



**T.C.**

**SB. T.K.H.K.**

**İSTANBUL FATİH KAMU HASTANELER BİRLİĞİ**

**GENEL SEKRETERLİĞİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Esmā GÜLDAL ALTUNOĞLU**

**Tez DanıŐmanı: Uzm. Dr. Hayri POLAT**

**TRİPLE NEGATİF MEME KARSİNOMLARINDA  
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK ANDROJEN  
RESEPTÖR EKSPRESYONUNUN KLİNİK VE  
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. Nurettin COŞKUN**

**İÇ HASTALIKLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL - 2017**

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitim süresince destek ve yardımlarını eksik etmeyen başta klinik şefim Uzm. Dr. Hayri POLAT olmak üzere saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Füsun ERDENEN, Doç. Dr. Esmâ Güldal ALTUNOĞLU, Uzm.Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA, Uzm. Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU, Uzm. Dr. Fettah SAMETOĞLU'na, tezimin hazırlanma aşamasında bana ilgi ve yardımlarından dolayı Tıbbi Onkolog Doç.Dr.Çiğdem Usul AFŞAR ve Tıbbi Patolog Doç.Dr.Esra Canan KELTEN TALU'ya, eğitimimde katkıları olan Uzm. Dr. Mecdi ERGÜNEY ve eğitimim süresince beraber çalıştığım ve emeği geçen bütün dahiliye kliniği uzmanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecinde aynı klinikte beraber çalıştığım ve yardımlarını esirgemeyen Uzm.Dr.Burak ALKAÇ, Uzm. Dr. İlkey GÜLTÜRK, Uzm. Dr. Mustafa ÖZEL, Dr. Rabia ÖZKABAKÇI, Dr. Zahide ÖNAL, Dr. Aysel ÜNVER, Dr. Seval AYTURAN'a aynı zamanda dostlarım olan Dr. Yağmur BAŞHAN ve Dr. İdris BABAT'a ve beraber çalıştığım diğer tüm asistan doktorlara teşekkürlerimi sunarım.

Bana her zaman destek olan ve bu günlere gelmemde büyük payı olan aileme şükranlarımı sunarım.

Dr. Nurettin COŞKUN

İstanbul 2017

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLolar LİSTESİ .....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
KISALTMALAR .....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT.....	x
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. EMBRİYOLOJİ .....	3
2.2. ANATOMİ VE FİZYOLOJİ.....	3
2.3. MEME KANSERİ .....	6
2.3.1. Epidemiyoloji.....	6
2.3.2. Etiyoloji .....	7
2.3.3. Sınıflama .....	7
2.3.4. TNM Sınıflaması .....	11
2.3.5. Evreleme .....	12
2.4. TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİ.....	12
2.5. ANDROJEN RESEPTÖRÜ VE MEME KARSİNOMUNDAKİ ROLÜ .....	16
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>23</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>33</b>

<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>41</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>44</b>

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Triple negatif meme karsinomunun histopatolojik alt tiplerinin özellikleri .....	13
<b>Tablo 2.</b> Çalışma grubunun klinik-patolojik özellikleri .....	28
<b>Tablo 3.</b> Olgulara ait histolojik grade ve TNM sınıflamasına göre evre .....	29
<b>Tablo 4.</b> Diabet,sigara,menopoz ve AR ekspresyonu arasındaki ilişki .....	29
<b>Tablo 5.</b> Tümör çapı , Ki-67 ekspresyonu ve AR ekspresyonu arasında ilişki .....	30
<b>Tablo 6.</b> AR ekspresyonu ve tümör patolojik tipi arasındaki ilişki .....	30
<b>Tablo 7.</b> Yaş ve Tanı yaşı ile AR ekspresyonu arasındaki ilişki .....	30
<b>Tablo 8.</b> Lenf Nodu Tutulumu, Lenfovasküler İnvazyon ,Perinöral invazyon ve p53 ekspresyonu ile AR ekspresyonu arasındaki ilişki .....	31
<b>Tablo 9.</b> AR ekspresyonu ile histolojik grade TNM sınıflamasına göre T, N ve M ve tümör evresi arasındaki ilişki .....	32
<b>Tablo 10.</b> Nüks oranı ,ex oranı ve AR ekspresyonu arasındaki ilişki .....	32

