2/neu, EGFR ve TP53'ten daha iyi prognostik belirteç olduğunu tespit etmişlerdir.

AR belirli hasta altgruplarında efektif bir terapötik hedef olarak da kullanılabilir. AR negatif meme kanseri AR pozitif tümörlere göre tamoksifenTM tedavisine anlamlı olarak daha kötü cevap vermiştir. TamoksifenTM artı fluoksimesteron (androjen) metastatik meme karsinomasında tek başına tamoksinefene kıyasla bazı terapötik avantajlar sağlamıştır. Bu yüzden, AR'nin sadece meme karsinomunda sık eksprese olması ve prognozla alakalı olması değil, aynı zamanda özellikle ÖR/PR negatif meme kanserinin hormon tedavisinde ve potansiyel terapötik hedefinde prediktif bir belirteç olarak görev yapabileceği düşünülmektedir (15).

Bir çalışmada AR ekspresyonu; daha küçük tümör boyutu, lenf nodu metastazı olmayışı, düşük histolojik grade ve TP53 ekspresyonu olmayışıyla korele bulunmuştur (91). Ogawa ve arkadaşları (91) bu sonuçlar ile androjen-AR ligandının meme kanserinin gelişmesinde inhibitör etkisi olduğunu ve patogenezinde koruyucu bir rol oynadığını ileri sürmüşlerdir.

İki bin yüz yetmiş bir invaziv kanser, 246 DKİS üzerinde yapılan bir çalışmada AR ekspresyonu çoğu meme karsinom tipinde (İDK'ların %71'i, İLK'ların %96.3'ü, musinöz karsinomların %80.5'i ve tübüler karsinomların %100'ü) görülmüştür (106). Bu büyük popülasyon bazlı çalışmada invaziv meme kanserlerinin %77'sinin AR pozitif olduğu gösterilmiştir (106). Bu çalışmada üçlü negatif meme kanser olgularının %32' sinde (75/237) AR ekspresyonu bulunmuştur. Aynı çalışmada AR negatif tümörlerin daha büyük boyutlu, daha yüksek grade'li ve lenf nod tutulumu daha fazla olan tümörler olduğu bulunmuştur. AR ekspresyonunun ÖR-pozitif meme kanserli kadınlarda bağımsız olumlu prognostik faktör olduğu bulunmuştur (106).

Hanley ve arkadaşları (15) AR'nin meme tümör progresyonundaki rolünü araştırmış ve 43 yüksek grade DKİS olgusunun %93'ünde AR ekspresyonu tespit edilirken 44 yüksek grade İDK'un sadece %55'inde AR ekspresyonu tespit edilmiştir. Otörler, yüksek grade meme karsinomlarında AR'nin DKİS'dan invaziv forma geçmede bir etkisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (15). Meijnen ve arkadaşları

(107) tarafından yapılan bir çalışma 163 DKİS olgusunda AR ekspresyonunu değerlendirmiştir. Bu çalışmada AR ekspresyonu düşük, orta ve yüksek grade DKİS olgularının sırayla %36, 51 ve 26'sında görüldüğü bildirilmiştir (107).

Bir çalışmada AR'lerin BRCA2 ilişkili tümörlerde %80 ve BRCA1/2 negatif meme kanserlerinde %75 eksprese olurken, BRCA1 mutasyonlu meme kanserlerinde %30 eksprese olduğu gösterilmiştir. BRCA1 mutasyonlu meme kanserli vakaların %21'i ÖR ve PR için negatiftir fakat AR için pozitifdir. Bu bulgulara ek olarak herediter BRCA1 ve BRCA2 ilişkili meme karsinomalarının %20'si üçlü negatif bulunmuştur fakat AR eksprese etmektedirler (108).

Tek değişkenli analizler AR'nin ÖR, tümör boyutu, tümör evresi, lenf nodu durumu ve yüksek Ki67 durumu ile birlikte prognostik gücü olduğunu göstermektedir (109). AR pozitif tümörler düşük veya orta histolojik grade ile ilişkilidir (110). Ancak, AR pozitif meme kanserinde artmış aksiller lenf nodu metastazı eğilimi olduğunu gösteren bir çalışma da vardır (110).

Üçlü negatif karsinomada, özellikle lenf nodu pozitifse, AR ekspresyonu kaybında, yüksek nükleer grade, rekürrens gelişimi ve uzak metastazın arttığı bulunmuştur. Bu nedenle AR'nin üçlü negatif karsinomalarda prognostik faktör olarak rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (105).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Olgu Seçimi ve İmmunhistokimyasal İnceleme

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2005-2010 yılları arasında incelenen 148 olguya ait mastektomi, kadranektomi, lumpektomi ve eksizyonel biyopsi materyalleri çalışma grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya dahil edilen 148 olgunun 16'sı DKİS, 132'si invaziv karsinomdur.

Tıbbi Patoloji AD arşivinden temin edilen olgulara ait H-E (Hematoksilen-eozin) ve ÖR, PR, Her2/neu boyalı preparatlar tekrar gözden geçirildi. Neoplastik lezyonlar tekrar grade'lendi ve immunhistokimyasal boyalar yeniden değerlendirildi.

DKİS'lerin grade'lenmesi için Kasım 1997'de Philadelphia'da toplanan DKİS Sınıflaması Konsensus Konferansı'nda önerilen nükleer gradeleme sistemi kullanıldı (111). Bu sisteme göre: normal eritrosit ve duktus epitel hücresinin 1,5-2 katı büyüklükte, monomorfik görünümlü, nadir mitoz ve nükleol içeren, ince kromatinli, polariteleri korunmuş hücrelerden oluşan lezyonlar grade 1 olarak kabul edildi. Büyüklüğü eritrositlerin 2,5 katını geçen, belirgin pleomorfizm gösteren, veziküler nükleuslu, düzensiz kromatinli, çok sayıda nükleol içeren hücrelerden oluşan lezyonlar grade 3 olarak değerlendirilirken, iki grade arasındaki lezyonlar grade 2 olarak kabul edildi. DKİS'da nükleer grade yanı sıra komedo nekroz olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bazal membran içerisinde solid intraepitelyal büyüme paterni gösteren DKİS'lerde nükleer grade'e bakılmaksızın santral zonal nekroz alanları varsa bu alanlar komedo nekroz olarak kabul edildi.

İnvaziv karsinomlarda histolojik grade'leme için, Bloom-Richardson Sistemi Nottingham Modifikasyonu kullanıldı (Tablo 4) (112). Bu sisteme göre histolojik grade, tübül oluşumu, mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizm dikkate alınarak yapılan skorlama neticesinde elde edilmektedir.

Tablo 4. Bloom-Richardson sistemi Nottingham modifikasyonu (112)

Tübül formasyonu	
1 puan	Tümörün %75'inden fazlasında tübül yapısı
2 puan	Tümörde %10-75 arasında tübül yapısı
3 puan	Tümörün %10'dan azında tübül yapısı
Nükleer pleomorfizm	
1 puan	Normal meme epitelyal hücrelerine kıyasla boyut olarak biraz artmış küçük nükleuslu, düzgün sınırlı, üniform nükleer kromatinli, boyutta çok küçük varyasyonları olan hücreler
2 puan	Açık veziküler nükleuslu normalden büyük hücreler, görünür nükleol ve hem boyut hem şekilde orta derecede değişkenlik.
3 puan	Veziküler nükleuslu sıklıkla belirgin nükleollü, boyut ve şekilde belirgin varyasyonları olan, ara sıra çok büyük ve bizar hücreler
Mitoz sayısı (Mikroskop: Nikon Optiphot-2)	
1 puan	0-5 mitoz / 10 BBA
2 puan	6-10 mitoz / 10 BBA
3 puan	>11 mitoz / 10 BBA
Grade	
I	Skor: 3,4,5
II	Skor: 6,7
III	Skor: 8,9

Gradeleme yapıldıktan sonra doku mikroarray tekniği kullanılarak tek bir preparatta multipl doku örneklerinin paralel analizini yapmak amacıyla önce her vakada H-E preparatlarda tümöral alanlar işaretlendi. İşaretlenen preparatlar ile bloklar karşılaştırılarak işaretli alanları içerecek şekilde her biri 2 mm boyutunda olan iki kor doku arrayi kullanılarak bloktan çıkartıldı ve yeni bloğa yerleştirildi. Doku mikroarray (DMA) yöntemi kullanılarak hazırlanan yeni bloklardan immünohistokimyasal inceleme için lizinli lamlara 5 µm kalınlıkta kesitler alındı. DMA kesitler çok döküldüğü ve bazı tümörlerde çok az lezyon görüldüğü için DKİS'lerde AR ekspresyonu DMA kesitler yerine parafin bloklardan hazırlanan kesitlerde değerlendirilmiştir.

Hasta yaşı, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu gibi klinik ve patolojik özellikler hasta dosyalarından ve patoloji raporlarından elde edildi. Olgularda 50 yaş

ve üzerinde olanlar postmenopozal, 50 yaş altında olanlar premenopozal olarak kabul edildi.

Olgularda ÖR ve PR değerlendirmesinde neoplastik hücrelerde %10 ve üzeri hücrede nükleer boyanma pozitif immünreaktivite olarak kabul edildi.

İnvaziv karsinom grubunda Her2/neu durumu CerbB2 Hercep Test™ 4 aşamalı skorlama sistemine göre değerlendirilmiştir (Tablo 5) (113). Olgular, invaziv karsinom alanlarındaki tümör hücrelerinde %10' luk membranöz boyanma varlığı, boyanmanın komplet olup olmadığı ve boyanma şiddeti baz alınarak 0, 1+, 2+, 3+ olarak skorlanmıştır. Çalışmamızda skorları 0, 1+ ve 2+ olan olgularda Her-2/neu overekspresyonu negatif, skor 3+ olan olgular pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 5. Hercep test skorlama sistemi (113)

Skor	Boyanma Paterni
0	İmmünreaktivite yok ya da tümör hücrelerinin %10'undan azında pozitif immünreaktivite
1+	Tümör hücrelerinin %10'undan daha fazlasında soluk, zayıf parsiyel membranöz boyanma
2+	Tümör hücrelerinin %10'nundan daha fazlasında zayıf-orta derecede komplet membranöz boyanma ya da tümör hücrelerinin %30'undan daha azında kuvvetli komplet membranöz boyanma
3+	Tümör hücrelerinin %30'undan daha fazlasında kuvvetli, komplet ve uniform membranöz boyanma

Çalışmamızda; immünohistokimyasal boyamalar için AR (1:100, Rabbit polyclonal, cat. No: RB-9030-P1, Labvision Fremont, CA. USA), antikor kullanıldı.

Çalışma öncesinde pozitif kontrol olarak prostat karsinomu dokusu kullanıldı. Seçilen parafin bloklardan lizinli lam üzerine alınan 4-5 mikron kalınlığında kesitler aşağıdaki aşamalardan geçirilerek immünohistokimyasal boyama işlemi uygulandı.

- Parafin kesitler 60 derecedeki etüvde 1 saat bekletildi.
- Ksilende iki kez 15'er dakika bekletildi.
- Absolü alkolden iki kez 10'ar dakika geçirilerek dehidrate edildi.
- Preparatlar distile suyla yıkandı.

- Antijen retrieval aşaması uygulandı (PT modulle cihazında Citrate Buffer içinde pH=6'da 98°C'de 20 dakika ısıtıldı).
- Distile suda yıkandı.
- Kesitler immunhistokimyasal boyama için VENTANA BenchMark XT tam otomatik boyama cihazına konuldu.
- AR (1:100, Rabbit polyclonal, cat. No:RB-9030-P1, Labvision Fremont,CA. USA) antikoruna ile 30 dakika inkübasyon yapıldı.
- Boyama işlemi IVIEW DAB dedection Kit(sekonder antikor: Biotinylated ve streptavidin HRP) ile prosedür uygulanarak boyama yapıldı
- Boyama işlemi bittikten sonra kesitler cihazdan alındı.
- Çeşme suyunda yıkandı.
- Artan konsantrasyondaki alkollerden (70°, 80°, 96°) geçirilerek rehidratasyon yapıldı.
- Ksilenle yıkandı.
- Mounting medium kullanılarak kapatıldı.
- Negatif kontrol için pozitif kontrol kesitlere primer antikor yerine dilüent solusyon damlatılarak immünhistokimyasal boyama işlemi yapıldı.

AR ile tümör dokusunda kordaki tüm alanda \geq %10 nükleer boyanan hücre bulunması pozitif olarak kabul edildi. Aynı tümöre ait iki kordaki immunhistokimyasal boyanmanın ortalaması alındı.

Olgularda AR'nin DKİS ve invaziv karsinomlu dokulardaki ekspresyon paterninin, ÖR, PR ve Her2/neu ekspresyonu, menopozal durum, grade, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, evre, lenfovasküler invazyon gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi araştırıldı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

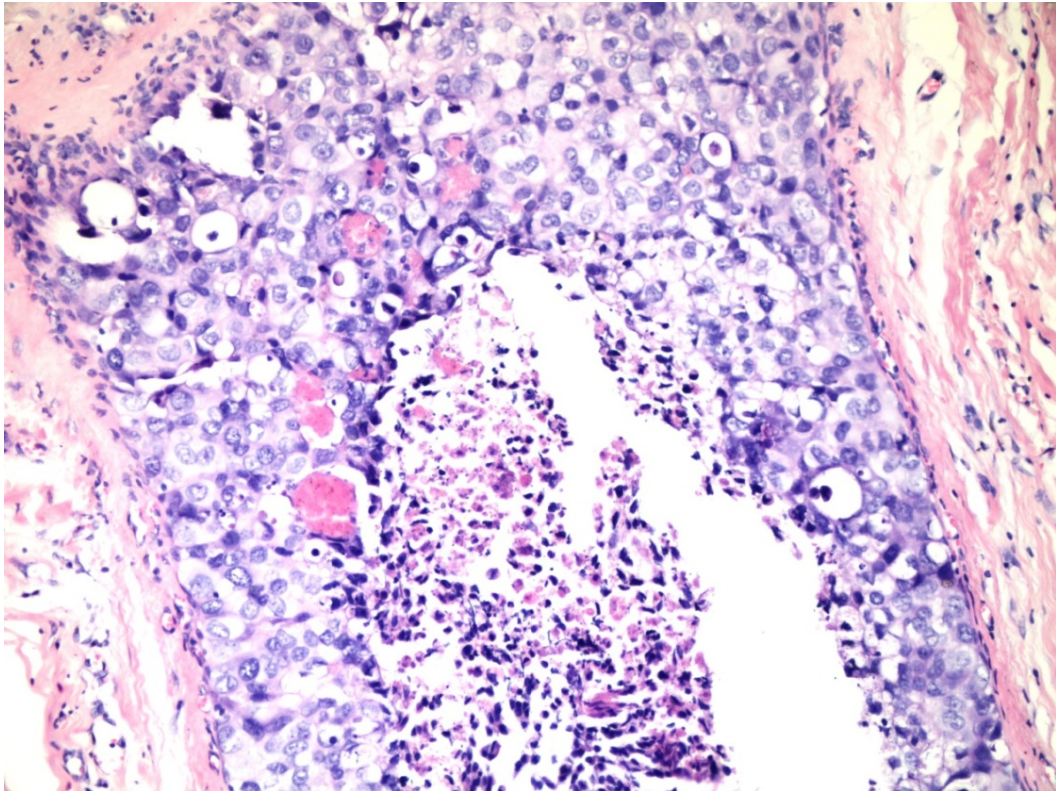
Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Windows için geliştirilmiş SPSS (statistical package for the social sciences) 18.0 paket programında yapılmıştır.

Değerlendirmelerde boyamalar yönünden gruplar arası karşılaştırmalar ve boyama pozitiflikleri üzerindeki bireysel ve hastalığa ait özelliklerin etkileri Ki-Kare ve Fisher's-Exact testleri ile araştırılmıştır. İnsitu karsinom ve invaziv karsinom gruplarında boyanma şiddetlerinin farkı Kruskal Wallis varyant analizi ve Mann-Whitney U testi ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı değerler olarak frekans ve yüzdeler kullanılmıştır. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

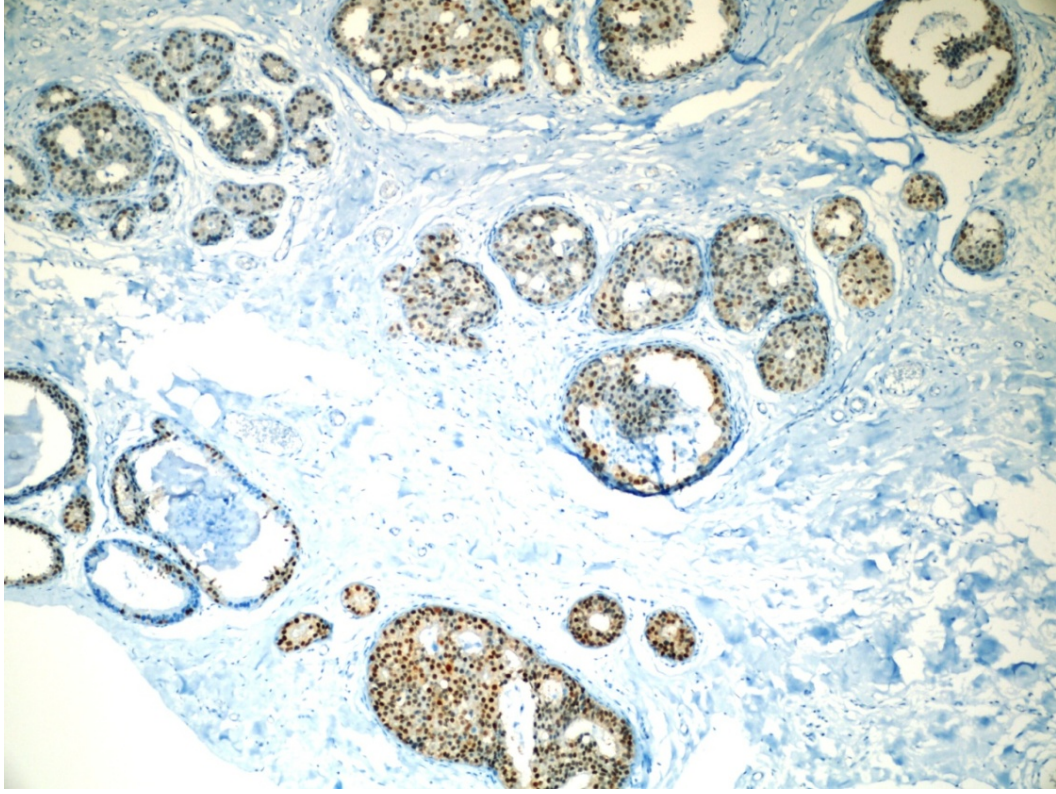
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 148 meme karsinomlu olgunun 16'sı DKİS, 132'si invaziv karsinomdu.

DKİS olgularının tümü kadındı. DKİS olgularında ortalama yaş 52,3 (29-81), median yaş 49'du. Sekizi (%50) tanı anında premenopozal, 8'i (%50) postmenopozaldı. Olguların 4'ü (%25) 40 yaş altı, 12'si (%75) 40 yaş ve üstü idi. Olguların 11'i (%68,7) sağ, 5'i (%31,2) sol taraf yerleşimliydi. Sırasıyla 1 (%6,3), 5 (%31,3) ve 10 (%62,5) olgu nükleer grade 1, 2 ve 3 olarak tespit edilmiştir (Şekil 5). DKİS'ların 6'sında (%37,5) nonkomedo nekroz, 6'sında (%37,5) komedo nekroz izlenirken 4'ünde (%25) nekroz yoktu. AR ile 7 (%43,8) olguda pozitif, 9 (%56,3) olguda negatif immunreaktivite izlendi (Şekil 6). AR, DKİS komşuluğundaki normal meme dokusunda luminal hücrelerde pozitif, myoepitelyal hücrelerde ve stromada negatifti. DKİS'ların klinikopatolojik özellikleri ve AR ekspresyonu Tablo 6'da gösterilmiştir.