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Meme dokusunun tabakaları .....	5
Şekil 2. Androjen reseptörü etki mekanizması.....	18
Şekil 3. Meme karsinomu dokusunda DHT'nin in-situ üretimi .....	20

## KISALTMALAR

- AR** : Androjen Reseptörü
- BRCA1** : Breast Cancer 1 Early Onset
- CK 5/6** : Cytokeratin 5/6
- CK 14** : Cytokeratin 14
- DHEA** : Dehidroepiandrosteron
- DHEAS**: Dehidroepiandrosteronsülfat
- DHT** : Dihidrotestosteron
- DKİS** : Duktal Karsinoma İn Situ
- EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor
- ER** : Estrogen Receptor / Östrojen Reseptörü
- HER1** : İnsan Büyüme Faktörü Reseptörü 1
- HER2** : İnsan Büyüme Faktörü Reseptörü 2
- İDK** : İnvaziv Duktal Karsinom
- İLK** : İnvaziv Lobüler Karsinom
- LKİS** : Lobüler Karsinoma İn Situ
- PR** : Progesteron Reseptörü
- p53** : Protein 53
- SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences
- T** : Testosteron
- TNMK** : Triple Negatif Meme Kanseri
- WHO** : Dünya Sağlık Örgütü

**TRİPLE NEGATİF MEME KARSİNOMLARINDA  
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK ANDROJEN RESEPTÖR  
EKSPRESYONUNUN KLİNİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**ÖZET**

Triple negatif meme karsinomu, HER2 ekspresyonu ve hormon reseptörleri göstermeyen meme karsinomlarının oluşturduğu gruptur. Triple negatif meme karsinomları spesifik olarak tedavi edilemediğinden klinik açıdan önemli bir grubu oluşturur. Bu tümörler özellikle genç kadınlarda görülme eğiliminde olup erken dönemde nüks yapma özelliğine sahiptir. Bu çalışmanın amacı triple negatif meme karsinomlarında androjen reseptörü ekspresyonunun klinikopatolojik ve immünohistokimyasal bulgularını ve prognostik etkisini araştırmak ve hedefe yönelik tedavide Androjen Reseptörü'nün potansiyel önemini vurgulamaktır.

Çalışmaya 6 yıllık süre içinde İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi bölümünde takip edilmiş olan ve tümör blokları hastanemizde incelenmiş olan 60 triple negatif meme karsinomlu hasta dahil edildi. Tümör blokları immunohistokimyasal olarak androjen reseptör ekspresyonu açısından hastanemiz Tıbbi Patoloji bölümü tarafından tekrar değerlendirildi. Bu çalışmada triple negatif meme tümörlerinde androjen reseptör ekspresyon düzeyi ve bu düzeylerin olgulara ait klinikopatolojik parametreler ile ilişkilerini araştırdık.

Çalışmamızda tümörlerin % 26,7'si androjen reseptör ekspresyonu açısından pozitif boyanma gösterdi. Androjen reseptör ekspresyonu açısından nüks olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Ancak, p53 ile yapılan karşılaştırmada p53 ekspresyonunun AR ekspresyonu pozitif olan olgularda daha fazla olduğu ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,042)

Diğer patolojik parametreler ile AR ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi. Literatürde ER, PR ve HER2 ile ilgili yapılmış çok sayıda yayın bulunmakla birlikte, AR hakkındaki veriler henüz yeterli değildir. Her ne kadar



çalışmamızda androjen reseptör ekspresyonu ile klinik parametreler arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamış olsa da olgu sayısının az sayıda olması nedeniyle bu sonuç ortaya çıkmış olabilir. Güncel bilgiler ışığında ve literatürlere bakıldığında AR ekspresyonunun klinik parametrelerle ilişkisinin anlamlı bulunduğu çalışmaların olması özellikle yeni geliştirilecek tedaviler yönünden umut vaat etmektedir