Şekil 5. Duktal karsinoma insituda grade 3 histoloji ve komedo nekroz (x200)



Şekil 6. Duktal karsinoma insituda AR nükleer pozitifliği (x100)

Tablo 6. DKİS olgularının klinikopatolojik özellikleri ve AR ekspresyonu

Yaş	Ortalama Median	52,3 (29-81) 49
	40 yaş altı 40 yaş ve üstü	4 (%25) 12 (%75)
Menopozal durum	Premenopoz Postmenopoz	8 (%50) 8 (%50)
Nükleer grade	1 2 3	1 (%6,3) 5 (%31,3) 10 (%62,5)
Nekroz	Nekroz yok Nonkomedo nekroz Komedo nekroz	4 (%25) 6 (%37,5) 6 (%37,5)
AR	Pozitif Negatif	7 (%43,8) 9 (%56,3)

DKİS olgularında grade ile nekroz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,048$) ve pozitif korelasyon vardır ($r=0,617$, $p=0,011$). DKİS olguları 40 yaş altı ve üstü olarak ikiye ayrıldığında yaş ile nekroz arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,012$). Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon göstermektedir ($r=-0,667$, $p=0,005$). DKİS olgularında menopozal durum ile grade ve nekroz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). DKİS olgularında grade ve nekrozun diğer klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi ve korelasyonları tablo 7, 8, 9 ve 10'da gösterilmiştir.

Tablo 7. DKİS olgularında nükleer grade ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

	Nükleer grade		
	1	2	3
40 yaş			
40 yaş altı(n=4)	0(%0)	1(%25)	3(%75)
40 yaş ve üstü(n=12)	1(%8,3)	4(%33,3)	7(%58,3)
p	0,766		
Menopozal durum			
Premenopoz (n=8)	0(%0)	3(%37,5)	5(%62,5)
Postmenopoz(n=8)	1(%12,5)	2(%25)	5(%62,5)
p	0,513		
Nekroz			
Nekroz yok(n=4)	1(%25)	3(%75)	0(%0)
Nonkomedo nekroz var(n=6)	0(%0)	1(%16,6)	5(%83,3)
Komedo nekroz var (n=6)	0(%0)	1(%16,6)	5(%83,3)
p	0,048*		

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Tablo 8. DKİS olgularında nekroz ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

	Nekroz		
	Yok	Nonkomedo nekroz	Komedo nekroz
40 yaş			
40 yaş altı(n=4)	0(%0)	0(%0)	4(%100)
40 yaş ve üstü(n=12)	4(%33,3)	6(%50)	2(%16,6)
p	0,012*		
Menopozal durum			
Premenopoz (n=8)	2(%25)	2(%25)	4(%50)
Postmenopoz(n=8)	2(%25)	4(%50)	2(%25)
p	0,513		

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Tablo 9. DKİS olgularında nükleer grade ile diğer klinikopatolojik parametrelerin korelasyonu

	Nükleer grade	
	r	p
40 yaş	-0,165	0,541
Menopozal durum	-0,048	0,861
Nekroz	0,617	0,011*

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 10. DKİS olgularında nekroz ile diğer klinikopatolojik parametrelerin korelasyonu

	Nekroz	
	r	p
40 yaş	-0,667	0,005*
Menopozal durum	-0,173	0,521

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

DKİS olgularında AR ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki ve korelasyon saptanmamıştır. DKİS olgularında AR ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi ve korelasyonları tablo 11 ve 12’de gösterilmiştir.

Tablo 11. DKİS olgularında AR ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

	AR negatif	AR pozitif
40 yaş		
40 yaş altı(n=4)	2(%50)	2(%50)
40 yaş ve üstü(n=12)	5(%41,6)	7(%58,3)
p	0,771	
Menopozal durum		
Premenopoz (n=8)	4(%50)	4(%50)
Postmenopoz(n=8)	3(%37,5)	5(%62,5)
p	0,614	
Nükleer grade		
1 (n=1)	0(%0)	1(% 100)
2 (n=5)	2(%40)	3(%60)
3 (n=10)	5(%50)	5(%50)
p	0,617	
Nekroz		
Nekroz yok(n=4)	1(%25)	3(%75)
Nonkomedo nekroz var(n=6)	4(%66,6)	2(%33,3)
Komedo nekroz var (n=6)	2(%33,3)	4(%66,6)
p	0,347	

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 12. DKİS olgularında AR ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin korelasyonu

	AR	
	r	p
40 yaş	0,073	0,789
Menopozal durum	0,126	0,642
Nükleer grade	-0,192	0,476
Nekroz	0,000	1,000

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$).

İnvaziv karsinomlu olguların 2'si (%1,5) erkek, 130'u (%98,5) kadındı. İnvaziv karsinom olgularında ortalama yaş 55,8 (25-85) median yaş 54'dü. Tanı anında 50'si (%37,8) premenopozal, 82'i (%62,1) postmenopozaldı. Olguların 10'u (%7,6) 40 yaş altı, 122'si (%92,4) 40 yaş ve üstü idi. İnvaziv karsinomların 64'ü (%48,5) sağ meme, 68'i (%51,5) sol meme yerleşimli idi. İnvaziv tümör odağı çapı 30 (%22,7) olguda ≤ 2 cm, 78 (%59,1) olguda 2-5 cm, 24 (%18,2) olguda > 5 cm di. Olguların 33'ü (%25) pT1, 68'i (%51,5) pT2, 19'u (%14,4) pT3, 12'si (%9,1) pT4'tü. İnvaziv karsinomlu olguların 51'i (%38,6) aksiller lenf nodu metastazı negatif (pN0). Otuzdokuz (%29,5) olguda 1-3 arası (pN1), 15 (%11,4) olguda 4-9 arası (pN2), 27 (%20,5) olguda 10 ve üzeri (pN3) aksiller lenf nodunda metastaz vardı. Tanı anında 23 (%17,4) olgu evre 1, 54 (%40,9) olgu evre 2, 54 (%40,9) olgu evre 3 ve 1 (%0,8) olgu evre 4 olarak tespit edildi. Olguların 81'inde (%61,4) lenfovasküler invazyon tespit edilirken 51 (%38,6) olguda yoktu. Histolojik grade sırasıyla 34 (%25,8) olguda 1, 59 (%44,7) olguda 2 ve 39 (%29,5) olguda 3'tü. İnvaziv karsinomlu olgularının 99'u (%75) İDK, 16'sı (%12,1) İLK, 9'u (%6,8) mikst invaziv duktal lobüler karsinom, 5'i (%3,8) müsinöz karsinom, 2'si (%1,5) kribriform karsinom, 1'i (%0,8) tübüler karsinomdur.

İki erkek olgunun ikisinde 40 yaş üstü idi. Her iki olgudada tümörler sağ taraf yerleşimli ve İDK'du. Her iki olgudada invaziv tümör çapı 2-5 cm. olup, ikisinde pT2 idi. Her iki olguda da lenfovasküler invazyon varken sadece birinde aksiller lenf nodu metastazı (pN3) vardı. Aksiller lenf nodu metastazı olan olgu grade 2, evre 3 iken diğeri grade 1, evre 2 idi. İnvaziv karsinom olgularının klinikopatolojik özellikleri Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. İnvaziv karsinom olgularının klinikopatolojik özellikleri

Yaş ortalaması (Yaş aralığı)	55,8 (25-85)
Median yaş	54
40 yaş altı	10 (%7,6)
40 yaş ve üstü	122 (%92,4)
Menopozal durum	
Premenopoz	50 (%37,8)
Postmenopoz	82 (%62,1)
Taraf	
Sağ	64 (%48,5)
Sol	68 (%51,5)
Histolojik grade	
1	34 (%25,8)
2	59 (%44,7)
3	39 (%29,5)
Tümör boyutu	
≤2 cm	30 (%22,7)
2-5 cm	78 (%59,1)
>5 cm	24 (%18,2)
pT	
1	33 (%25)
2	68 (%51,5)
3	19 (%14,4)
4	12 (%9,1)
Lenfovasküler invazyon	
Var	35 (%26,5)
Yok	97 (%73,5)
Lenf nodu metastazı	
Var	81 (%61,4)
Yok	51 (%38,6)
pN	
0	51 (%38,6)
1	39 (%29,5)
2	15 (%11,4)
3	27 (%20,5)
Evre	
1	23 (%17,4)
2	54 (%40,9)
3	54 (%40,9)
4	1 (%0,8)

İnvaziv karsinom olgularında grade 3 histoloji sadece İDK’da tespit edildi. Diğer histolojik tipler ağırlıklı olarak grade 1 ve 2 bulundu. İnvaziv karsinom olgularında histolojik tip ile histolojik grade ilişkisi tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. İnvaziv karsinom olgularında histolojik tip ile histolojik grade ilişkisi

	Histolojik tip					
	İDK (n=99)	İLK (n=16)	Mikst invaziv duktal lobüler karsinom (n= 9)	Müsinöz karsinom (n=5)	Kribriform karsinom (n=2)	Tübüler karsinom (n=1)
Histolojik grade						
1	17(%17,1)	7(%43,7)	3(%33,3)	4(% 80)	2(%100)	1(%100)
2	44(%44,4)	9(%56,2)	5(%55,5)	1(%20)	0(%0)	0(% 0)
3	38(%38,3)	0(%0)	1(%11,1)	0(%0)	0(%0)	0(% 0)

İnvaziv karsinom olgularında histolojik tip ile tümör boyutu, pT, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu metastaz varlığı, pN ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). İnvaziv karsinom olgularında histolojik tip ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. İnvaziv karsinom olgularında histolojik tip ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi

	Histolojik tip					
	İDK (n=99)	İLK (n=16)	Mikst invaziv duktal lobüler karsinom (n= 9)	Müsinöz karsinom (n=5)	Kribriform karsinom (n=2)	Tübüler karsinom (n=1)
Tümör boyutu						
≤2 cm	21(%21.2)	5(%31.2)	1(%11.1)	1(%20)	2(%100)	0(%0)
2-5 cm	62(%62.6)	8(%50)	5(%55.5)	2(%40)	0(%0)	1(%100)
>5 cm	16(%16.1)	3(%18.7)	3(%33.3)	2(%40)	0(%0)	0(%0)
p	0,279					
pT						
1	23(%23.2)	6(%37.5)	1(%11.1)	1(%20)	2(%100)	0(%0)
2	56(%56.5)	6(%37.5)	3(%33.3)	2(%40)	0(%0)	1(%100)
3	12(%12.1)	3(%18.7)	2(%22.2)	2(%40)	0(%0)	0(%0)
4	8(%8.08)	1(%6.2)	3(%33.3)	0(%0)	0(%0)	0(%0)
p	0,158					
Lenfovasküler invazyon						
Yok	70(%70.7)	14(%87.5)	5(%55.5)	5(%100)	2(%100)	1(%100)
Var	29(%29.2)	2(%12.5)	4(%44.4)	0(%0)	0(%0)	0(%0)
p	0,271					
Lenf nodu metastazı						
Yok	35(%35.3)	8(%50)	2(%22.2)	4(%80)	2(%100)	0(%0)
Var	64(%64.6)	8(%50)	7(%77.7)	1(%20)	0(%0)	1(%100)
p	0,082					
pN						
0	35(%35.3)	8(%50)	2(%22.2)	4(%80)	2(%100)	0(%0)
1	31(%31.3)	5(%31.2)	2(%22.2)	0(%0)	0(%0)	1(%100)
2	12(%12.1)	1(%6.2)	2(%22.2)	0(%0)	0(%0)	0(%0)
3	21(%21.2)	2(%12.5)	3(%33.3)	1(%20)	0(%0)	0(%0)
p	0,514					
Evre						
1	14(%14.1)	5(%31.2)	1(%11.1)	1(%20)	2(%100)	0(%0)
2	43(%43.4)	6(37.5%)	1(%11.1)	3(%60)	0(%0)	1(%100)
3	41(%41.4)	5(%31.2)	7(%77.7)	1(%20)	0(%0)	0(%0)
4	1(%1.01)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)
p	0,160					

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

İnvaziv karsinom olgularında grade ile tümör boyutu ($p=0,038$)($r=0,261$, $p=0,003$), pT ($p=0,049$) ($r= 0,289$, $p=0,001$), lenfovasküler invazyon ($p=0,001$) ($r=0,314$, $p= 0,000$), aksiller lenf nodu metastaz varlığı ($p=0,017$)($r=0,227$, $p=0,009$), pN ($p=0,020$)($r=0,240$, $p= 0,006$) ve evre ($p=0,004$)($r= 0,259$, $p= 0,003$) arasında anlamlı ilişki ve pozitif korelasyon bulunmuştur. İnvaziv meme karsinomlarında histolojik grade ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi ve korelasyonlar tablo 16 ve 17’de gösterilmiştir.

Tablo 16. İnvaziv meme karsinomlarında histolojik grade ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

		Grade		
		1	2	3
Tümör boyutu	≤2 cm(n=30)	13(% 43,3)	13(%43,3)	4(% 13,3)
	2-5 cm(n=78)	17(%21,7)	37(%47,4)	24(%30,7)
	>5 cm(n=24)	4(% 16,6)	9(% 37,5)	11(%45,8)
p		0,038*		
pT	1(n=33)	14(%42,4)	15(% 45,4)	4(% 12,1)
	2(n= 68)	16(%23,5)	30(%44,1)	22(%32,3)
	3(n=19)	4(%21)	8(%42,1)	7(%36,8)
	4(n= 12)	0(%0)	6(% 50)	6(%50)
p		0,049*		
Lenfovasküler invazyon	Yok (n=97)	33(%34)	41(%42,2)	23(%23,7)
	Var (n=35)	1(%2,8)	18(%51,4)	16(%45,7)
p		0,001*		
Lenf nodu metastazı	Yok (n=51)	20(%39,2)	20(%39,2)	11(%21,5)
	Var (n=81)	14(%17,2)	39(%48,1)	28(%34,5)
p		0,017*		
pN	0(n=51)	20(%39,2)	20(%39,2)	11(%21,5)
	1(n=39)	9(%23)	16(%41)	14(%35,8)
	2(n=15)	2(%13,3)	11(%73,3)	2(%13,3)
	3(n=27)	3(%11,1)	12(%44,4)	12(%44,4)
p		0,020*		
Evre	1(n= 23)	10(%43,4)	11(%47,8)	2(%8,6)
	2(n=54)	18(%33,3)	17(%31,4)	19(%35,1)
	3(n=54)	6(%11,1)	31(%57,4)	17(%31,4)
	4(n=1)	0(%0)	0(%0)	1(%100)
p		0,004*		

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Tablo 17. İnvaziv meme kansinomlarında histolojik grade ile diğerklinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyon

	Histolojik grade	
	r	p
Tümör boyutu	0,261	0,003*
pT	0,289	0,001*
Lenfovasküler invazyon	0,314	0,000*
Lenf nodu metastazı	0,227	0,009*
pN	0,240	0,006*
Evre	0,259	0,003*

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$).

Çalışmamızda invaziv kansinom olgularında lenfovasküler invazyon ile tümör boyutu ($p=0,000$) ($r= 0,364$, $p=0,000$), pT ($p=0,000$) ($r=0,470$, $p=0,000$), aksiller lenf nodu metastaz varlığı ($p=0,008$) ($r=0,230$, $p=0,008$), pN ($p=0,000$) ($r=0,343$, $p=0,000$) ve evre ($p=0,000$) ($r=0,470$, $p=0,000$) arasında anlamlı ilişki ve pozitif korelasyon tespit edilmiştir. İnvaziv meme kansinomlarında lenfovasküler invazyon ile diğerklinikopatolojik parametrelerin ilişkisi ve korelasyonlar tablo 18 ve 19’de gösterilmiştir.

Tablo 18. İnvaziv meme kansinomlarında lenfovasküler invazyon ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

	Lenfovasküler invazyon	
	Yok	Var
Tümör boyutu		
≤2 cm(n=30)	28(%93,3)	2(%6,6)
2-5 cm(n=78)	59(%75,6)	19(%24,3)
>5 cm(n=24)	10(%41,6)	14(%58,3)
p	0,000*	
pT		
1(n=33)	31(%93,9)	2(%6)
2(n= 68)	55(%80,8)	13(%19,1)
3(n=19)	9(%47,3)	10(%52,6)
4(n= 12)	2(%16,6)	10(%83,3)
p	0,000*	
Lenf nodu metastazı		
Yok(n=51)	44(%86,2)	7(%13,7)
Var(n=81)	53(%65,4)	28(%34,5)
p	0,008*	
pN		
0(n=51)	44(%86,2)	7(%13,7)
1(n=39)	32(%82)	7(%21,8)
2(n=15)	9(%60)	6(%40)
3(n=27)	12(%44,4)	15(%55,5)
p	0,000*	
Evre		
1(n= 23)	23(%100)	0(% 0)
2(n=54)	49(%90,7)	5(%9,2)
3(n=54)	25(%46,2)	29(%53,7)
4(n=1)	0(%0)	1(%100)
p	0,000*	

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 19. İnvaziv meme kansinomlarında lenfovasküler invazyon ve klinikopatolojik peremetereler arasındaki korelasyon

	Lenfovasküler invazyon	
	r	p
Tümör boyutu	0,364	0,000*
pT	0,470	0,000*
Lenf nodu metastazı	0,230	0,008*
pN	0,343	0,000*
Evre	0,470	0,000*

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

İnvaziv karsinom olgularında lenf nodu metastaz varlığı ile tümör boyutu ($p=0,002$) ($r=0,309$, $p=0,000$), pT ($p=0,002$) ($r=0,230$, $p=0,008$) ve evre ($p=0,000$) ($r=0,595$, $p=0,000$) arasında anlamlı ilişki ve pozitif korelasyon vardır. İnvaziv meme karsinomlarında lenf nodu metastazı ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi ve korelasyonları tablo 20 ve 21’de gösterilmiştir.

Tablo 20. İnvaziv meme karsinomlarında lenf nodu metastazı ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

	Lenf nodu metastazı	
	Yok	Var
Tümör boyutu		
≤2 cm(n=30)	18(%60)	12(%40)
2-5 cm(n=78)	30(%38,4)	48(%61,5)
>5 cm(n=24)	3(%12,5)	21(%87,5)
p	0,002*	
pT		
1(n=33)	20(%60,6)	13(%39,3)
2(n= 68)	23(%33,8)	45(%66,1)
3(n=19)	2(%10,5)	17(%89,4)
4(n= 12)	6(%50)	6(%50)
p	0,002*	
Evre		
1(n= 23)	23(%100)	0(%0)
2(n=54)	22(%40,7)	32(%59,2)
3(n=54)	5(%9,2)	49(%90,7)
4(n=1)	1(%100)	0(%0)
p	0,000*	

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Tablo 21. İnvaziv meme karsinomlarında lenf nodu metastazı ve klinikopatolojik peremetereler arasındaki korelasyon

	Lenf nodu metastazı	
	r	p
Tümör boyutu	0,309	0,000*
pT	0,230	0,008*
Evre	0,595	0,000*

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

İnvaziv karsinom olgularında pN ile tümör boyutu ($p=0,000$) ($r=0,362$, $p=0,000$), pT ($p=0,007$) ($r=0,280$, $p=0,001$) ve evre ($p=0,000$) ($r=0,742$, $p=0,000$) arasında anlamlı ilişki ve pozitif korelasyon vardır. İnvaziv meme karsinomlarında pN ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi ve aralarındaki korelasyon tablo 22 ve 23’de gösterilmiştir.

Tablo 22. İnvaziv meme karsinomlarında pN ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

	pN			
	0	1	2	3
Tümör boyutu				
≤2 cm(n=30)	18(%60)	7(% 23,3)	1(%3,3)	4(%13,3)
2-5 cm(n=78)	30(%38,4)	27(% 34,6)	10(%12,8)	11(%14,1)
>5 cm(n=24)	3(%12,5)	5(%20,8)	4(%16,6)	12(%50)
p	0,000*			
pT				
1(n=33)	20(%60,6)	7(%21,2)	2(%6)	4(%12,1)
2(n= 68)	23(%33,8)	26(%38,2)	8(%11,7)	11(%16,1)
3(n=19)	2(% 10,5)	5(%26,3)	4(%21)	8(%42,1)
4(n= 12)	6(%50)	1(%8,3)	1(%8,3)	4(%33,3)
p	0,007*			
Evre				
1(n= 23)	23(%100)	0(% 0)	0(%0)	0(% 0)
2(n=54)	22(%40,7)	32(% 59,2)	0(%0)	0(%0)
3(n=54)	5(%9,2)	7(%12,9)	15(%27,7)	27(% 50)
4(n=1)	1(%100)	0(% 0)	0(%0)	0(% 0)
p	0,000*			

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

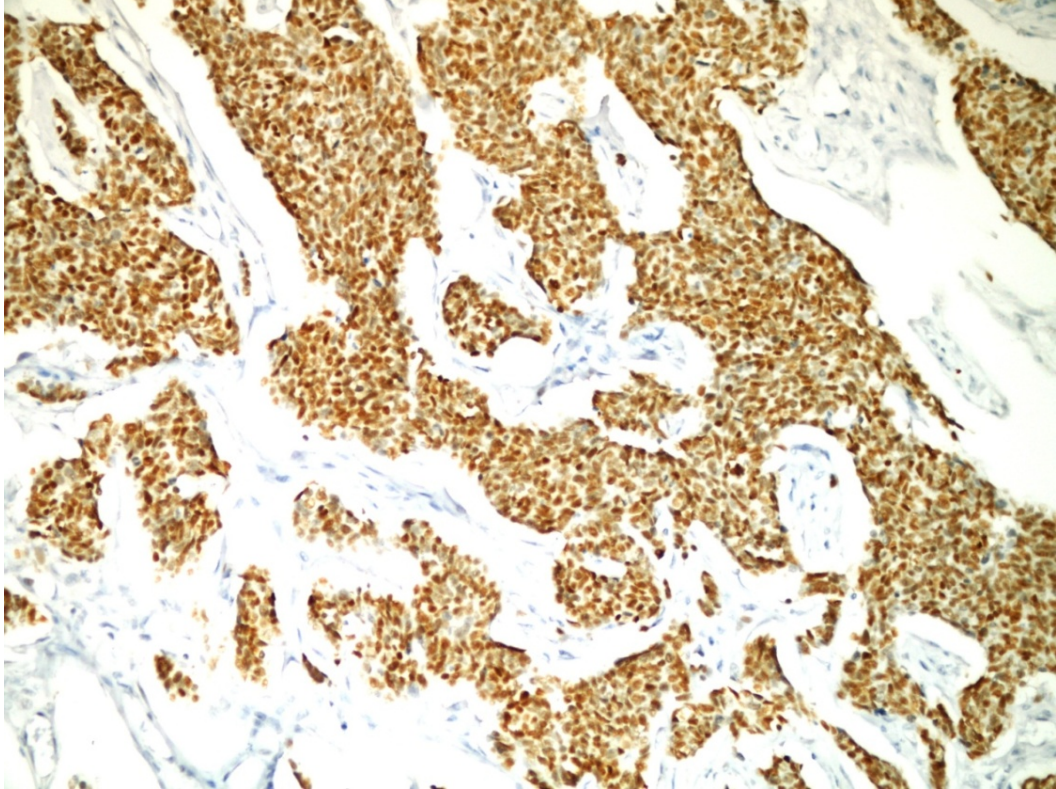
Tablo 23. İnvaziv meme karsinomlarında pN ile diğer klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyon

	pN	
	r	p
Tümör boyutu	0,362	0,000*
pT	0,280	0,001*
Evre	0,742	0,000*

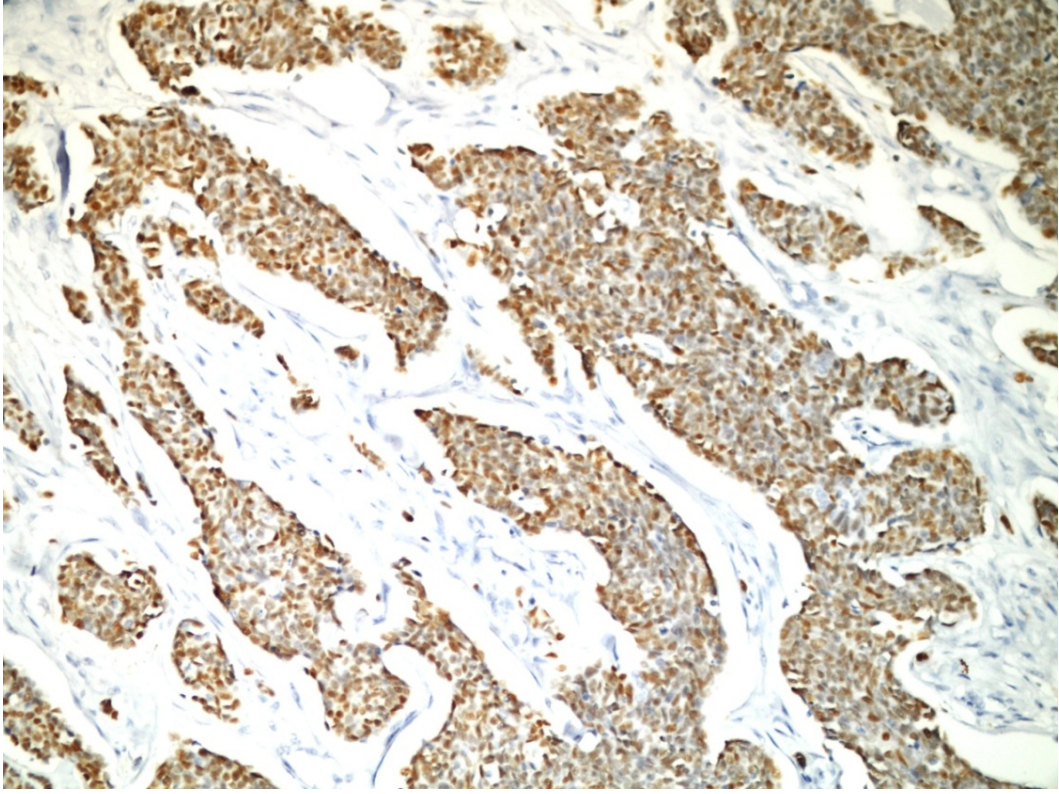
*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

İnvaziv karsinom grubunda ÖR ile 95 (%72) olguda pozitif immünreaktivite izlenirken, 37 (%28) olguda negatif immünreaktivite saptandı. Olguların 77’inde

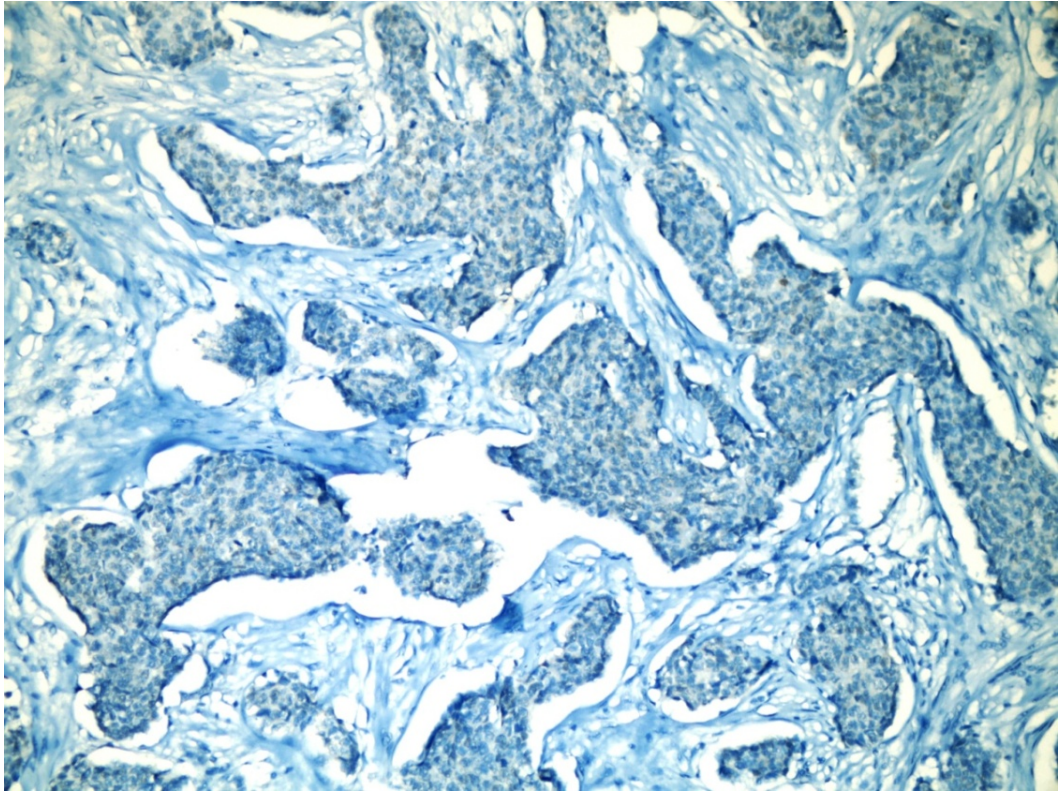
(%58,3) PR ile pozitif immünreaktivite saptanırken, 55'inde (%41,7) negatif immünreaktivite saptandı. AR ile invaziv karsinomların 51'inde (%38,6) pozitif, 81'inde (%61,4) negatif immünreaktivite görüldü. İnvaziv karsinomların 25'inde (%18,9) Her2/neu pozitif, 107'inde (%81,1) negatifti. İki erkek olguda ÖR ve PR pozitif iken, AR ve Her2/neu negatifti (Şekil 7, 8, 9). İnvaziv karsinom olgularının ÖR, PR, AR, Her2/neu ekspresyon dağılımları Tablo 24'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Erkek olguya ait İDK'da neoplastik hücrelerde nükleer ÖR pozitifliği (x200)



Şekil 8. Erkek olguya ait İDK'da neoplastik hücrelerde nükleer PR pozitifliği (x200)



Şekil 9. Erkek olguya ait İDK'da neoplastik hücrelerde AR negatifliği (x200)

Tablo 24. İnvaziv karsinom olgularının ÖR, PR, AR, Her2/neu ekspresyon dağılımları

	Pozitif (n, %)	Negatif (n, %)
ÖR	95 (%72)	37 (%28)
PR	77 (%58,3)	55 (%41,7)
AR	51 (%38,6)	81 (%61,4)
Her2/neu	25 (%18,9)	107 (%81,1)

İnvaziv karsinom olgularında AR ekspresyonu ile grade, tümör boyutu, pT, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu metastaz varlığı, pN ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). ÖR ekspresyonu ile grade($p=0,000$) ($r=-0,585$, $p=0,000$) ve aksiller lenf nodu metastaz varlığı($p=0,035$)($r=-0,183$, $p=0,035$) arasında anlamlı ilişki ve negatif korelasyon bulunmuştur. ÖR ekspresyonu ile tümör boyutu, pT, lenfovasküler invazyon, pN ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). PR ekspresyonu ile grade arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,000$) ve anlamlı negatif korelasyon göstermektedir ($r=-0,371$, $p=0,000$). Ancak PR ekspresyonu ile tümör boyutu, pT, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu metastaz varlığı, pN ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Her2/neu ekspresyonu ile grade arasında anlamlı ilişki ($p=0,004$) ve pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,288$, $p=0,001$). Ancak Her2/neu ekspresyonu ile tümör boyutu, pT, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu metastaz varlığı, pN ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). İnvaziv karsinom olgularında AR, ÖR, PR ve Her2/neu ekspresyonunun klinikopatolojik faktörler ile ilişkisi ve korelasyonları Tablo 25 ve 26’de gösterilmiştir.

Tablo 25. İnvaziv karsinom olgularında ÖR, PR, AR, Her2/neu ekspresyonunun klinikopatolojik faktörler ile ilişkisi

	AR		ÖR		PR		Her2/neu	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Histolojik grade								
1 (n= 34)	15(%44,1)	19(%55,8)	34(%100)	0(%0)	28(%82,3)	6(%17,6)	1(%2,9)	33(%97)
2 (n=59)	26(%44)	33(%55,9)	49(%83)	10(%16,9)	36(%61)	23(%38,9)	11(%18,6)	48(%81,3)
3(n=39)	10(%25,6)	29(%74,3)	12(%30,7)	27(% 69,2)	13(%33,3)	26(%66,6)	13(%33,3)	26(%66,6)
p	0,139		0,000*		0,000*		0,004*	
Tümör boyutu								
≤2 cm (n= 30)	10(%33,3)	20(%66,6)	25(%83,3)	5(%16,6)	19(%63,3)	11(%36,6)	3(%10)	27(%90)
2-5 cm (n= 78)	35(%44,8)	43(%55,1)	56(%71,7)	22(%28,2)	45(%57,6)	33(%42,3)	17(%21,7)	61(%78,2)
>5 cm(n= 24)	6(%25)	18(%75)	14(%58,3)	10(%41,6)	13(%54,1)	11(%45,8)	5(%20,8)	19(%79,1)
p	0,172		0,127		0,781		0,362	
pT								
1(n=33)	12(%36,3)	21(%63,6)	28(%84,8)	5(%15,1)	22(%66,6)	11(%33,3)	4(%12,1)	29(%87,8)
2(n= 68)	28(%41,1)	40(%58,8)	46(%67,6)	22(%32,3)	38(%55,8)	30(%44,1)	16(%23,5)	52(%76,4)
3(n=19)	4(%21)	15(%78,9)	11(%57,8)	8(%42,1)	9(%47,3)	10(%52,6)	3(%15,7)	16(%84,2)
4(n= 12)	7(%58,3)	5(%41,6)	10(%83,3)	2(%16,6)	8(%66,6)	4(%33,3)	2(%16,6)	10(%83,3)
p	0,195		0,113		0,495		0,553	
Lenfovasküler invazyon								
Var (n=35)	9(%25,7)	26(%74,2)	21(%60)	14(%40)	16(%45,7)	19(%54,2)	10(%28,5)	25(%71,4)
Yok(n=97)	42(%43,2)	55(%56,7)	74(%76,2)	23(%23,7)	61(%62,8)	36(%37,1)	15(%15,4)	82(%84,5)
p	0,067		0,066		0,077		0,09	
Lenf nodu metastazı								
Var(n=81)	28(%34,5)	53(%65,4)	53(%65,4)	28(%34,5)	43(%53)	38(%46,9)	18(%22,2)	63(%77,7)
Yok(n=51)	23(%45)	28(%54,9)	42(%82,3)	9(% 17,6)	34(%66,6)	17(%33,3)	7(%13,7)	44(%86,2)
p	0,226		0,035*		0,123		0,225	
pN								
0(n=51)	23(%45)	28(%54,9)	42(%82,3)	9(%17,6)	34(% 66,6)	17(%33,3)	7(%13,7)	44(%86,2)
1(n= 39)	15(%38,4)	24(%61,5)	26(%66,6)	13(%33,3)	19(%48,7)	20(%51,2)	10(%25,6)	29(%74,3)
2 (n= 15)	6(%40)	9(%60)	11(%73,3)	4(% 26,6)	9(%60)	6(%40)	2(%13,3)	13(%86,6)
3(n= 27)	7(%25,9)	20(%74)	16(%59,2)	11(%40,7)	15(%55,5)	12(%44,4)	6(%22,2)	21(%77,7)
p	0,432		0,142		0,385		0,468	
Evre								
1 (n=23)	9(%39,1)	14(%60,8)	21(%91,3)	2(%8,6)	17(%73,9)	6(%26)	2(%8,6)	21(%91,3)
2 (n=54)	25(%46,2)	29(%53,7)	37(%68,5)	17(%31,4)	30(%55,5)	24(%44,4)	13(%24)	41(%75,9)
3 (n=54)	16(%29,6)	38(%70,3)	36(%66,6)	18(%33,3)	30(%55,5)	24(%44,4)	10(%18,5)	44(%81,4)
4 (n=1)	1(%100)	0(%0)	1(%100)	0(%0)	0(%0)	1(%100)	0(%0)	1(%100)
p	0,189		0,126		0,257		0,434	

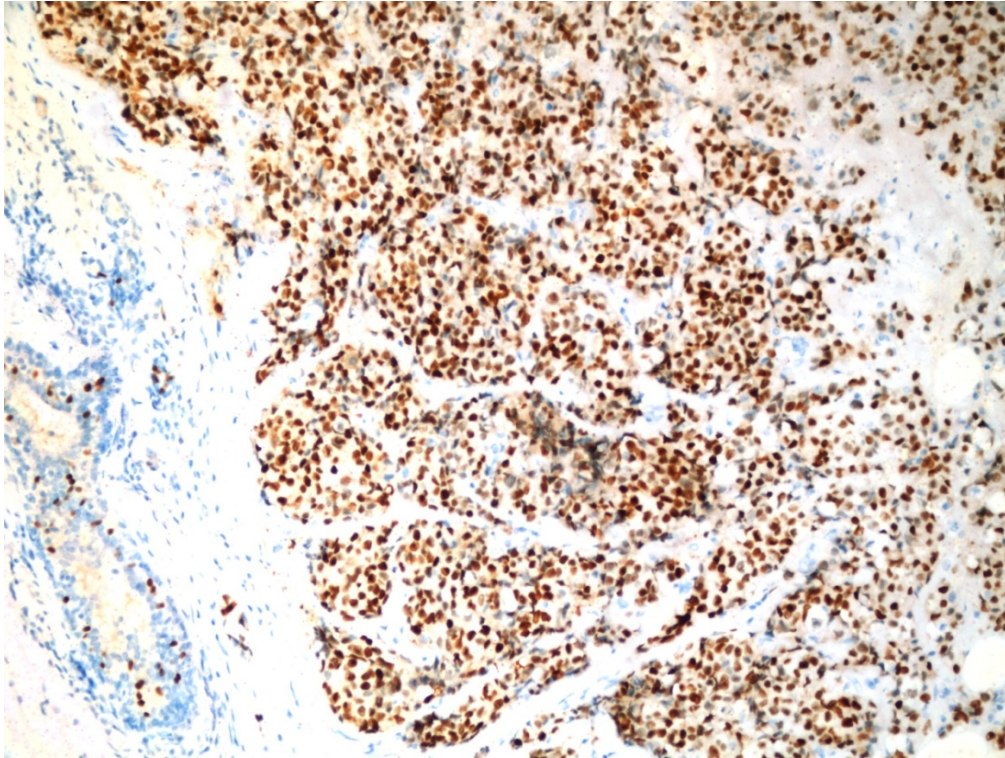
*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 26. İnvaziv karsinom olgularında ÖR, PR, AR, Her2/neu ekspresyonu ile klinikopatolojik faktörler arasındaki korelasyon

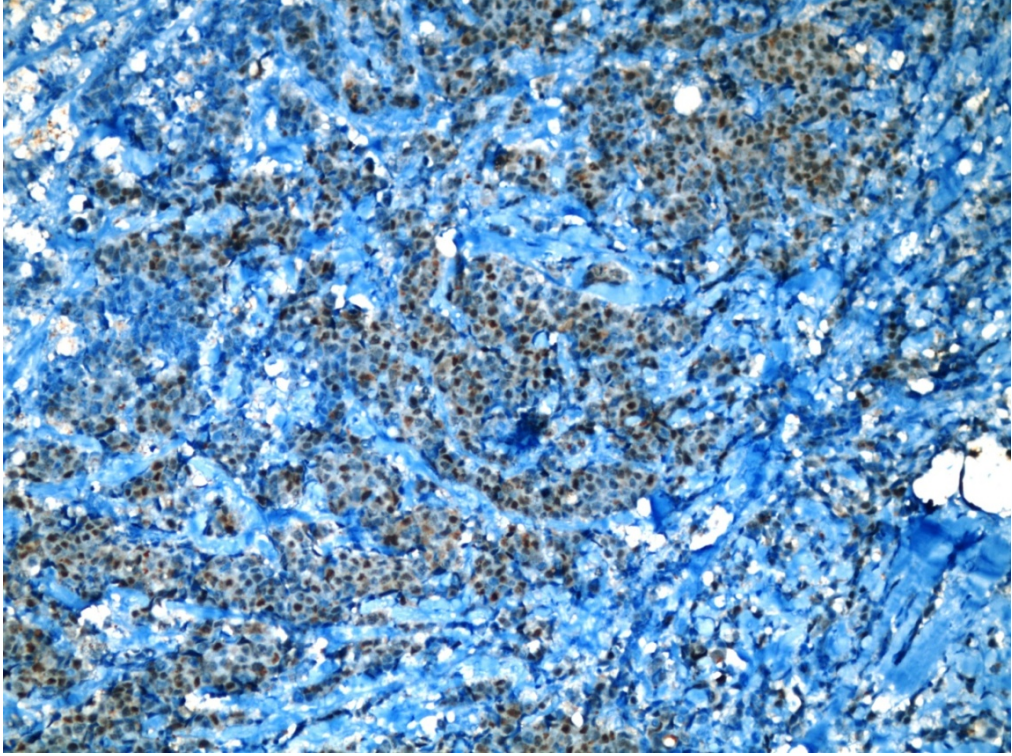
	AR		ÖR		PR		Her2/neu	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Histolojik grade	-0,147	0,093	-0,585	0,000*	-0,371	0,000*	0,288	0,001*
Tümör boyutu	-0,038	0,669	-0,176	0,043*	-0,060	0,491	0,097	0,270
pT	0,014	0,871	-0,121	0,168	-0,075	0,394	0,039	0,653
Lenfovasküler invazyon	-0,159	0,068	-0,160	0,067	-0,154	0,078	0,148	0,091
Lenf nodu metastazı	-0,105	0,229	-0,183	0,035*	-0,134	0,125	0,106	0,228
pN	-0,132	0,132	-0,185	0,034*	-0,093	0,287	0,074	0,397
Evre	-0,096	0,275	-0,145	0,098	-0,116	0,185	0,035	0,694

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$).