***Anahtar kelimeler:*** *Triple negatif meme kanseri, Androjen reseptörü*

# **CLINICAL AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF ANDROGEN RECEPTOR IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CARCINOMAS**

## **ABSTRACT**

Triple negative breast cancer is a group of tumors that doesn't show expression of HER2 and hormone receptors. Triple negative breast carcinomas constitute a clinically significant group because they can not be specifically treated. These tumors are tend to develop in young women, and has the feature of early recurrence. The aim of this study is to investigate the clinicopathologic and immunohistochemical findings and prognostic effect of androgen receptor expression in TNBC (Triple Negative Breast Carcinoma) and to emphasize the potential importance of AR in targeted therapy

The study included 60 triple negative breast tumors that were examined in the department of Medical Oncology and the department of Radiation Oncology at İstanbul Research and Training Hospital in 6 years period. Tumor blocks were evaluated for the androgen receptor expression immunohistochemically by our Department of Medical Pathology.

In this study we investigated the level of androgen receptor expression in triple negative breast tumors and their relationship with clinical and pathological parameters of the cases.

In our study 26.7% of the tumors showed positive staining for androgen receptor expression. There was no statistically significant association between the recurrent and non-recurrent group in terms of androgen receptor expression.

However, in comparison with p53, p53 expression was found to be higher in AR positive cases and this difference was also found to be statistically significant ( $p=0,042$ ).

No statistically significant relationship was observed between AR expression and other pathological parameters. In the literature, there are many publications about ER, PR and HER2, but the data about AR are not yet enough.

Although our study did not reveal a significant statistical relationship between androgen receptor expression and clinical parameters, this result may have occurred because of the small number of the cases. Given the current knowledge and literature, the relevance of AR expression in relation to clinical parameters is particularly promising in terms of new therapies to be developed.

***Key words:*** *Triple negative breast cancer, Androgen receptor*

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser olup, önemli bir küresel sağlık sorunu olmaya devam etmektedir(1). Tüm yaşam boyunca Her 8 ABD'li kadının 1'i meme kanseri teşhisi almaktadır(2). Meme kanserleri,mammografinin yaygınlaşmasıyla daha erken dönemde tespit edilmekte ve aynı zamanda hormon reseptörleri ve CerbB2'ye karşı geliştirilen tedavi stratejileri sayesinde hastaların sağkalımları gittikçe artmaktadır (3,4).

Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) ekspresyonu bulunmayan triple negatif meme kanseri bütün meme kanseri vakalarının yaklaşık % 15'ini oluşturur. Triple negatif meme kanserleri, genç yaş ileri evre tümör, yüksek mitotik indeks ve BRCA1 mutasyonları ile ilişkilidir.(5-9) Genelde yüksek proliferasyon hızına sahiptirler ve mammografik kontroller arasında ortaya çıkar (10). Erken dönemde iç organ metastazı yapma eğilimindedirler ve triple negatif meme tümörlerine karşı henüz geliştirilmiş spesifik bir tedavi ajanı yoktur (11). Triple negatif meme karsinomlu hastalar kemoterapiye başlangıçta daha iyi bir yanıt verirken genel sağ kalımı daha iyi değildir.Bu hastalarda sitotoksik ajanların etkisinin kısa sürmesi sık nüks ve prognozun daha kötü olmasıyla ilişkilidir.(12-14).

Androjen reseptörü,ER ve PR gibi nükleer steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir.Steroid hormon reseptörleri sinyal yollarının kritik bileşenleri olup transkripsiyon faktörleri olarak gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Meme kanserlerinde ER ve PR'nin prognostik ve prediktif rolleri çok iyi bilinmesine karşın AR'nin rolü hala araştırılmaya devam etmektedir.Testesteron ve

DHT'nu içeren androjenler kadınlarda üreme sisteminde,kemiklerde,böbreklerde ve kaslarda birtakım görevlere sahiptir.