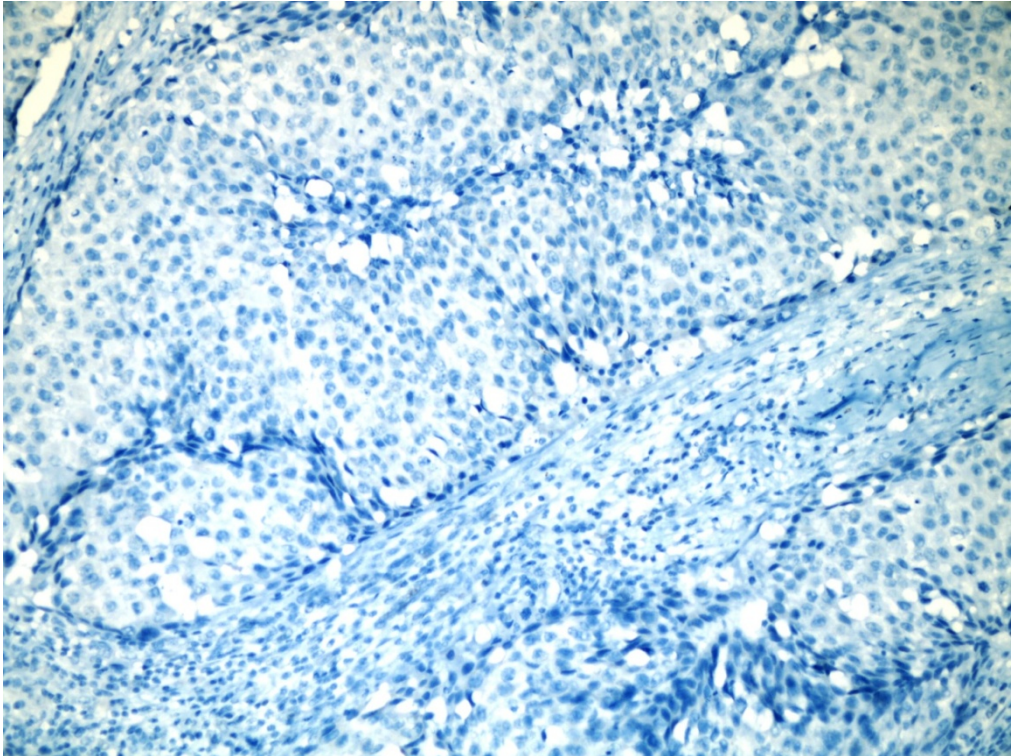
Çalışmamızda, invaziv karsinom olgularında AR ekspresyonunun ÖR ekspresyonu ile anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır ($p=0,012$). Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir ($r=0,218$, $p=0,012$). ÖR pozitif-AR pozitif olgu şekil 10 ve 11’de, ÖR negatif-AR pozitif olgu şekil 12 ve 13’de gösterilmiştir.



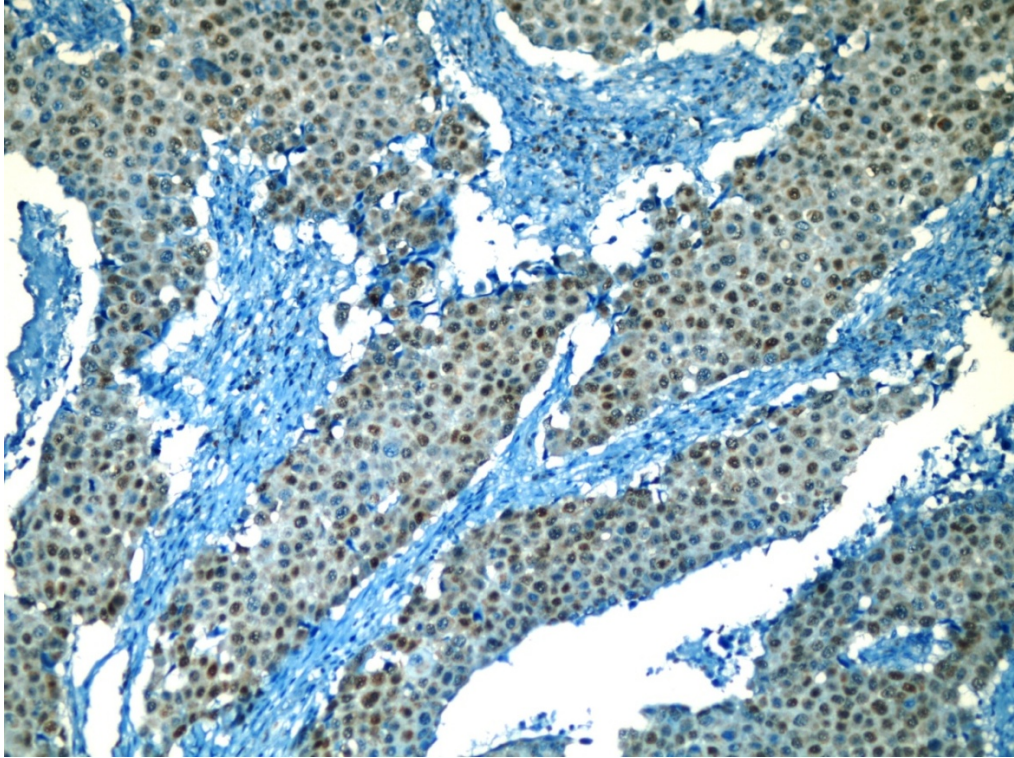
Şekil 10. ÖR+, AR+ İDK’da neoplastik hücrelerde nükleer ÖR pozitifliği (x200)



Şekil 11. ÖR+, AR+ İDK'da neoplastik hücrelerde nükleer AR pozitifliği (x200)



Şekil 12. ÖR-, AR+ İDK'da neoplastik hücrelerde ÖR negatifliği (x200)



Şekil 13. ÖR-, AR+ İDK'da neoplastik hücrelerde AR pozitifliği (x200)

AR ekspresyonu ile PR ve Her2/neu ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

ÖR ekspresyonu ile PR ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p=0,000$) ve pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0,567$, $p=0,000$). ÖR-Her2/neu ekspresyonu ($p=0,000$) ($r=-0,344$, $p=0,000$) ve PR-Her2/neu ekspresyonu ($p=0,012$) ($r=-0,219$, $p=0,012$) arasında anlamlı ilişki ve negatif korelasyon tespit edilmiştir. İnvaziv karsinomlarda AR, ÖR, PR ve Her2/neu ekspresyonlarının birbirleri ile ilişkisi ve aralarındaki korelasyon Tablo 27 ve 28'de gösterilmiştir.

Tablo 27. İnvaziv karsinom olgularında ÖR, PR, AR, Her2/neu ekspresyonlarının birbirleri ile ilişkisi

	PR		AR		Her2/neu	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
ÖR						
Pozitif(n=95)	72(%75,7)	23(%24,2)	43(%45,2)	52(%54,7)	10(%10,5)	85(%89,4)
Negatif(n=37)	5(%13,5)	32(%36,4)	8(%21,6)	29(%78,3)	15(%40,5)	22(%73,3)
p	0,000*		0,012*		0,000*	
PR						
Pozitif(n=77)			32(%41,5)	45(%58,4)		
Negatif(n=55)			19(%34,5)	36(%65,4)		
p			0,415			
Her2/neu						
Pozitif (n=25)	9(%36)	16(%64)	12(%48)	13(%52)		
Negatif(n=107)	65(%60,7)	39(%36,4)	39(%36,4)	68(%63,5)		
p	0,012*		0,286			

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 28. İnvaziv karsinom olgularında ÖR, PR, AR, Her2/neu ekspresyonlarının korelasyonları

	PR		AR		Her2/neu	
	r	p	r	p	r	p
ÖR	0,567	0,000*	0,218	0,012*	-0,344	0,000*
PR			0,071	0,418		
Her2/neu	-0,219	0,012*	0,093	0,289		

Çalışmamızda, 40 yaş altı ve üstü invaziv karsinom olgularında klinikopatolojik parametreler ve immunhistokimyasal ekspresyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 29 ve tablo 30).

Premenopozal ve postmenopozal grupta aksiller lenf nodu metastaz varlığı (p=0,050) (r=-0,171, p=0,051) ve pT (p=0,005) (r=-0,007, p=0,933) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Fakat korelasyon tespit edilmemiştir. Menopozal durum ile histolojik tip, grade, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, pN ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05). Menopozal durum ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi ve aralarındaki korelasyon tablo 29 ve 30'de gösterilmiştir.

Tablo 29. Kırk yaş ve menopozal durum ile diğer klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

	40 yaş		Menopozal durum	
	40 yaş altı	40 yaş ve üzeri	Premenopoz	Postmenopoz
Histolojik grade				
1 (n= 34)	2(%5,8)	32(%94,1)	14(%41,1)	20(%58,8)
2 (n=59)	3(%5)	56(%94,9)	21(%35,5)	38(%64,4)
3(n=39)	5(%12,8)	34(%87,1)	15 (%38,4)	24 (%61,5)
p	0,334		0,863	
Tümör boyutu				
≤2 cm (n= 30)	2 (%6,6)	28(%93,3)	11(%36,6)	19 (%63,3)
2-5 cm (n= 78)	4(%5,1)	74 (%94,8)	27(%34,6)	51(%65,3)
>5 cm(n= 24)	4 (%16,6)	20 (%83,3)	12 (%50)	12 (%50)
p	0,171		0,393	
pT				
1(n=33)	2(%6)	31(%93,9)	11(%33,3)	22(%66,6)
2(n= 68)	4(%5,8)	64(%94,1)	27(%39,7)	41(%60,2)
3(n=19)	4(%21)	15(%78,9)	12 (%63,1)	7(%36,8)
4(n= 12)	0(%0)	12(%100)	0(%0)	12(%100)
p	0,098		0,005*	
Lenfovasküler invazyon				
Var (n=35)	3(%8,5)	32(%91,4)	12(%34,2)	23(%65,7)
Yok(n=97)	7(%7,2)	90(%92,7)	38(%39,1)	59(%60,8)
p	0,795		0,609	
Lenf nodu metastazı				
Var(n=81)	8(%9,8)	73(%90,1)	36(%44,4)	45(%55,5)
Yok(n=51)	2(%3,9)	49(%96)	14(%27,4)	37(%72,5)
p	0,208		0,050	
pN				
0(n=51)	2(%3,9)	49(%96)	14(%27,4)	37(%72,5)
1(n= 39)	4(%10,2)	35(%89,7)	20(%51,2)	19(%48,7)
2 (n= 15)	1(%6,6)	14(%93,3)	7(%46,6)	8(%53,3)
3(n= 27)	3(%11,1)	24(%88,8)	9(%33,3)	18(%66,6)
p	0,599		0,109	
Evre				
1 (n=23)	0(%0)	23(%100)	6(%26)	17(%73,9)
2 (n=54)	5(%9,2)	49(%90,7)	24(%44,4)	30(%55,5)
3 (n=54)	5(%9,2)	49(%90,7)	20(%37)	34(%62,9)
4 (n=1)	0(%0)	1(%100)	0(%0)	1(%100)
p	0,493		0,396	

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 30. Kırk yaş ve menopozal durum ile diğer klinikopatolojik parametrelerin korelasyonu

	40 yaş		Menopozal durum	
	r	p	r	p
Histolojik grade	-0,102	0,225	0,018	0,837
Tümör boyutu	-0,107	0,220	-0,078	0,373
pT	-0,068	0,439	-0,007	0,933
Lenfovasküler invazyon	-0,023	0,797	0,044	0,612
Lenf nodu metastazı	-0,110	0,211	-0,171	0,051
pN	-0,099	0,257	-0,093	0,289
Evre	-0,089	0,309	-0,022	0,805

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$).

İnvaziv karsinom olgularında menopozal durum ile AR arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,050$), fakat korelasyon tespit edilmemiştir ($r=0,171$, $p=0,051$). Menopozal durum ile ER, PR, Her2/neu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). Kırk yaş ve menopozal durum ile AR, ER, PR, Her2/neu ekspresyonu ilişkisi ve aralarındaki korelasyon tablo 31 ve 32'de gösterilmiştir.

Tablo 31. Kırk yaş ve menopozal duruma göre AR, ER, PR, Her2/neu ekspresyonu ilişkisi

	40 yaş		Menopozal durum	
	40 yaş altı	40 yaş ve üzeri	Premenopoz	Postmenopoz
AR				
Pozitif(n=51)	1(%1,9)	50(%98)	14(%27,4)	37(%72,5)
Negatif(n=81)	9(%11,1)	72(%88,8)	36(%44,4)	45(%55,5)
p	0,053		0,050*	
ER				
Pozitif(n=95)	5(%5,2)	90(%94,7)	32(%33,6)	63(%66,3)
Negatif(n=37)	5(%13,5)	32(%86,4)	18(%48,6)	19(%51,3)
p	0,108		0,111	
PR				
Pozitif(n=77)	3(%3,8)	74(%96,1)	29(%37,6)	48(%62,3)
Negatif(n=55)	7(%12,7)	48(%87,2)	21(%38,1)	34(%61,8)
p	0,059		0,952	
Her2/neu				
Pozitif (n=25)	2(%8)	23(%92)	10(%40)	15(%60)
Negatif(n=107)	8(%7,4)	99(%92,5)	40(%37,3)	67(%62,6)
p	0,929		0,808	

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$).

Tablo 32. Kırk yaş ve menopozal durum ile AR, ÖR, PR, Her2/neu ekspresyonunun korelasyonu

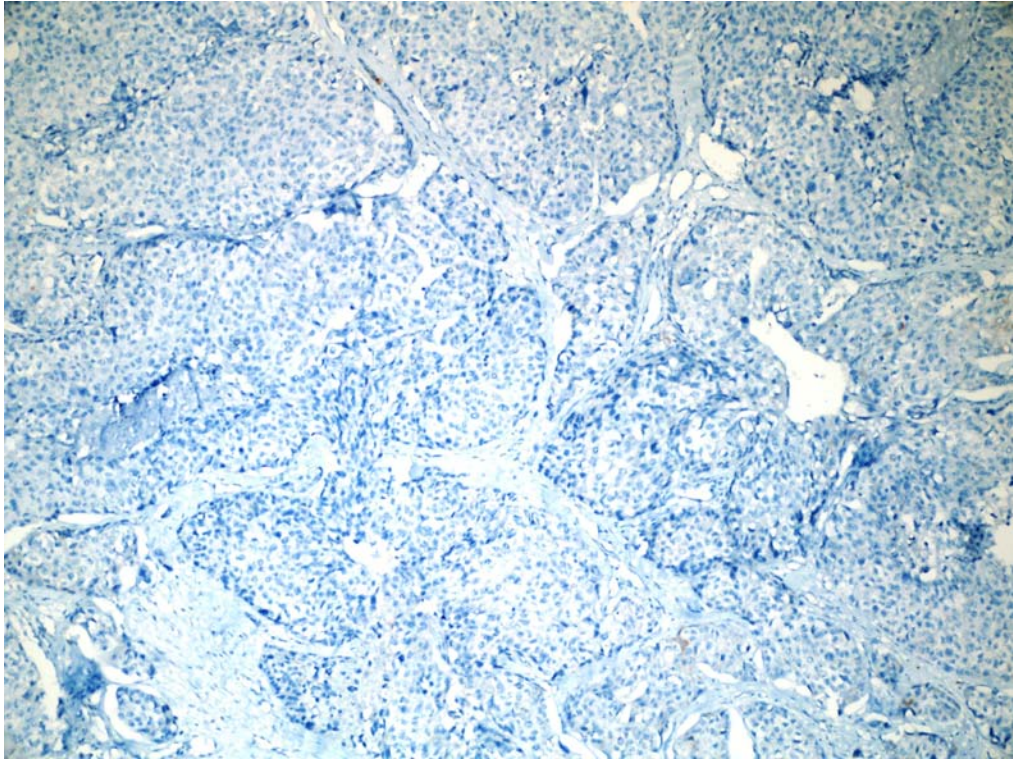
	40 yaş		Menopozal durum	
	r	p	r	p
AR	0,168	0,054	0,171	0,051
ER	0,140	0,109	0,139	0,113
PR	0,165	0,059	0,005	0,952
Her2/neu	-0,008	0,029	-0,021	0,810

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$).