Androjenler östradiolün öncülü olarak dolaylı olarak ya da androjen reseptörüne bağlanarak direk olarak etki ederler.(15-16).Dolaşımdaki androjenlerin AR'ye bağlanması, reseptörün çekirdeğe translokasyonuna, hedef genlere bağlanmasına ve transkripsiyonel aktivasyona neden olur.(17) Çeşitli çalışmalar meme kanserlerinde AR ekspresyonunun ER ve PR ekspresyonu ile ilişkili olduğunu ve düşük dereceli, iyi diferansiye hastalığın göstergesi olduğunu göstermiştir(18-22) Benzer şekilde bir dizi araştırmalar triple negatif meme karsinomlarında , AR immün boyama ile pozitifliğin prognostik bir faktör olduğunu ve daha düşük klinik evre, daha düşük histolojik derece ve daha düşük mitotik skor ile ilişkili olduğunu gösterdi.(23-27)

Çalışmamızda, 1 Eylül 2010- 1 Aralık 2016 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi bölümünde takip edilmiş olan triple negatif meme karsinomu tanısı alan vakalara ait patoloji materyalleri immunohistokimyasal olarak androjen reseptörü ekspresyonu açısından değerlendirildi. Triple negatif meme tümörlerinde, androjen reseptörü ekspresyon düzeyleri ve bu düzeylerin olgulara ait klinik parametreler ile ilişkilerini saptamak amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. EMBRİYOLOJİ**

Gestasyonun 5. haftasında fetusun ventral yüzünde gelişen meme çıkıntıları ile meme bezinin embriyolojik gelişimi başlar. Meme çıkıntıları aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanır. Gestasyonun 6. haftasında pektoral alandaki meme çıkıntılarını oluşturan ektoderm, mezenkimal doku tarafından indüklenir ve içeri doğru büyümeye başlar, diğer bölgelerdeki çıkıntılar ise geriler. Böylece solid epitelyal kordonlar gelişir ve dallanır. Bu kordonların çevresinde de mezenkimal doku kaynaklı fibröz bağ doku ve yağ dokusu yoğunlaşır. Gestasyonun son 2 ayında da epitelyal kordonlar kanalize olur ve lobüloalveolar glandüler yapılanma ile parankimal diferansiasyon ortaya çıkar. Puberteye kadar her iki cinsiyette de meme bezleri az gelişmiş şekilde kalır. Pubertede kan dolaşımında artan östrojen, prolaktin, progesteron, büyüme hormonu ve kortikosteroidlerin etkisiyle kadınlarda hem kanallar, hem de yağ ve fibröz bağ doku büyür. Gebelik gerçekleştiğinde ise meme dokusu gelişiminin son aşamasına ulaşılır(28,29).

### **2.2. ANATOMİ VE FİZYOLOJİ**

Meme glandının boyutları kişiden kişiye çeşitlilik gösterir. Laktasyon döneminde olmayan ortalama boyutlardaki bir meme 150- 225 gr ağırlığındayken, laktasyon dönemindeki bir memenin ağırlığı ise 500 gr 'ı geçebilir. Erişkin bir kadında meme glandı, genellikle ön göğüs duvarının yüzeyel pektoral fasyasının yüzeyel ve derin tabakaları arasında bulunur (30). Memenin üst dış kadranı diğer kadrana nazaran çok daha fazla glandüler eleman içerdiği için bu kadranda benign ve malign meme tümörleri daha sık

görülmektedir. Tüm meme, vertikal olarak 2. ve 3. kostalardan, 6. ve 8. kostalar arasında uzanır. Transvers olarak parasternal bölgeden anterior aksiler çizgiye uzanır.

Memelerin hemen hemen orta bölümüne rastlayan kısmında meme başı ve areola bulunur. Bu bölge meme derisinden daha fazla pigment içerdiğinden rengi koyudur ve rengin koyuluğu östrojen seviyesinin yükselmesi ile birlikte artar (31). Meme başlarında gelişmiş cilt papillaları ve yağ bezleri vardır fakat kıl folikülü bulunmaz. Areolada ise kıl folikülleri, yağ bezleri ve aksesuar areolar bezler (Montgomery bezleri) bulunur. Montgomery bezleri areolada küçük kabartılar halinde görülürler.