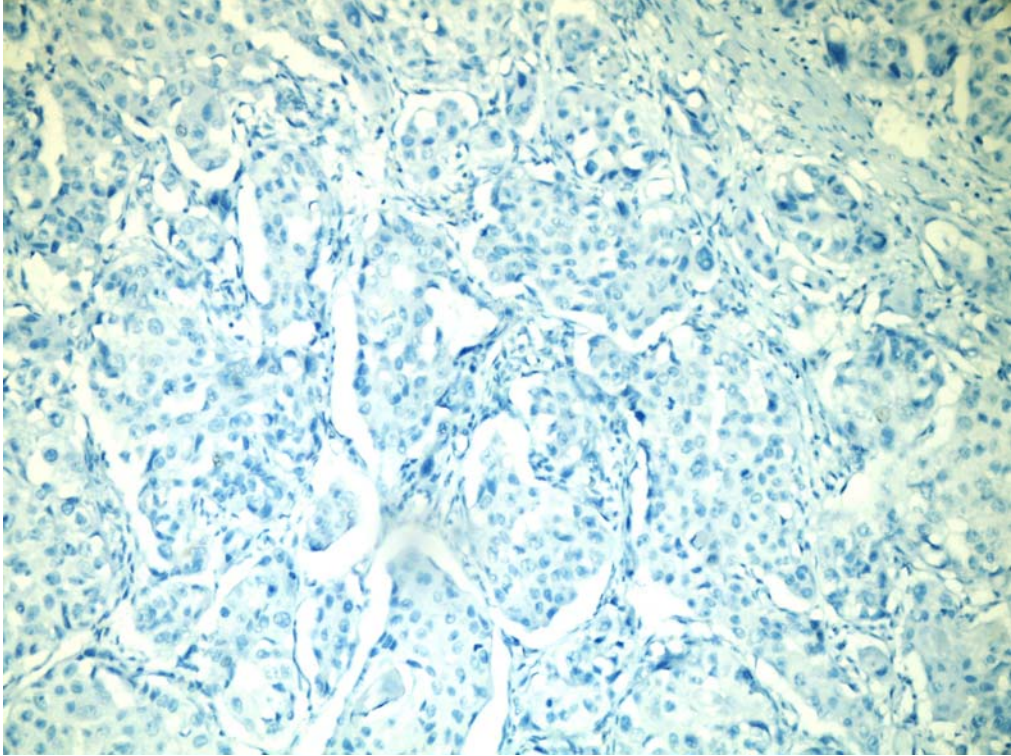
Çalışmamızda invaziv karsinom olgularının 19'su (%14,4) üçlü negatiftir. İnvaziv karsinom olgularında üçlü negatif tümörler ile üçlü negatif olmayan tümörler karşılaştırıldığında grade ($p=0,001$) ($r=0,329$, $p=0,000$), aksiller lenf nodu metastaz

varlığı ($p=0,001$) ($r=0,281$, $p=0,001$) ve pN ($p=0,011$) ($r=0,215$, $p=0,013$) arasında anlamlı ilişki ve pozitif korelasyon vardır (Tablo 33 ve 34)

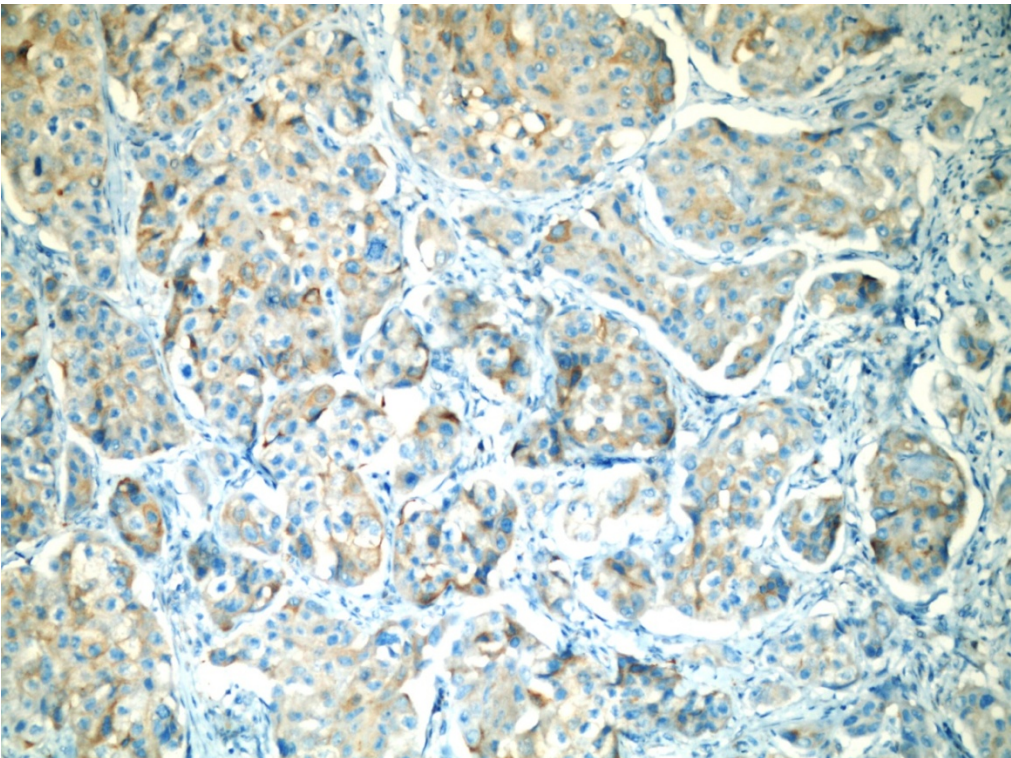
Ayrıca üçlü negatif olmayan tümörlerde AR ekspresyonunun anlamlı olarak pozitif olduğu saptanmıştır ($p=0,027$). Üçlü negatif fenotip ile AR ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon göstermektedir ($r=-0,192$, $p=0,027$). Üçlü negatif-AR negatif olguda hormon reseptörleri ve Her2/neu ekspresyonları şekil 14, 15, 16, 17'da, üçlü negatif- AR pozitif olguda AR ekspresyonu şekil 18'de gösterilmiştir. Üçlü negatif tümörler ile üçlü negatif olmayan tümörler karşılaştırıldığında yaş artıkça üçlü negatif olma olasılığının azaldığı saptanmıştır ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,052$). Üçlü negatif tümörlerin klinikopatolojik parametreler ve AR ekspresyonu ile ilişkisi ve korelasyonları tablo 33 ve 34'da gösterilmiştir.



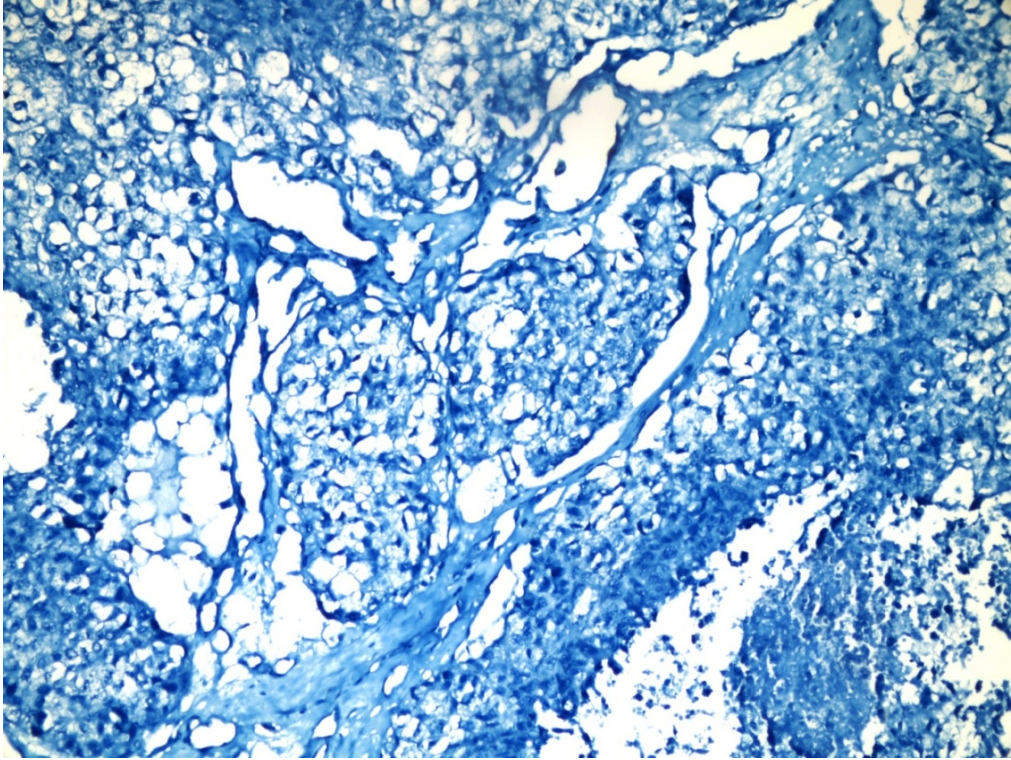
Şekil 14. Üçlü negatif AR(-) İDK'da neoplastik hücrelerde ÖR negatifliği (x200)



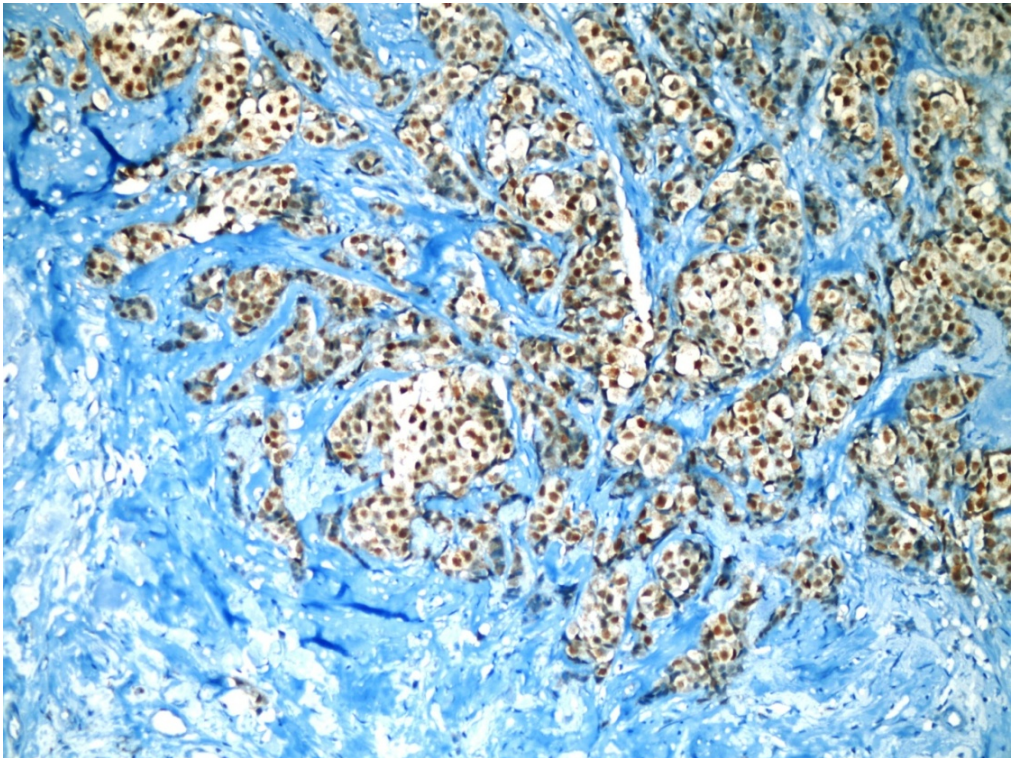
Şekil 15. Üçlü negatif AR(-) İDK'da neoplastik hücrelerde PR negatifliği (x200)



Şekil 16. Üçlü negatif AR(-) İDK'da neoplastik hücrelerde Her2/neu negatifliği (x200)



Şekil 17. Üçlü negatif AR(-) İDK'da neoplastik hücrelerde AR negatifliği (x200)



Şekil 18. Üçlü negatif AR(+) İDK'da neoplastik hücrelerde AR pozitifliği (x200)

Tablo 33. Üçlü negatif tümörlerin klinikopatolojik parametreler ve AR ekspresyonu ile ilişkisi

	Üçlü negatif olmayan tümörler	Üçlü negatif tümörler
Histolojik grade		
1 (n= 34)	34 (%100)	0 (% 0)
2 (n=59)	52 (%88,1)	7 (%11,8)
3(n=39)	27 (%69,2)	12 (%30,7)
p	0,001*	
Tümör boyutu		
≤2 cm (n= 30)	27 (%90)	3 (%10)
2-5 cm (n= 78)	68 (%87,1)	10 (%12,8)
>5 cm(n= 24)	18 (%75)	6 (%25)
p	0,244	
pT		
1(n=33)	30 (%90,9)	3 (%9)
2(n= 68)	58 (%85,2)	10 (%14,7)
3(n=19)	13 (%68,4)	6 (%31,5)
4(n= 12)	12 (%100)	0 (%0)
p	0,062	
Lenfovasküler invazyon		
Var (n=35)	30 (%85,7)	5 (%14,2)
Yok(n=97)	83 (%85,5)	14 (%14,4)
p	0,983	
Lenf nodu metastazı		
Var(n=81)	63 (%77,7)	18 (%22,2)
Yok(n=51)	50 (%98)	1 (%1,9)
p	0,001*	
pN		
0(n=51)	50 (%98)	1 (%1,9)
1(n= 39)	29 (%74,3)	10 (%25,6)
2 (n= 15)	12 (%80)	3 (%20)
3(n= 27)	22 (%81,4)	5 (%18,5)
p	0,011*	
Evre		
1 (n=23)	23(%100)	0(%0)
2 (n=54)	45(%83,3)	9(%16,6)
3 (n=54)	44(%81,4)	10(%18,8)
4 (n=1)	1(%100)	0(%0)
p	0,171	
AR		
Pozitif (n=51)	48(%94,1)	3(%5,8)
Negatif(n=81)	65(%80,2)	16(%19,7)
p	0,027*	

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 34. Üçlü negatif tümörlerde klinikopatolojik parametreler ve AR ekspresyonu korelasyonu

	Üçlü negatif tümörler	
	r	p
Histolojik grade	0,329	0,000*
Tümör boyutu	0,129	0,140
pT	0,079	0,367
Lenfovasküler invazyon	-0,002	0,983
Lenf nodu metastazı	0,281	0,001*
pN	0,215	0,013*
Evre	0,144	0,099
AR	-0,192	0,027*

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$).

İnvaziv karsinom olgularında histolojik alt tipler arasında dengeli bir dağılım olmadığından hormon reseptörleri ve Her2/neu ekspresyonu ile histolojik alt tip arasında istatistik yapılmamıştır.

Üçlü negatif tümörlerin 18'i İDK, 1'i İLK'dir. Diğer histolojik alt tipler arasında üçlü negatif tümör yoktur. İnvaziv karsinom olgularında histolojik alt tiplerde hormon reseptör ve Her2/neu ekspresyon dağılımı ve üçlü negatiflik oranları Tablo 35'da gösterilmiştir.

Tablo 35. İnvaziv karsinom olgularında histolojik alt tiplerde hormon reseptör ve Her2/neu ekspresyon dağılımı

Tümör tipi	AR		ER		PR		c-Erb-B2		Üçlü negatiflik	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Üçlü negatif olmayan tümörler	Üçlü negatif tümörler
Duktal(n= 99)	35(%35,3)	64(%64,6)	63(%63,6)	36(%36,3)	52(%52,5)	47(%47,4)	23(%23,2)	76(%76,7)	81(%81,8)	18(%18,1)
Lobüler(n=16)	8(%50)	8(%50)	15(%93,7)	1(%6,2)	12(%75)	4(%25)	1(%6,2)	15(%93,7)	15(%93,7)	1(%6,2)
Mikst(n=9)	5(%55,5)	4(%44,4)	9(%100)	0(%0)	6(%66,6)	3(%33,3)	1(%11,1)	8(%88,8)	9(%100)	0(%0)
Müsinöz(n=5)	2(%40)	3(%60)	5(%100)	0(%0)	5(%100)	0(%0)	0(%0)	5(%100)	5(%100)	0(%0)
Kribriform(n=2)	0(%0)	2(%100)	2(%100)	0(%0)	1(%50)	1(%50)	0(%0)	2(%100)	2(%100)	0(%0)
Tübüler(n=1)	1(%100)	0(%0)	1(%100)	0(%0)	1(%100)	0(%0)	0(%0)	1(%100)	1(%100)	0(%0)

DKİS ve invaziv karsinomlar AR ekspresyonuna göre karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (tablo36). DKİS'dan invaziv karsinoma geçtikçe AR ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0,084$).

Tablo 36. DKİS ve invaziv karsinomların AR ekspresyonuna göre karşılaştırılması

	AR negatif n(%)	AR pozitif n(%)
DKİS(n=16)	7 (%43,7)	9(%56,2)
İnvaziv karsinom(n=132)	81 (%61,3)	51(%38,6)
p	0,175	

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Meme kanseri kadınlardaki en sık karsinomdur ve kadınlardaki mortalitenin en yaygın ikinci sebebidir. Son 20 yılda, meme kanseri insidansında artış ancak mortalitesinde düşüş vardır. Meme kanseri progresyonunun moleküler biyolojisinin anlaşılmasında devam eden ilerlemeler yeni hedefe yönelik tedavilerin keşfine yardımcı olmuştur (114).

1950'lerden bu yana, östrojenler, ÖR'leri, ÖR blokajı, aromatisasyon inhibisyonu ve benzer konular hakkında çok sayıda çalışma meme kanserinin temel klinik yönetiminde büyük ilerleme sağlamıştır (115). Daha hormonlar bilinmeden önce, 1896 tarihli Beatson'ın ileri evre meme kanserinde bilateral ooferektomi raporu ile başlayan, 1950'lerde Charles Huggins'in insanda ileri evre meme kanserinin bilateral ooferektomi ve adrenalektomi sonrası gerilediğine dair Nobel ödülü almış yazılarının ardından ileri evre meme kanserinin tedavisinde hormon manipülasyonu öne çıkmıştır (115). Huggins ve Dao çalışmalarında ooferektomi geçiren kadınların üriner östrojen atılımının adrenalektomi ile ortadan kalktığı sonucuna ulaşmışlardır. Bu kökten çözücü cerrahi ile ilgili, androjenler özel olarak belirtilmemiş olsa da dikkate alınmıştır çünkü Huggins ve Dao, ileri evre meme kanserinde T verilmesinin terapötik faydası olabileceğini ileri sürmüş ve 15 hastaya testosteron uygulamışlar fakat klinik cevap alamamışlardır (115).

Östrojenler androjenlerin aromatisasyonu sonucu androjenlerden meydana geldikleri için adrenalektomi kadını hem androjenlerden hem de adrenal bezlerde üretilmese bile sonuçta oluşan östrojenlerden mahrum bırakır. Günümüzde kullanılan aromataz inhibitörü ilaçlar androjenden östrojene giden metabolizmayı bloke ederek kadını androjenlerden değil östrojenlerden mahrum bırakır (115).

Kadınlarda yüksek dolaşım androjen seviyesinin meme kanseri gelişimi açısından daha yüksek karsinojen etki ile ilişkili olduğunu bildiren epidemiyolojik raporlar vardır. Endojen T seviyesi ve meme kanseri riski arasındaki ilişki ile ilgili sekiz ileriye yönelik kohort çalışmanın altısında, yükselen endojen T seviyeleri ile postmenopozal meme kanseri riskinde istatistiki önemde artış bildirilmiştir (116).

Genel olarak tedavi planlamada ve prognoz belirlemede en önemli parametre tanı anında kanserin evresidir. Aksiller lenf nodu metastazı, tümör tipi, tümör çapı, histolojik ve nükleer grade, lenfatik invazyon, hormonal durum da prognozu belirlemede bilinen diğer önemli faktörlerdir (41). Ancak tüm bu parametreler göz önüne alındığında ve aynı tedavi yöntemleri uygulandığında bile hastalar arasında tedaviye cevap, rekürrensler, tümör davranışı ve genel prognoz açısından önemli farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Bu durum prognozu etkileyen başka faktörlerin bulunduğu düşüncesini ortaya çıkarmaktadır (117). Son yıllarda bunlar arasında AR de yer almaktadır.

Tarama mamografisinin benimsenmesi ile DKİS'nin insidansı dramatik olarak artmıştır, yıllık tanı alan yeni meme karsinomalarının %25'ine denk gelmektedir (97). Adjuvan radyoterapinin eklenmesi ile bile hala %7-9 rekürrens oranı vardır, bunların yarısı da invaziv kanserlerdir (87).

DKİS yapısal patern, nükleer grade ve nekroz bakımından geniş değişkenlikte histopatolojik prezentasyona sahip heterojen bir hastalıktır (87). Bu histopatolojik parametreler DKİS'nin invaziv kanser olarak rekürrensini saptamada yeterli değildir. Bu nedenle, son on yılda DKİS'de prognostik ve prediktif faktörler olan ÖR, PR, PS2, P53, Her2/neu veya Bcl2 gibi moleküler belirteçlerin potansiyel rollerine olan ilgi artmaktadır. Ancak, bu belirteçlerin hiç birisi DKİS'nin prognostik değerlendirmesini geliştirmemiştir (87).

DKİS'de AR'nin ekspresyonu ile ilgili yayınlanmış sadece birkaç çalışma vardır. Bu çalışmalar DKİS'de AR ekspresyonunu %33,3-88 arasında bildirmiştir (90, 118, 119). Bu çalışmalarda AR ekspresyonu nükleer grade veya diğer bilinen endokrin ilişkili belirteçlerden ÖR, PR, PS2 veya Her2/neu ile ilişkilendirilmemiştir (118,120).