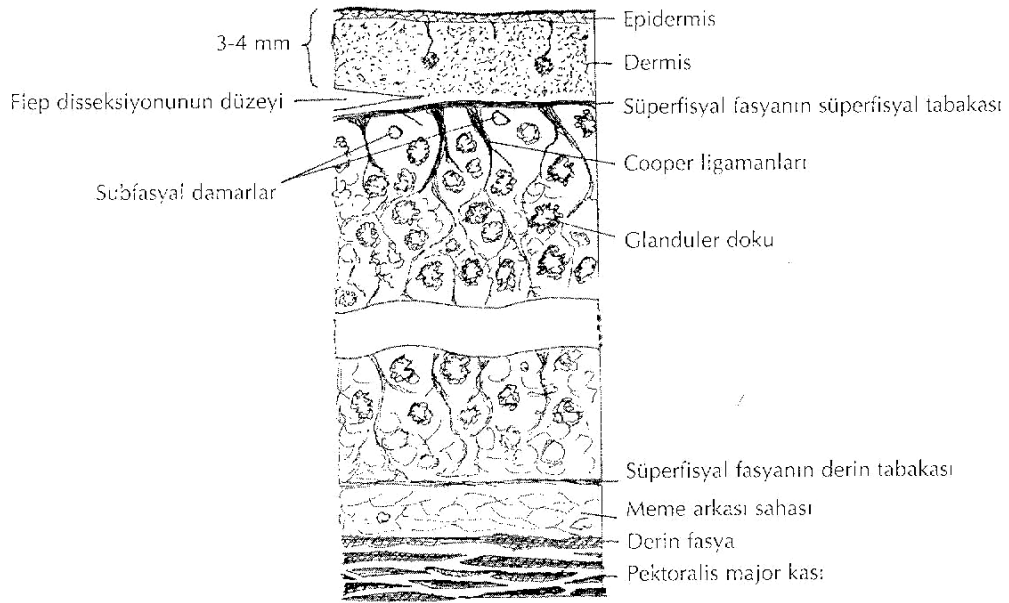
Meme glandı, aksillaya doğru uzanan kısmı hariç yüzeysel fasyanın yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur.(ŞEKİL 1) Lobların her biri 2- 4 mm çaplı birer laktifer duktus ile sonlanır. Bunlar memebaşında 0,4- 0,7 mm çaplı birer orifise açılırlar. Memede meme dokusundan çevreye doğru uzanan dış gibi fibröz çıkıntılar mevcuttur. İlk defa Sir Astley Cooper tarafından tarif edildiği için bu fasial septalar Cooper ligamanları olarak isimlendirilmiştir (32). Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz ligamanlarda kısalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Bu durum özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir (33).

Gelişmiş meme; asinüsler, duktuslar, ve stromal elamanlardan oluşmuştur. Asinüsler memenin salgı yapan birimidir. Asinüsler bir araya gelerek lobülüsleri, lobülüsler de lobları oluşturur.

Epitelyal parankim ise her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur (34,35). Her lobda 20-40 kadar lobül içerir. Yani her duktus bir meme 5 lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her bir lobülde toplayıcı duktus çevresinde gruplaşmış sayıları 10 ile 100 arasında değişen asinüsler bulunur. Lobüller meme glandının esas yapısal birimini oluştururlar. Genç kadınlarda sayıları fazla ve büyük görünümde dirler.

Menapozdan sonra ise lobüllerin sayısı azalır ve her biri yalnızca birkaç asini içeren küçük üniteler şekline dönüşürler. Memede süt kanalları sistemi asinüslerin birleşerek terminal duktus adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar.

Memeyi besleyen arterlerler, rr. mammarii laterales (2-4 a. intercostalis posterior ve a. thoracica lateralis'ten), rr. mammarii mediales (a. thoracica interna'nın 2-4 delici dallarından) ve a. thoraco-acromialis (a.axillaris'ten)'tir. Yüzeysel venleri v. thoracica interna'nın dallarına, derin venleri v. axillaris, vv. intercostales ve v. thoracica interna'ya açılır(36).