Gonzales ve arkadaşları (87) DKİS olgularında AR ekspresyonu ile hastanın yaşı ve menopozal durum, histolojik grade, histolojik alt tip ÖR, PR ve Her2/neu ekspresyonu gibi klinikopatolojik parametrelerin ilişkisini araştırmışlar ve anlamlı bir ilişki bulmamışlardır. AR ekspresyonunun DKİS'deki histolojik alt tip veya histolojik grade gibi klasik prediktif parametrelerle ve ER, PR, Her2/neu gibi biyolojik faktörlerle ilişkilendirilmemesi AR ekspresyonunun DKİS'de invaziv

tümöre progresyonda bağımsız prognostik belirteç olabileceğini düşündürdüğünü ileri sürmüşlerdir (87). Gonzales ve arkadaşları (87) yaptığı çalışmada saf DKİS ve invaziv tümör komşuluğundaki DKİS vakaları karşılaştırılmış ve AR ekspresyon oranını sırası ile %60,9 ve %93,5 bulmuşlardır. Bu çalışmada normal meme dokusunda AR saptanmamış olup saf DKİS'den, invaziv komponente komşu DKİS'ye ve invaziv karsinoma dönüşümde AR ekspresyonunda artış bulunmuştur. AR'nin meme kanserinde rolü net değildir. Gonzales ve arkadaşları (87) AR ekspresyonunun en azında erken dönemde tümör invazivliği ile korele olabileceğini iddia etmektedirler. Bunu da AR/steroidlerin matriks metalloproteinazlarını upregüle ederek kollajen IV'ün parçalanmasıyla invazyona katkıda buldukları bilgisine dayandırmaktadırlar (87).

Bu çalışmaya zıt olarak Hanley ve arkadaşları (15) yaptıkları çalışmada yüksek grade'li DKİS ile yüksek grade'li İDK arasında AR ekspresyon oranları açısından anlamlı bir fark bulmuşlardır. Yüksek grade'li DKİS ile karşılaştırıldığında yüksek grade'li İDK'da AR ekspresyonunun anlamlı kaybı, AR'nin yüksek grade'li DKİS'den yüksek grade'li İDK'ye dönüşümde kritik bir rol oynayabileceğini göstermektedir (15). Bu çalışmada ilginç olarak, yüksek grade'li ve yüksek grade'li olmayan İDK'lar arasında AR ekspresyonu bakımından belirgin bir fark olsa da, yüksek grade'li ve yüksek grade'li olmayan DKİS arasındaki oranlar benzerdi (15).

Park ve arkadaşlarının (121) yaptığı çalışmada DKİS olgularında AR ekspresyon oranı %72,9 bulunmuştur. Collins ve arkadaşları (106) 246 DKİS olgusunda AR ekspresyon oranını %86 bulmuşlardır (106). Aynı çalışmada DKİS olgularında yüksek nükleer grade'li lezyonların AR pozitif olma olasılığı düşük veya orta gradeli lezyonlara göre daha az bulunmuştur (106).

Moinfar ve arkadaşları (90) yaptıkları çalışmada DKİS vakalarında AR'nin neredeyse tüm grade 1 tümörlerinde eksprese olduğunu fakat grade 2 ve grade 3 DKİS'larda daha az sıklıkla eksprese olduğunu bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda AR ekspresyon oranı DKİS olgularında %43,8, invaziv karsinom olgularında %38,6 olarak bulunmuştur. DKİS ve invaziv karsinomlar AR ekspresyonuna göre karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. DKİS'den

invaziv karsinoma geçtikçe AR ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yapılan çalışmalar yüksek nükleer grade'li ve komedo nekroz içeren intraduktal karsinomların daha yüksek oranda lokal rekürrens gösterdiklerini ve invaziv nükslerin bu tip tümörlerde daha sık olduğunu göstermiştir (122). DKİS'de grade arttıkça nekrozunda arttığı bildirilmektedir (37).

Çalışmamızda DKİS olgularında grade arttıkça nekroz oranının arttığı buna karşın yaş arttıkça nekroz oranının azaldığı bulunmuştur. Bu da DKİS'de agresif davranışı gösteren iki parametre olan nükleer grade ve nekrozun korele olduğu bilgisi ile uyumludur. DKİS olgularında menopozal durum ile grade ve nekroz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak DKİS olgularında AR ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (97, 107, 118).

Meme kanseri olgularının %77'si 50 yaş üzeri kadınlarda görülür. Tanı anında ortalama yaş 64'tür (25). Çalışmamızda invaziv karsinom olgularında ortalama yaş 55,8 (25-85) median yaş 54 olup literatüre göre daha gençtir. Ülkemizde kayıt altında olan 14.449 meme kanseri olgusunun %17'si 40 yaşın altında, %55'i 50 yaşın üzerindedir (24). Literatürde 230.480 meme kanseri olgusunun %4,9'u 40 yaşın altında, %78,1'i 50 yaşın üzerindedir (27). Çalışmamızda Türkiye ortalamasına göre 40 yaş altı olgularımız (%7,6) daha az, 50 yaş üstü olgularımız (%62,1) daha fazla tespit edilmiştir. Literatüre göre 40 yaş altı olgularımız daha fazla, 50 yaş üstü olgularımız ise daha azdır (27).

Erkeklerde meme kanseri nadir olup tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur (27). Ülkemizde erkek meme kanseri sıklığı %1,5 olarak bildirilmiştir (123). Çalışmamızda 132 meme kanserli olgudan 2'sinin (%1,5) erkek olduğu ve literatürle uyumlu olduğu saptanmıştır. Erkek meme kanseri, kadın meme kanserine oranla daha ileri yaşta olmak üzere en sık 60-69 yaşlarında görülmektedir (124). Çalışmamızda erkek olguların meme kanserine, kaynaklarda belirtildiği gibi daha ileri yaşlarda (67 ve 77 yaş, ortalama 72 yaş) rastlandığı görülmektedir.

Çalışmamızda erkek meme kanseri olguların biri ileri evrede (evre 3) başvurmuştur. Her iki olguda da tümör İDK'ydi. Her iki olguda da invaziv tümör

odağı çapı 2-5 cm. olup, ikisi de pT2 idi. Her iki olguda da lenfovasküler invazyon varken sadece birinde aksiller lenf nodu metastazı (pN3) vardı. Aksiller lenf nodu metastazı olan olgu grade 2, evre 3 iken diğeri grade 1, evre 2 idi.

Giordano ve arkadaşları (125) 2537 erkek, 383,146 kadından oluşan meme kanseri olgularında erkeklerde kadınlara göre belirgin olarak daha yüksek ÖR ve PR ekspresyonu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada erkeklerin %90,6'sı, kadınların %76'sı ÖR, erkeklerin %81,2'si, kadınların %66,7'si PR pozitif bulunmuştur (125).

Erkek meme kanseri olgularına ait 46 raporu gözden geçiren başka bir çalışma sırası ile ÖR, PR ve Her2/neu ekspresyon oranlarını %81, %74, %37 tespit etmişlerdir (126).

Literatürde kadın meme kanseri ile karşılaştırıldığında erkek meme kanserinde daha yüksek ÖR pozitifliği bildirilmiştir. Erkeklerde meme kanserlerinin yaklaşık %64-85'i ÖR pozitif olup % 70'den daha fazla oranda PR pozitifliği tespit edilmiştir. Her2/neu ekspresyonundaki artış daha az oranlardadır (127-131).

Erkek meme kanserinde ÖR, PR, AR ekspresyon oranları sırası ile Andre ve arkadaşları (130) tarafından (90 olgu) %72, %74, %0, Kwiatkowska ve arkadaşları (132) tarafından (43 olgu) % 61,5, %71,8, %38,5, Rayson ve arkadaşları (131) tarafından (77 olgu) %91, %96, %95 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda iki erkek olguda ÖR ve PR pozitif iken, AR ve Her2/neu negatifti.

Çalışmamızda histolojik grade sırasıyla 34 (%25,8) olguda 1, 59 (%44,7) olguda 2 ve 39 (%29,5) olguda 3'tü. İnvaziv karsinom olgularında grade 3 histoloji sadece İDK'da tespit edildi. Diğer histolojik tipler ağırlıklı olarak grade 1 ve 2 bulundu. Çalışmamızda invaziv karsinom olgularında histolojik tip ile tümör boyutu, pT, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu metastaz varlığı, pN ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. İnvaziv karsinom olgularında grade ile tümör boyutu, pT, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu metastazı varlığı, pN, ve evre arasında anlamlı ilişki ve pozitif korelasyon bulundu. Bulgularımız literatür ile uyumludur(133).

Bilindiği gibi tümör çapı TNM evreleme sisteminde kullanılan bağımsız bir prognostik faktördür. Yapılan birçok çalışmada tümör çapının, nodal metastaz insidansı, nüks riski ve sağkalım ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (41).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak invaziv karsinom olgularında lenfovasküler invazyon ile tümör boyutu, pT, aksiller lenf nodu metastaz varlığı, pN ve evre arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (133,25,37,138). İnvaziv karsinom olgularında lenf nodu metastazı olan olgular olmayanlara göre daha büyük tümör boyutu, daha ileri pT ve daha ileri evreye sahipti. Çalışmamızda tümör boyutu arttıkça metastatik lenf nodu sayısının ve evrenin arttığı bulunmuştur. Bulgularımız literatür ile uyumludur (41,134).

ÖR normal meme glandının gelişimi ve diferansiyasyonunu regüle eder ve çoğu meme kanserlerinin progresyonu ve gelişiminde önemlidir. ÖR negatif, PR negatif meme kanseri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %25-30'unu oluşturur ve genel olarak hormon reseptör pozitif hastalıklardan daha agresif bir klinik seyri vardır (135). Hem ÖR hem PR'nin bir meme tümöründe birlikte bulunması ÖR pozitif tümürlü hastalarda gözlenen hormonal yaklaşımlara cevabı %55'ten %75-80'e çıkarmaktadır (90). Sadece bir tip reseptörü olanlar hormonal tedaviye %40 cevap verirken çift negatif fenotipli tümörler %10'dan daha az cevap verme olasılığına sahiptir (105). Çalışmalar PR durumunun meme kanserinin davranışını saptamada ÖR durumu kadar değerli olduğunu ve tümör hücreleri tarafından PR kaybının daha kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (90).

Literatürde ÖR ekspresyonu ile aksiller lenf nodu metastazı arasındaki ilişki değişkendir. Putti ve arkadaşları (136) ÖR negatifliği ile aksiler lenf nodu negatifliğini korele bulmuşken başka bir çalışma ÖR ekspresyonu ile aksiller lenf nodu metastazı arasında ilişki bulmamıştır (133). Bizim çalışmamızda aksiller lenf nodu metastazı olan olgular olmayanlara göre daha düşük ÖR ekspresyonuna sahipti. Ancak PR ekspresyonu ile aksiller lenf nodu metastaz varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda ÖR ve PR ekspresyonu ile tümör boyutu, pT, lenfovasküler invazyon, pN ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Her2/neu amplifikasyonu ve overekspresyonu meme kanserinde % 25-30 oranında görülür (137). Her2/neu aşırı ekspresyonu yüksek grade DKİS'ların

neredeysi hepsinde, İDK'ların %20-30'unda ve İLK'ların daha az bir yüzdesinde bulunmaktadır. Aksine, tübüler karsinomda ve diğere grade 1 karsinomlarda tipik olarak bulunmamaktadır (37).

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak İDK'ların %23,2'sinde, İLK'ların %6,2'sinde Her2/neu aşırı ekspresyonu tespit edilmiştir. Müsinöz, tübüler ve kribriform karsinomda Her2/neu aşırı ekspresyonu görülmemiştir. Otuz dört Grade 1 karsinom olgumuzun sadece 1'inde (%2,9) Her2/neu aşırı ekspresyonu bulunmuştur.

ÖR ekspresyonu ile meme karsinomunun histolojik tipi ve grade arasında anlamlı bir ilişki vardır. Grade arttıkça ekspresyon azalmaktadır (138). Her-2/neu ekspresyonu genellikle histolojik grade'i yüksek, lenf nodu metastazı olan ve hormon reseptörleri negatif tümörlerde görülmektedir (138).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak invaziv karsinom olgularında grade arttıkça ÖR ve PR ekspresyonunun azaldığı, Her2/neu ekspresyonunun ise arttığı bulunmuştur (37,138). Çalışmamızda Her2/neu ekspresyonu ile tümör boyutu, pT, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu metastaz varlığı, pN ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda literatüre uyumlu olarak Her2/neu ekspresyonu; ÖR ve PR ekspresyonu ile ters korele bulunmuştur (37). Bu bulgularda klasik prognostik parameterlerden olan histolojik grade'in agresif davranış gösteren Her2/neu ile ters korelasyonu ile uyumludur. İyi prognostik parametre olan düşük histolojik grade'in ÖR ve PR ile ilişkili olduğu ve pozitif korelasyon gösterdiği verileri ile uyumludur (37,138).

Niemeier ve arkadaşları (139) çalışmalarında 189 invaziv meme karsinomunda %80 oranında AR ekspresyonu tespit etmişlerdir. Gonzalez ve arkadaşları (94) bu çalışmada kullanılan aynı antikor klonu ve dilüsyonu kullanarak 111 meme karsinomunda AR reaktivitesini %74,8 oranında bulmuşlardır. Isola ve arkadaşları (22) 76 meme karsinomu serisinde AR ekspresyonunu %79 olarak saptamıştır. Yüz frozen meme kanseri dokusunda, Kuenen-Bouemeester ve arkadaşları (20) AR ekspresyonunu %76 vakada tespit etmiştir. Polonya'da 488 vakalık bir çalışma meme karsinomunda %43,4 gibi daha düşük oranda AR ekspresyonu bildirilmiştir, fakat bu çalışmada ÖR ve PR ekspresyonunda da çok

düşük oranlar bildirmiştir (16). Collins ve arkadaşları (106) 2171 invaziv kanserden oluşan olgu serilerinde AR ekspresyonu %77 bulmuşlardır. Park ve arkadaşlarının (121) yaptığı çalışmada invaziv karsinom olgularında AR ekspresyon oranı %72,7, ÖR ekspresyon oranı %68,5, PR ekspresyon oranı % 62,0, Her2/neu ekspresyon oranı %19,6 bulunmuştur.

Meme karsinomları %50-85 oranında ÖR, %60-70 oranında PR pozitifdir (25, 41) Her2/neu meme karsinomlarının %20-30'unda aşırı eksprese edilir (25). Bizim çalışmamızda invaziv karsinom grubunda ÖR ile %72, PR ile %58,3 oranında pozitiflik bulunmuştur. İnvaziv karsinomların %18,9'unda Her2/neu pozitifliği görülmüştür. Bulgularımız literatür ile uyumludur (25, 41).

Meme kanserinin etyolojisinde androjenlerin rolü merak uyandıran bir konu olmuştur. Androjenlerin insan meme kanseri gelişimini direkt olarak stimüle ettiğini gösteren kanıtlar vardır (87). Hem retrospektif hem de prospektif çalışmalar artmış testosteron ve artmış meme kanseri riskleri arasındaki istatistiksel anlamlı ilişkiyi bildirmiştir. Testosteron için ana reseptör AR'dir ve birçok kanıt AR'nin meme kanserindeki rolünü öne sürmüştür. (116). AR invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %70-90'ında eksprese olmaktadır ve bu oran ÖR ve PR için bildirilenden daha yüksektir (19,90,140,141).

Ogawa ve arkadaşları (91) 227 Japon hastadan oluşan serilerinde AR pozitiflik oranının daha küçük karsinomalarda, lenf nodu metastazı olmayan tümörlerde ve p53-negatif tümörlerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettiler. Park ve arkadaşlarının (121) yaptığı çalışmada küçük tümör boyutu olan ve düşük histolojik gradeli invaziv karsinom olgularında AR ekspresyonunun anlamlı oranda eksprese edildiği bulunmuştur. Aynı çalışmada AR ekspresyonu ve tanı zamanındaki yaş, vücut kitle indeksi, menopoz durumu, preoperatif serum CEA seviyeleri, lenf nodu tutulumları ve TNM evresi ile istatistiki önemde farklılık bulunmamıştır (121).

Niemeier ve arkadaşları (139) çalışmalarında AR pozitif ve AR negatif tümörleri, ÖR pozitif ve ÖR negatif gruplar için ayrı olarak karşılaştırmışlardır. Hem ÖR pozitif hem ÖR negatif gruplarda, AR ekspresyonunu daha iyi klinik ve patolojik özelliklerle ilişkili bulmuşlardır. AR pozitif tümörleri daha küçük boyutta,

düşük grade'li olmaya ve daha az lenf nodu metastazı yapmaya eğilimli bulmuşlardır. AR ekspresyonunun daha agresif ve büyük tümörlerde kaybolduğu ve AR ekspresyonunun hem ÖR pozitif hem de ÖR negatif tümörlerde artmış rekürrensiz sağkalımla ilişkili olduğunu ve ÖR negatif tümörlerde AR ekspresyonunun varlığının önemli prognostik değeri olduğunu bildirmişlerdir (139). Aynı çalışmada AR pozitif hiçbir tümörde lenf nodu metastazı görülmesi de, bu bulgu AR pozitif/ÖR negatif ve AR negatif/ÖR negatif grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (139). Collins ve arkadaşlarının (106) çalışmasında AR negatif tümörlere göre AR pozitif tümörler daha az sayıda idi ve çoğunlukla lenf nodu negatif, daha düşük gradeli ve daha düşük evreli tümörlerdi. Çalışmalarda AR ekspresyonunun küçük tümör boyutu, lenf nodu metastazının olmaması, düşük histolojik grade ve ÖR ekspresyonu gibi pozitif prognostik faktörlerle ilişkili olduğu ve meme kanserinde prognostik ve prediktif bir faktör olduğu bildirilmiştir (16, 105, 91).

Literatürde genelde ÖR ve PR ekspresyon oranlarından daha yüksek AR ekspresyonu bildirilmiştir (20, 22, 94, 121). Bizim çalışmamızda ise %38,6 AR ekspresyon oranı hem literatürdeki oranlardan daha düşüktür, hem de ÖR ve PR ekspresyonundan daha düşüktür. Bu fark coğrafi bölge farkına, doku fiksasyonuna, kullanılan antikora ve klonuna veya hastaların daha genç olmasına bağlı olabilir. Ayrıca bizim olgularımızın çoğunun 2 cm ve üstü tümör boyutuna sahip olması, çoğunda lenf nodu metastazının olması daha düşük AR ekspresyonunu açıklayabilir.

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumsuz olarak invaziv karsinom olgularında AR ekspresyonu ile grade, tümör boyutu, pT, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu metastaz varlığı, pN ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

AR, ÖR pozitif meme karsinomlarının çoğunda sıklıkla ko-eksprese olsa da, ÖR için negatif meme karsinomlarının yaklaşık yarısında da saptanmaktadır (64). AR immünoreaktivitesi ÖR negatif karsinomlarda iyi prognozla ilişkili bulunmuştur. AR'nin kaybı lenf nodu pozitif ÖR/Her2/neu-negatif meme kanserlerinde kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (64).

Park ve arkadaşları (121) çalışmalarında AR ekspresyonunu ÖR negatif kanserlerin %50'sinde ve üçlü negatif kanserlerin %35'inde göstermiştir. Bu çalışmada AR ekspresyonu ve Her2/neu pozitifliği arasında istatistiki önemde farklılık bulunmamıştır (121).

Farmer ve arkadaşları (142) mikroarray analiziyle ÖR negatif ve AR pozitif olan farklı bir alt grup meme karsinomu saptamış ve moleküler apokrin olarak adlandırmıştır. Moleküler apokrin karsinomlar ÖR negatif grubu paylaşan tümörleri kapsamaktadır ve meme karsinomlarının %8-14'ünü oluşturmaktadır (143). Apokrin hücreler genellikle meme dokusunda ÖR negatif ve AR pozitifdir. Moleküler apokrin meme karsinomlarının artmış androjen sinyali ile karakterize olduğu ve apokrin özelliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, bu moleküler apokrin karsinomlar tüm invaziv meme karsinomlarının %0.5-3'üne uyan klasik apokrin karsinom sınıfına dahil edilmemiştir. Androjen etkisinin ÖR negatif ve AR pozitif meme karsinomlarında büyümenin inhibisyonuna ek olarak apokrin özelliklerle de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (142).

Çalışmamızda, Park ve arkadaşlarının (121) yaptığı çalışma ile uyumlu olarak invaziv karsinom olgularında AR ekspresyonu ile ÖR ekspresyonunun anlamlı ilişkili olduğu ve pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Olgularımızın %45,2 sinin her iki reseptörü eksprese ettiği, ÖR negatif olguların %21,6'sının AR pozitif olduğu bulunmuştur. AR ekspresyonu ile PR ve Her2/neu ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Park ve arkadaşları (121) yaptığı çalışmada duktal tipte AR pozitifliğini %73.7 oranında bulmuşlardı. Daha yüksek AR pozitiflik oranları, apokrin (%100), tübüler (%100), lobüler (%83.3) ve papiller (%81.8) tiplerde görülürken daha yüksek negatiflik oranlarını metaplastik (%0), medüller (%25) ve musinöz (%41.7) tiplerde tespit etmişlerdi (121).

Collins ve arkadaşları (106), 2171 invaziv karsinomdan oluşan serilerinde İDK'ların %71'inde, İLK'ların %96,3'ünde, musinöz karsinomların %80,5'inde ve tübüler karsinomların %100'ünde AR ekspresyonu bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda AR pozitifliği İDK'da %35,3, İLK'da %50 mikst tipte %55.5, musinözde %40, kribriformda %0, tübülerde %100 bulunmuştur.

Çalışmamızda tübüler karsinom hariç diğer histolojik alt tiplerde AR ekspresyonu literatüre göre daha az bulunmakla birlikte İDK'dan daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

Meme kanseri premenopozal dönemdekilerle karşılaştırıldığında postmenopozal kadınlarda daha sık görülmektedir (144). Premenopozal dönemde gençlerde görülen meme kanserlerinin postmenopozal dönemde olanlara göre daha kötü prognostik profil gösterdiği rapor edilmiştir. (145, 146). Meme kanserlerinin yaklaşık %11'i otuzbeş yaşın altındaki kadınlarda görülmektedir. Genç kadınlarda en önemli risk faktörü genetik yatkınlıktır (146).

Talley ve arkadaşlarının (145) İDK'si olan 100 premenopozal ve 100 postmenopozal dönemdeki hastayı karşılaştırdıkları çalışmada, premenopozal hastaların daha yüksek histolojik grade ve ÖR negatifliğine sahip oldukları gösterilmiştir.

Postmenopozal hastalarda tümör boyutu 2cm'nin altında olanlar, lenf nodu negatif olanlar ve evre 1'deki hasta yüzdelerinin premenopozal dönemdeki kadınlardan anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu saptamıştır (145).

Bizim çalışmamızda reseptör durumu ve diğer klinikopatolojik veriler açısından 40 yaş altı ve üstü dönemdeki hastalarda farklılık bulunmadı. Ancak Talley ve arkadaşlarının (145) çalışmasıyla uyumlu olarak tümör boyutu büyük olan hastaların çoğunluğu premenopozal dönemde idi. Ayrıca çalışmamızda aksiller lenf nodu metastaz varlığı premenopozal hasta grubunda postmenopozal gruba göre anlamlı olarak daha fazla idi. Tümör boyutu büyük olan hastaların çoğunun premenopozal dönemde olması, aksiller lenf nodu metastaz varlığının premenopozal dönemde daha fazla görülmesi ve premenopozal kadınlarda görülen meme kanserlerinin daha agresif özelliklere sahip olduğu bilgisi ile uyumludur.

Çalışmamızda menopozal durum ile histolojik tip, grade, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, pN, evre ve ÖR, PR, Her2/neu ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Pek çok çalışma postmenopozal yüksek serum androjen düzeyinin meme karsinom riskini artırdığını göstermektedir (2, 11, 91,147, 148,149, 150)

Çalışmamızda menopozal durum ile AR arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda Luo ve Agoff'un (2,11) yaptığı çalışmaya benzer olarak postmenopozal grupta premenopozal gruba göre daha fazla AR ekspresyonu tespit edilmiştir.

Üçlü negatif meme kanserleri negatif ÖR, negatif PR ve negatif Her2/neu nedeniyle hedefe yönelik transtzumab ve endokrin tedaviden fayda görememektedir (2). Üçlü negatif tümörler genç yaşta görülen, grade'i yüksek, aksillası pozitif, lenfovasküler invazyon riski yüksek ve sağkalımı kötü olan tümörlerdir (154). Pek çok çalışma üçlü negatif tümörlerin sıklıkla 40 yaşın altındaki kadınlarda görüldüğünü ve diğer immünohistokimyasal alt gruplara kıyasla daha kötü prognoza sahip olduğunu bildirmiştir (105,155,156).

Rakha ve arkadaşları (105) yaptıkları çalışmada 1726 vakalık olgu serilerinde 282 (%16,3) olgunun üçlü negatif fenotipte olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada üçlü negatif tümörlerin çoğunluğunun invaziv duktal karsinom olduğu gösterilmiştir. Ayrıca üçlü negatif fenotipte tümörler daha büyük tümör boyutu, grade 3 histoloji, sınırların itilmesi, rekürrens gelişimi, uzak metastaz, kötü Nottingham Prognostik İndeksiyle ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada lenf nodu durumu ile üçlü negatiflik arasında ilişki bulunmamıştır. Rakha ve arkadaşları (105) üçlü negatif fenotipi genel ve hastalısız sağkalım bakımından daha kötü sonuçlarla ilişkilendirmişlerdir (105).

Carey ve arkadaşlarının (151) 657 olguluk serilerinde olgularının %26'sı üçlü negatiftir. Üçlü negatif tümörlerin genellikle yüksek histolojik grade ve yüksek mitoz oranına sahip olduğunu ayrıca premenopozal kadınlarda daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir. Umemura ve arkadaşları (152) serilerinde ÖR negatif ve Her2/neu negatif tümörlerin vakaların %19'unu oluşturduğunu bildirdi. Kırk yedi üçlü negatif vaka üzerinde yapılan başka bir çalışma olguların 42'sinin (%89,3) İDK, 2'sinin (%4,3) medüller karsinom, 2'sinin (%4,3) metaplastik karsinom ve 1'inin (%2,1) tübüler karsinom histolojisinde olduğunu bildirmiştir (109).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak invaziv karsinom olgularının %14,4'ü üçlü negatiftir. İnvaziv karsinom olgularında üçlü negatif tümörler ile üçlü negatif olmayan tümörler karşılaştırıldığında üçlü negatif tümörlerin daha yüksek

gradeli olduğu ve aksiller lenf nodu metastazının daha yüksek oranda olduğu ve daha fazla metastatik lenf nod sayısına sahip oldukları bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak üçlü negatif tümörlerin çoğu (%94,7) İDK'dır. Bir İLK haricinde diğer histolojik alt tiplerde üçlü negatiflik tespit edilmemiştir. Çalışmamızda Carey ve arkadaşlarının (151) yaptığı çalışma ile uyumlu olarak üçlü negatif tümörler ile üçlü negatif olmayan tümörler karşılaştırıldığında yaş arttıkça üçlü negatif olma olasılığının azaldığı saptanmıştır ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,052$).

AR'nin üçlü negatif meme kanserlerinin bir kısmında eksprese edildiği ve bu altgrupta bir prognostik belirteç ve terapötik hedef rolü olabileceği belirtilmiştir (153). Gonzalez-Angulo ve arkadaşları (12) 347 primer meme kanseri üzerinde yaptıkları çalışmada ÖR ve/veya PR pozitif kanserler en yüksek AR ekspresyonuna sahipken, üçlü negatif tümörlerin en düşük AR düzeyine sahip olduğunu belirtilmiştir. Aynı çalışmada 50 aylık ortalama takip süresinde, AR ekspresyonu genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım için anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yüksek AR ekspresyonlu olan üçlü negatif tümörler, düşük AR ekspresyonlu olanlarla karşılaştırıldığında azalmış rekürrens riski ve ölümlerle korele bulunmuştur (12).

Luo ve arkadaşlarının (2) yaptığı çalışmada AR, 137 üçlü negatif olgunun 38'inde (%27,7), üçlü negatif olmayan 132 olgunun 110'nunda (%83,3) eksprese olmuştur. Gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışma tümör boyutunun, lenf nodu metastazının, tümör evresinin, vasküler invazyonun ve AR ekspresyonunun üçlü negatif hastalarının 5 yıllık genel sağkalımıyla korele olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada AR ekspresyonu üçlü negatif hastalarının 5 yıllık hastaliksız sağkalımı ve genel sağkalımıyla korele bulunmuşken, üçlü negatif olmayan hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalımı ve genel sağkalımı ile korele bulunmamıştır (2).

Rakha ve arkadaşları (105) yaptıkları çalışmada üçlü negatif tümörlerde androjen reseptör ekspresyonunun kaybını daha yüksek histolojik grade, rekürrens gelişimi ve uzak metastazla ilişkilendirmiştir.

Ogawa ve arkadaşları (91) meme kanserlerinin %18,5'inin üçlü negatif meme kanseri olduğunu ve üçlü negatif tümörlerin %43'ünün AR pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Niemeier ve arkadaşları.(139) çalışmalarında üçlü negatif meme kanser olgularının sadece %10'unda (3/30) androjen reseptör ekspresyonu bulurken, Collins ve arkadaşları (106) 2171 invaziv kanserden oluşan serilerinde üçlü negatif invaziv karsinomlarda AR ekspresyonunu %32 (75/237) oranında bulmuşlardır.

Çalışmamızda AR, 19 üçlü negatif olgunun 3'ünde (%15,7), üçlü negatif olmayan 113 olgunun 48'inde (%42,4) eksprese olmuştur. Çalışmamızda üçlü negatif tümörlerin anlamlı oranda AR için de negatif olduğu bulunmuştur. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Sonuç olarak; meme kanserinde androjen reseptörünün klinik rolü östrojen ve progesteron reseptörlerinden daha az dökümanite edilmiştir. DKİS'de AR'nin ekspresyonu ile ilgili yayınlanmış sadece birkaç çalışma vardır. Bu çalışmalar DKİS'de AR ekspresyonunu %33,3-88 arasında bildirmiştir. (90,118,119) Biz çalışmamızda DKİS olgularında AR ekspresyonunu literatür ile uyumlu olarak %43,8 oranında bulduk. Çalışmamızda DKİS olgularında AR ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu literatür ile uyumludur (97,107,118). Çalışmamızda invaziv karsinomlarda ÖR ve PR ekspresyonu %72 ve %58,3 ile literatürdeki verilerle uyumludur (25, 41) AR ekspresyonu %38,6'dır. Literatürde genelde ÖR ve PR ekspresyon oranlarından daha yüksek AR ekspresyonu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise AR ekspresyon oranı hem literatürdeki oranlardan daha düşüktür hemde ÖR ve PR ekspresyonundan daha düşüktür. Bu fark coğrafi bölge farkına, doku fiksasyonuna, kullanılan antikora ve klonuna veya hastaların daha genç olmasına bağlı olabilir. Ayrıca bizim olgularımızın çoğunun literatürde AR ekspresyonunun yüksek olduğu bildirilen (91, 121, 139) tümörlerin aksine 2 cm ve üstü tümör boyutuna sahip olması, çoğunda lenf nodu metastazının olması daha düşük AR ekspresyonunu açıklayabilir. ÖR ekspresyonu olan tümörler düşük grade, daha az oranda lenf nodu metastazı, küçük tümör boyutu ve Her2/neu aşırı ekspresyonu olmayışı gibi iyi klinikopatolojik özelliklere sahiptir. ÖR ekspresyonu da AR ekspresyonu ile ilişkilidir ve pozitif korelasyon göstermektedir, ancak AR ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler

arasında ilişki bulunmamıştır. ÖR negatif olguların %21,6 sının AR için pozitif olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak postmenopozal grupta premenopozal gruba göre daha fazla AR ekspresyonu tespit edilmiştir. İnvaziv karsinom olgularının %14,4'ü üçlü negatiftir. Üçlü negatif tümörlerin literatürle uyumlu olarak daha yüksek grade'li olduğu ve aksiller lenf nodu metastazının daha sık görüldüğü ve daha fazla metastatik lenf nod sayısına sahip olduğu bulunmuştur. Üçlü negatif grupta AR %5,8 pozitifdir.

Yapılan bir in vitro çalışmada AR'nin ÖR negatif meme kanseri hücrelerinde intakt olduğu ve hücre gelişiminin ve sağkalımının AR bağımlı, ÖR bağımsız şekilde androjene duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu veriler terapötik AR bloğunun ÖR negatif meme kanserli hasta alt sınıfında potansiyel bir tedavi olarak düşünülmesini sağlamıştır (123).

AR ekspresyonunun ÖR ekspresyonu dışında klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi bulunmasa da ÖR negatif, AR pozitif olgularda ve üçlü negatif AR pozitif az sayıda hastada AR hedefleyen tedaviler umut ışığı olabilir.

ÖZET

Meme Karsinomunda İmmunhistokimyasal Androjen Reseptör Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi

AR'nin meme kanserinde yeri henüz aydınlanmamıştır. Bu çalışmada AR pozitif alt grupları tanımlamayı, AR ekspresyonunun histopatolojik alt tipler, tümör boyutu, aksiller lenf nodu metastazı, evre, histolojik grade, lenfovasküler invazyon, ÖR, PR, HER2/neu ekspresyonu ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık. AR ekspresyonu 16 DKİS, 132 invaziv meme karsinom olgusunda değerlendirildi. Çalışmamızda DKİS olgularında AR ekspresyonu %43,8'di. DKİS olgularında AR ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İnvaziv karsinom grubunda ÖR %72, PR %58,3, AR %38,6 pozitif bulundu. İnvaziv karsinomların %18,9'unda Her2/neu pozitifliği. AR ekspresyon oranı hem literatürdeki oranlardan hem de ÖR ve PR ekspresyonundan daha düşüktü. AR ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmadı. AR ekspresyonu ile ÖR ekspresyonu arasında anlamlı ilişki ($p=0,012$) ve pozitif korelasyon ($r=0,218$, $p=0,012$) bulundu. ÖR negatif olguların %21,6' sını AR için pozitifliği. Postmenopozal grupta premenopozal gruba göre daha fazla AR ekspresyonu tespit edildi ($p=0,050$). İnvaziv karsinom olgularının %14,4'ü üçlü negatifliği. Bu grup daha yüksek grade'li, daha sık aksiller lenf nodu metastazı yapan ve daha fazla metastatik lenf nod sayısına sahip tümörleri içermektedir. Üçlü negatif olguların %15,7'inde üçlü negatif olmayan olguların %42,4'inde AR ekspresyonu tespit edildi. Üçlü negatif tümörler anlamlı olarak AR negatifliği ($p=0,027$). AR ekspresyonunun ÖR ekspresyonu dışında klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi bulunmasa da ÖR negatif, AR pozitif olgularda ve üçlü negatif AR pozitif az sayıda hastada AR hedefleyen tedaviler umut ışığı olabilir.

Anahtar kelimeler: Meme karsinomu, androjen reseptörü, immunhistokimya, klinikopatolojik parametreler, üçlü negatif

ABSTRACT

The Relationship of Immunohistochemical Expression of Androgen Receptor with Clinicopathologic Parameters in Breast Carcinoma

The role of androgen receptor (AR) in breast carcinoma is not clear. We aimed to identify AR positive subgroups in breast carcinoma and define its relationship with clinicopathologic parameters such as histologic subtype, tumor size, axillary status, stage, histologic grade, lymphovascular invasion, hormone receptor expression and Her-2/neu overexpression. The expression of AR was investigated in 16 ductal carcinoma in situ (DCIS) and 132 invasive breast carcinoma (IBC) cases. In DCIS group there was AR expression in 43.8% of cases and there was not a significant relationship between AR expression and clinicopathologic parameters. In IBC group estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and AR were positive in 72%, 58.3% and 38.6% of cases, respectively. There was Her-2/neu overexpression in 18.9% of cases. The expression of AR was lower than ER and PR expressions. There was a significant positive correlation between AR and ER expressions ($p=0.012$, $r=0.218$). There was AR positivity in 21.6% of ER negative cases. The AR expression was significantly higher in postmenopausal cases compared to premenopausal cases ($p=0.050$). Triple negative cases constituted 14.4% of all carcinoma cases. In this group histologic grade, the ratio of axillary metastasis and the number of metastatic lymph nodes was significantly higher. There was AR expression in 15.7% of triple negative cases and in 42.4% of non-triple negative cases. There was a significant AR negativity in triple negative cases ($p=0.027$). The AR targeting therapy can reveal promising results in ER-/AR+ cases and in triple negative/AR+ cases.

KeyWords: Breast carcinoma, androgen receptor, immunohistochemistry, clinicopathologic parameters, triple negative

KAYNAKLAR

1. Hoffmann J, Sommer A. Steroid hormone receptors as targets for the therapy of breast and prostate cancer – recent advances, mechanisms of resistance, and new approaches. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;93: 191-200.
2. Luo X. , Shi YX, Li Z.M., Jiang W. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer, *Chin J Cancer*, 2010; 29; 6:585-90
3. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H. et al: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98(19):10869-10874.
4. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO: Combinatorial biomarker expression in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010, 120(2):293-308.
5. Yeh S, Hu YC, Wang PH, Xie C, Xu Q, Tsai MY et al: Abnormal mammary gland development and growth retardation in female mice and MCF7 breast cancer cells lacking androgen receptor. *J Exp Med* 2003, 198(12):1899-1908.
6. Liao DJ, Dickson RB: Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002, 80(2):175-189.
7. Li S, Han B, Liu G, Ouellet J, Labrie F, Pelletier G: Immunocytochemical localization of sex steroid hormone receptors in normal human mammary gland. *J Histochem Cytochem* 2010, 58(6):509-515.
8. Doane AS, Danso M, Lal P, Donaton M, Zhang L, Hudis C, et al: An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen. *Oncogene* 2006, 25(28):3994-4008.
9. Birrell SN, Bentel JM, Hickey TE, Ricciardelli C, Weger MA, Horsfall DJ et al: Androgens induce divergent proliferative responses in human breast cancer cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995, 52(5):459-467.
10. Ni M, Chen Y, Lim E, Wimberly H, Bailey ST, Imai Y et al: Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Cell* 2011, 20: 119-131.
11. Agoff SN, Swanson PE, Linden H, Hawes SE, Lawton TJ: Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical, and prognostic associations. *Am J Clin Pathol* 2003, 120(5):725-731.
12. Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Palla SL, Carey M, Agarwal R, Meric-Berstam F. et al: Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009, 15(7):2472-2478.
13. Peters KM, Edwards SL, Nair SS, French JD, Bailey PJ, Salkield K et al: Androgen receptor expression predicts breast cancer survival: the role of genetic and epigenetic events. *Cancer* 2012, 12:132
14. Wang W, John EM, Ingles SA. Androgen receptor and prostate-specific antigen gene polymorphisms and breast cancer in African-American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14: 2990-2994.
15. Hanley K, Wang J, Bourne P, Qi Yang O, Gao AC, Lyman G et al. Lack of expression of androgen receptor may play a critical role in transformation from in situ to invasive basal subtype of high-grade ductal carcinoma of the breast, *Hum Pathol* 2008; 39: 386–392

16. Agrawal AK, Jelen M, Grzebieniak Z, Zukrowski P, Rudnicki J, Nienartowicz E. Androgen receptors as a prognostic and predictive factor in breast cancer. *Folia Histochem Cytobiol.* 2008; 46(3): 269-276
17. Rosen EM, Fau S, Isaacs C. BRCA1 in hormonal carcinogenesis: basic and clinical research. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12: 533-548.
18. Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? *Med Sci Monit.* 2000;6: 433-438.
19. Riva C, Dainese E, Caprava G, Rocca PC, Massarelli G, Tot T et al. Immunohistochemical study of androgen receptors in breast carcinoma. Evidence of their frequent expression in lobular carcinoma. *Virchows Arch.* 2005;447:695-700.
20. Kuenen-Boumeester V, Van der Kwast TH, van Putten WL, Claassen C, van Ooijen B, Henzen-Logmans SC. Immunohistochemical determination of androgen receptors in relation to estrogen and progesterone receptors in female breast cancer. *Int J Cancer.* 1992;52: 581-584.
21. Agrawal AK, Grzebieniak Z, Zukrowski P. An analysis of the correlations between the presence of androgen receptors and other prognostic factors in women with breast cancer. *Nowotwory.* 2007;4: 383-390.
22. Isola JJ. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *J Pathol.* 1993; 170: 31-35.
23. Mollahaliloğlu S, Başara B, Eryılmaz Z. *T.C. Sağlık Bakanlığı İstatistikleri Yılı 2009*, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Sağlık Bakanlığı, Ankara 2011, 27
24. Tuncer AM. Türkiye’de Kanser Kontrolü. *T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı*, Yayın No:777, 2009.
25. Lester SC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N ed. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: 7th ed. Elsevier Saunders, 2009; 1120-1154.
26. Wei EK, Wolin KY, Colditz GA. Time course of risk factors in cancer etiology and progression. *J Clin Oncol* 2010;28(26):4052-7
27. American cancer society breast cancer facts and figures 2011-2012 www.cancer.org
28. Tirona MT, Sehgal R, Ballester O. Prevention of breast cancer (part i): Epidemiology, risk factors, and risk assessment tools. *Cancer Invest* 2010; 28: 743-50.
29. Kuhl H. Breast cancer risk in the whi study: The problem of obesity. *Maturitas* 2005;51: 83-97.
30. www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/index.2012(Erişim tarihi:24.04.2012)
31. Maccio A, Madeddu C, Mantovani G. Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone-dependent breast cancer: New therapeutic perspectives. *Obes Rev* 2009;10: 660-70.
32. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y 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;26(20): 3324-3330.
33. Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G, Gray RJ, Green S, Bryant J et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001(30):44-51.
34. Anderson WF, Devesa SS. Breast carcinoma in men. *Cancer.* 2005;103(2):432-433.