**Şekil 1.** Meme dokusunun tabakaları (37)

Meme glandı, parankimatöz doku, lobları birbirine bağlayan fibröz destek dokusu (stroma) ve aralarındaki yağ dokusundan oluşur. Fibröz doku ve yağ dokusu miktarı bireyin yapısal özelliklerine göre değişir. Asinüslerin lümeni tek sıralı kübik ya da silindirik epitel ile döşelidir. Asinüsün en dışında ise bazal membran mevcuttur. İçteki silindirik hücreler süt salgısından sorumludur. Myoepitel hücreleri ise kasılarak sütü asinüslerden kanallara iterler.

Meme gelişmesi ve fonksiyonu birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümorale kontrolündedir (38).



Meme üzerine etkili bu hormonların etkileri in vitro olarak gösterilmiştir. Kesin olan östrojenin duktus gelişimini başlattığı, prolaktin ve progesteronun lobül ve asinüs gelişimini kontrol ettiği ve prolaktinin süt salgısını oluşturduğudur(39).

Östrojen'in meme üzerine etkisi sitoplazma ve çekirdekdeki resöptörlere bağlandıktan sonra görülür. Sitoplazmadaki reseptörlerin yoğunluğu adet siklusünde değişiklik gösterir, hamileliğin son döneminde ve lohusalığın ilk döneminde artar.

Progesteron'un tek başına memeye etkisi yoktur. Östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır. Prolaktin ile sinerjik etki gösterir. Epitel hücrelerinin diferansiasyonunda, lobülüs ve asinüs gelişiminde etkilidir. Laktasyonu inhibe eder. Memede bulunan progesteron reseptörlerini de östrojen kontrol eder(40)

Prolaktin hipofizde yapılır. Hamileliğin son döneminde doğumdan hemen sonra yükselir ve lohusalık döneminde yüksek kalır. Meme hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Memedeki östrojen reseptörlerinin sayısını artırır. Süt sekresyonunu ve süt proteinlerinin sentezini kontrol eder(30)

## **2.3. MEME KANSERİ**

### **2.3.1. Epidemiyoloji**

Meme kanseri kadınlarda erkeklere göre 150 kat daha fazla görülür. Menarş yaşı, ilk tam gebelik yaşı ve menopoz yaşı kanserin görülme sıklığını belirleyen önemli faktörlerdir. 16 yaşında menarş olan bir kadının, 12 yaşındayken menarş olan kadına göre meme kanseri riski yarı yarıya azdır ve bu düşük risk hayat boyu devam eder. Benzer şekilde, ortalama menopoz yaşından 10 yıl önce ortaya çıkan doğal yollu veya cerrahi olarak indüklenmiş olan menopoz, meme kanseri riskini hayat boyu %35 azaltır. İlk tam gebelik yaşı 18 olan bir kadın hiç doğum yapmamış bir kadına göre %30-40 daha az risk taşır. Bu üç faktör (menarş, ilk tam gebelik yaşı ve menopoz), farklı ülkelerdeki göğüs kanseri sıklığında görülen değişikliklerin % 70-80'ini oluşturabilir.(41) Meme kanseri, deri kanserleri hariç tutulduğunda kadınlarda en sık görülen kanserdir (42).

Ayrıca kadınlarda kansere bağlı ölümlerden, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada sorumludur. Meme kanseri insidansı kültür, ırk, sosyoekonomik durum gibi bazı parametrelerle ilişkilidir.

Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da kadınlarda 75 yaşından önce meme kanseri gelişme ihtimali Afrika, Güney ve Doğu Asya'daki kadınlara göre 3 kat daha fazladır (42). Gelişmiş ölkelerde tanı ve tedavi yöntemleri sayesinde meme kanseri kaynaklı mortalitede önemli miktarda azalma görölmüştür. Türkiye'de ise batılılaşan yaşam tarzı nedeniyle meme kanseri görölme sıklığı artmaktadır (43). Ölkelerin gelişmişlik seviyesine göre meme kanseri görölme yaşı da değişmektedir. Türkiye'de ortalama yaş, gelişmekte olan ölkelere benzer şekilde, Batılı ölkelerden daha düşüktür (44-46).