35. Goodman MT, Tung KH, Wilkens LR. Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. *Cancer Causes Control*. Mar 2006;17(2):127-136.
36. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(1):20-26.
37. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Mosby 2011, tenth edition, volume two, 1660-1733.
38. Lohrisch C, Jackson J, Jones A, Mates D, Olivotto IA: Relationship between tumor location and relapse in 6781 women with early invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(15):2828-35
39. www.cap.org/cancerprotocols. Erişim tarihi:28.09.2012
40. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC cancer staging manual*, seventh edition, Springer, 2010
41. Tavassoli FA, Devilee P, Ellis IO, Eusebi V, Schnitt SJ, Sapino A et. all. Tumours of the Breast. In: Tavassoli FA, Devilee P ed. *WHO Classification of Tumours; Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Pres. : 2003; 9-112.
42. Fisher ER, Redmond CK, Liu H, Rockette H, Fisher B. Correlation of estrogen receptor and pathologic characteristics of invasive breast cancer. *Cancer*. 1980, 45: 349-353.
43. Liu E, Thor A, He M, Barcos M, Ljung BM, Benz C. The Her 2 (cerb B2) oncogene is frequently amplified in in situ carcinomas of the breast. *Oncogene*. 1992 7: 1027-1032
44. Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK et al. Her-2/neu in node-negative breast cancer: Prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol*. 1992;10: 599-605
45. Beckmann MW, Niederacher D, Schnurch HG, Gusterson BA, Bender HG. Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity. *J Mol Med*. 1997;75(6):429-39
46. Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SA. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocrine-Related Cancer*. 2001; 8 47-61
47. Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, Garcia M. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004; 51: 55-67
48. Anderson E. The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 197-201.
49. Atalay G, Cardoso F, Awada A, Piccart M J. Novel therapeutic strategies targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) family and its downstream effectors in breast cancer. *Ann Oncol*. 2003;14: 1346-1363
50. Gelmann EP. Oncogenes in human breast Cancer. In: *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant Diseases*. Vol I. Ed: Bland KI, Copeland EM. WB saunders Company, USA, 1998, p:499-517.
51. Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T, Semba K, Nomura N, Miyajima N et al. Similarity of protein encoded by the human cerbB2 gene to epidermal growth factor receptor. *Nature*. 1986;319,230-234
52. <http://www.bioncology.com/biological-pathways/her-signaling/her-dimer/index.html> erişim tarihi:30.08.2012

53. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; 77: 3–5.
54. Endoh A, Kristiansen SB, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ. The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(10):3558–65.
55. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab.* 1986;15(2):213–28.
56. Knochenhauer E, Azziz R. Ovarian hormones and adrenal androgens during a woman's life span. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45 :105–15.
57. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SS. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39(6):1020–4.
58. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril.* 1994;62(1):20–7.
59. Judd HL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1976;19(4):775–88.
60. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56(6):361–76.
61. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas* 1996;23(2):129–36.
62. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:116–24.
63. Nelson HD. Menopause. *Lancet* 2008;371(9614):760–70.
64. Suzuki T, Miki Y, Takagi K, Hirakawa H, Moriya T, Ohuchi N et al. Androgens in human breast carcinoma. *Med Mol Morphol.* 2010; 43 :75–81
65. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC et al. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer.* 1985;56(5):1206–8.
66. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2002;7(1):3–15.
67. Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(11):814–23.
68. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2000;21(3):427–33.
69. Eliassen AH, Hankinson SE. Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancer: prospective studies. In: Berstein RJ, editor. *Innovative endocrinology of cancer.* New York: Landes Bioscience; 2007. p. 148–65.
70. Grattarola R. The premenstrual endometrial pattern of women with breast cancer. A study of progesterational activity. *Cancer* 1964;17:1119–22.
71. Grattarola R. Androgens in breast cancer. I. Atypical endometrial hyperplasia and breast cancer in married premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116(3):423–8.
72. Secreto G. Androgens and Breast Cancer. The hyperandrogenic theory of breast cancer: past, present and future. In: Ardis L, editor. *Testosteronere search trends.* New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2007. p. 105–38.

73. Secreto G, Venturelli E, Meneghini E, Greco M, Ferraris C, Gion M et al. Testosterone and biological characteristics of breast cancers in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(11):2942–8.
74. Dimitrakakis C, Zhou J, Bondy CA. Androgens and mammary growth and neoplasia. *Fertil Steril* 2002;77:26–33.
75. Xie B, Tsao SW, Wong YC. Induction of high incidence of mammary tumour in female noble rats with a combination of 17beta-oestradiol and testosterone. *Carcinogenesis* 1999;20(6):1069–78.
76. Zhou J, Zhou J, Ng S, Adesanya-Famuiya O, Anderson K, Bondy CA. Testosterone inhibits estrogen-induced mammary epithelial proliferation and suppresses estrogen receptor expression. *FASEB J* 2000;14(12):1725–30.
77. Somboonporn W, Davis SR. Testosterone effects on the breast: implications for testosterone therapy for women. *Endocr Rev* 2004;25(3):374–88.
78. Dimitrakakis C, Bondy C. Androgens and the breast. *Breast Cancer Res* 2009;11(5):212.
79. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Bélanger A, Simard J, Lin SX et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev* 2003;24(2):152–82.
80. Dimitrakakis C, Zhou J, Wang J, Belanger A, LaBrie F, Cheng C et al. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause* 2003;10(4):292–8.
81. Brinkmann AO, Faber PW, van Rooij HC, Kuiper GG, Ris C, Klaassen P et al. The human androgen receptor: domain structure, genomic organization and regulation of expression. *J Steroid Biochem* 1989;34(1–6):307–10.
82. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988;240(4854):889–95.
83. Nicolás Díaz-Chico B, Germán Rodríguez F, González A, Ramírez R, Bilbao C, Cabrera de León A et al. Androgens and androgen receptors in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;105(1–5):1–15.
84. Prins GS. Molecular biology of the androgen receptor. *Mayo Clin Proc* 2000;75(Suppl.):S32–5.
85. <http://pharmastrategyblog.com/2012/02/the-role-of-the-androgen-receptor-in-breast-cancer.html/> erişim tarihi:30.08.2012
86. Hu R, Dawood S, Holmes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Cole K et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res* 2011;17(7):1867–74.
87. Gonzalez LO, Corte MD, Junquera S, Bongera M, Rodriguez JC, Vizoso FJ. Expression of androgen receptor and two androgeninduced proteins (apolipoprotein D and pepsinogen C) in ductal carcinoma in situ of the breast. *Histopathology* 2007;50(7):866–74.
88. Schippinger W, Regitnig P, Dandachi N, Wernecke KD, Bauernhofer T, Samonigg H et al. Evaluation of the prognostic significance of androgen receptor expression in metastatic breast cancer. *Virchows Arch* 2006;449(1):24–30.

89. Zhou J, Anderson K, Bievre M, Ng S, Bondy CA. Primate mammary gland insulin-like growth factor system: cellular localization and regulation by sex steroids. *J Invest Med* 2001;49(1):47–55.
90. Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, Regitnig P, Lax SF, Weybora W et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98(4):703–11.
91. Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, Ikeda K, Tokunaga S, Nagahara H et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol* 2008;13(5):431–5.
92. Persijn JP, Korsten CB, Engelsman E. Oestrogen and androgen receptors in breast cancer and response to endocrine therapy. *Br Med J* 1975;4(5995):503.
93. Søliland H, Kørner H, Skaland I, Janssen EA, Gudlaugsson E, Varhaug JE et al. Prognostic relevance of androgen receptor detection in operable breast cancer. *J Surg Oncol* 2008;98(7):551–8.
94. Gonzalez LO, Corte MD, Vazquez J, Junquera S, Sanchez R, Alvarez AC et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological characteristics of the tumors, prognosis, and expression of metalloproteases and their inhibitors. *BMC Cancer* 2008;8: 149.
95. Peters AA, Buchanan G, Ricciardelli C, Bianco-Miotto T, Centenera MM, Harris JM et al. Androgen receptor inhibits estrogen receptor-alpha activity and is prognostic in breast cancer. *Cancer Res* 2009;69(15):6131–40.
96. Castellano I, Allia E, Accortanzo V, Vandone AM, Chiusa L, Arisio R et al. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(3):607–17.
97. Bryan RM, Mercer RJ, Bennett RC, Rennie GC, Lie TH, Morgan FJ. Androgen receptors in breast cancer. *Cancer* 1984;54(11):2436–40.
98. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS et al. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol* 2011;22(8):1755–62.
99. Kotsopoulos J, Narod SA. Androgens and breast cancer. *Steroids* 77 (2012) 1-9
100. Ewertz M. Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988;42(6):832–8.
101. Jick SS, Hagberg KW, Kaye JA, Jick H. Postmenopausal estrogen-containing hormone therapy and the risk of breast cancer. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):74–80.
102. Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz GA. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006;166(14):1483–9
103. Yu H, Bharaj B, Vassilikos EJ, Giai M, Diamandis EP, Shorter. CAG repeat length in the androgen receptor gene is associated with more aggressive forms of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2000; 59: 153–161.
104. Rebbeck TR, Kantoff PW, Krithivas K, Neuhausen S, Blackwood MA, Godwin AK. Modification of BRCA1-associated breast cancer risk by the polymorphic androgen-receptor CAG repeat, *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64: 1371–1377.
105. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AHS, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple negative breast cancer. *Cancer* 2007;109: 25-32.

106. Collins LC, Cole KS, Marotti JD, Hu R, Schnitt SJ, Tamimi RM, Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study. *Mod Pathol.* 2011; 24: 924–931
107. Meijnen P, Peterse JL, Antonini N, Rutgers EJ, van de Vijver MJ. Immunohistochemical categorisation of ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Cancer* 2008;98: 137–142.
108. Pristauz G, Petru E, Stacher E, Geigl JB, Schwarzbraun T, Tsybrovskyy O. et al. Androgen receptor expression in breast cancer patients tested for BRCA1 and BRCA2 mutations. *Histopathology.* 2010; 57: 877–884.
109. Ja Seung Koo JS. The Predictive Role of E-cadherin and Androgen Receptor on In Vitro Chemosensitivity in Triple-negative Breast Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(9)560–568
110. Soreide JA, Lea OA, Varhaug JE, Skarstein A, Kvinnsland S. Androgen receptors in operable breast cancer: relation to other steroid hormone receptors, correlations to prognostic factors and predictive value for effect of adjuvant tamoxifen treatment. *Eur J Surg Oncol* 1992;18: 112–8.
111. Carter D, Connolly J, Ellis IO, Eusebi V, Finkel G, Gorstein F et al. Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma In Situ. *Hum Pathol* 1997; 28: 1221-1225.
112. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991; 19: 403–410
113. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131;18-43.
114. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol* 2011; 223: 307–317.
115. Moe RE, Anderson BO. Androgens and Androgen Receptors: A Clinically Neglected Sector in Breast Cancer Biology. *J Surg Oncol.* 2007;95: 437–439
116. Lillie E, Bernstein L, Giske U. The role of androgens and polymorphisms in the androgen receptor in the epidemiology of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2003;5: 164–173.
117. Alizadeh AA, Ross DT, Perou CM, van de Rijn M. Towards a novel classification of human malignancies based on gene expression patterns. *J Pathol.* 2001;195:41–52.
118. Selim AG, El-Ayat G, Wells CA. Androgen receptor expression in ductal carcinoma in situ of the breast: relation to oestrogen and progesterone receptors. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55; 14–16.
119. Liegl B, Horn LC, Moinfar F. Androgen receptors are frequently expressed in mammary and extramammary Paget's disease. *Mod. Pathol.* 2005; 18; 1283–1288.
120. Rody A, Holtrich U, Solbach C, Kourtis K, von Minckwitz G, Engels K et al. Methylation of estrogen receptor beta promoter correlates with loss of ER-beta expression in mammary carcinoma and is an early indication marker in premalignant lesions. *Endocr. Relat. Cancer* 2005; 12; 903–916.

121. Park S, Koo J, Park HS, Kim JH, Choi SY, Lee JH et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol.* 21: 488–492, 2010
122. Kapucuoğlu N, Koçak G, Pak I. İntraduktal Karsinom Sınıflandırılması ve Eşlik Eden İnvaziv Komponentin Grade’i Arasındaki İlişki, *Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi.*2001;20: 74-80
123. Vahit Özmen. Breast Cancer In The World And Turkey, *J Breast Health.*2008;(4):6-12
124. Topuz E, Aydiner A, Dincer M, Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevi, 2003.
125. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast Carcinoma in Men. *Cancer* 2004; 101:51–7.
126. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med.* 2002;137:678–687
127. Olsson H: Estrogen receptor content in malignant breast tumours in men-a review. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000, 5: 283-287.
128. Freidman MA, Hoffman PG Jr, Dandolos EM, Lagios MD, Johnston WH, Siiteri PK: Estrogen receptors in male breast cancer: Clinical and pathological correlations. *Cancer* 1981, 47: 134-137.
129. Stalsberg H, Thomas DB, Rosenblatt KA, Jimenez LM, McTiernan A, Stemhagen A, et al. Histologic types and hormone receptors in breast cancer in men: a populationbased study in 282 United States men. *Cancer Causes Control* 1993, 4: 143-151.
130. Andre S, Fonseca I, Pinto AE, Cardoso P, Pereira T, Soares J: Male breast cancer-a reappraisal of clinical and biologic indicators of prognosis. *Acta Oncol* 2001, 40: 472-478.
131. Rayson D, Erlichman C, Suman VJ, Roche PC, Wold LE, Ingle JN et al. Molecular markers in male breast carcinoma. *Cancer* 1998, 83: 1947-1955.
132. Kwiatkowska E, Teresiak M, Filas V, Karczewska A, Breborowicz D, Mackiewicz A. BRCA2 mutations and androgen receptor expressions as independent predictors of outcome of male breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003, 9: 4452-4459.
133. Rosen Paul Peter. Invasive Duct Carcinoma: Assessment of Prognosis, Morphologic Prognostic Markers, and Tumor Growth Rate in Rosen’s Breast Pathology 3th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2009.
134. Coburn NG, Chung MA, Fulton J, Cady B. Decresed breast cancer tumor size, stage and mortality in Rhode Island: an example of a well secreened population. *Cancer Cause Control* 2004;11: 222-230
135. Gucalp A, Traina TA, Triple-Negative Breast Cancer Role of the Androgen Receptor. *Cancer J* 2010;16: 62–65
136. Putti TC, El-Rehim DM, Rakha EA, Paish CE, Lee AH, Pinder SE et al. Estrogen receptor-negative breast carcinomas: a review of morphology and immunophenotypical analysis. *Mod Pathol.* 2005 Jan;18(1):26-35.
137. Hanna W. Testing for HER2 status. *Oncology.* 2001; 61: 22-30.
138. Şennur İlvan, Meme Karsinomu Patolojisi, Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No: 54 Aralık 2006; s. 65 - 71

139. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, Striebel JM, Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod. Pathol.* 2010; 23, 205–212
140. Brys M, Wojcik M, Romanowicz-Makowska H, Krajewska WM. Androgen receptor status in female breast cancer: RT-PCR and Western blot studies. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2002; 128; 85–90.
141. Kuenen-Boumeester V, Van der Kwast TH, Claassen CC, Look MP, Liem GS, Klijn JG et al. The clinical significance of androgen receptors in breast cancer and their relation to histological and cell biological parameters. *Eur. J. Cancer* 1996; 32A; 1560–1565.
142. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene* 2005;24: 4660–4671
143. Mastracci TL, Shadeo A, Colby SM, Tuck AB, O'Malley FP, Bull SB et al. Genomic alterations in lobular neoplasia: a microarray comparative genomic hybridization signature for early neoplastic proliferation in the breast. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45: 1007–1017.
144. Cleary MP, Ray A, Rogozina OP, Dogan S, Grossmann ME. Targeting the adiponectin: Leptin ratio for postmenopausal breast cancer prevention. *Front Biosci (Schol Ed)* 2009;1: 329-57.
145. Talley LI, Grizzle WE, Waterbor JW, Brown D, Weiss H, Frost AR. Hormone receptors and proliferation in breast carcinomas of equivalent histologic grades in pre and postmenopausal women. *Int J Cancer* 2002;98: 118-27.
146. Pollan M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(1):3-6
147. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PH, Biessy C et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2005,12 (4):1071-1082.
148. Tworoger SS, Missmer SA, Eliassen AH, Spiegelman D, Folkert E, Dowsett M et al. The association of plasma DHEA and DHEA sulfate with breast cancer risk in predominantly premenopausal women *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006,15 (5):967-971.
149. Baglietto L, Severi G, English DR, Krishnan K, Hopper JL, McLean C et al. Circulating Steroid Hormone Levels and Risk of Breast Cancer for Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2010, 19(2); 492–502.
150. Wong YC, Xie B. The role of androgens in mammary carcinogenesis. *Ital J Anat Embryol*, 2001,106:111-125.
151. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006;295:2492–2502.
152. Umemura S, Takekoshi S, Suzuki Y, Saitoh Y, Tokuda Y, Osamura RY. Estrogen receptor-negative and human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer tissue have the highest Ki-67 labeling index and EGFR expression: gene amplification does not contribute to EGFR expression. *Oncol Rep.* 2005;14: 337–343.

153. Nahleh Z. Androgen receptor as a target for the treatment of hormone receptornegative breast cancer: an uncharted territory. *Future Oncol* 2008; 4: 15–21.
154. Güneş ME, Çelik G, Trabulus FD, Aksoy Ş, Özorán E, Aren A ve ark. Üçlü (ER, PGR, HER2) Negatif 47 Meme Kanseri Hastanın Değerlendirilmesi, *İstanbul Tıp Derg.*2012;13(4):166-168
155. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007;109:1721-8
156. Lerma E, Peiro G, Ramón T, Fernandez S, Martinez D, Pons C et al. Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas). *Mod Pathol.* 2007;20(11):1200-7.