### **2.3.2. Etiyoloji**

Birinci derece yakınında meme kanseri olan, dens bir memeye sahip kadınlarda artmış risk mevcuttur. İleri yaş ve kadın cinsiyet meme kanseri için majör risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

Erken menarş, doğum yapmamış olmak, geç menopoz, infertil ya da emzirmemiş kadınlarda artmış endojen östrojen maruziyetine bağlı olarak özellikle östrojen reseptörü pozitif meme kanseri görölme riski fazladır. 30 yaşından önce doğum yapmış olmanın koruyucu etkisi vardır.

Yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilecek kimi faktörlerin de meme kanseri ile ilişkisi vardır. Yağ ve proteinden zengin ve yüksek kalorili diyetlerle beslenenlerde, fiziksel egzersiz yapmayan toplumlarda, alkol ve sigara kullananlarda, obez kadınlarda meme kanseri daha fazla görölür. Kombine östrojen ve progestin hormon kullanımı da meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (42,47,48,49).

### **2.3.3. Sınıflama**

Meme kanseri, hepsi birbirinden farklı spesifik morfolojik ve immünohistokimyasal özellikler gösteren çeşitli elemanlardan oluşan heterojen bir hastalık grubunu temsil eder. Aynı evredeki farklı meme tümörleri birbirinden farklı prognoza sahip olmakla birlikte, farklı tedavilere de farklı şekilde yanıt vermektedir (50). Meme

tümörlerinin kategorizasyonu, hastalara prognozları hakkında daha doğru bilgi verebilmek ve adjuvan tedaviden fayda görecektir olan hastaları seçmek amaçlanmıştır (51).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen sınıflamaya göre meme tümörleri morfolojik özelliklerine göre gruplanmıştır (42). Buna göre meme karsinomları şu şekilde listelenebilir:

- İnvaziv karsinom, özellik göstermeyen (NOS)
  - Pleomorfik karsinom
  - Osteoklast-benzeri stromal dev hücreler içeren karsinom
  - Koryokarsinomatöz özellikler gösteren karsinom
  - Melanositik özellikler gösteren karsinom
- İnvaziv lobüler karsinom
  - Klasik lobüler karsinom
  - Solid lobüler karsinom
  - Alveolar lobüler karsinom
  - Pleomorfik lobüler karsinom
  - Tübülobüler karsinom
  - Mikst lobüler karsinom
- Tübüler karsinom
- Kribriform karsinom
- Müsinöz karsinom
- Medüller özellikler gösteren karsinom
  - Medüller karsinom
  - Atipik medüller karsinom
  - Medüller özellikler gösteren invaziv karsinom, NOS

- Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom
  - Taşlı yüzük hücreli diferansiyasyon gösteren karsinom
  - İnvaziv mikropapiller karsinom
  - Metaplastik karsinom, NOS
- Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom
- Fibromatozis-benzeri metaplastik karsinom
- Skvamöz hücreli karsinom
- İğsi hücreli karsinom
- Mezenkimal diferansiyasyon gösteren metaplastik karsinom
- Kondroid diferansiyasyon
- Osseöz diferansiyasyon
- Diğer tiplerde mezenkimal diferansiyasyon
- Mikst metaplastik karsinom
- Myoepitelyal karsinom
- Taşlı yüzük hücreli diferansiyasyon gösteren karsinom
- Nadir tipler
- Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren karsinom
- Nöroendokrin tümör, iyi diferansiye
- Nöroendokrin karsinom, az diferansiye (küçük hücreli karsinom)
- Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren karsinom
- Sekretuar karsinom
  - İnvaziv papiller karsinom
  - Asinik hücreli karsinom
  - Mukoepidermoid karsinom
  - Polimorföz karsinom

- Onkositik karsinom
- Lipidden zengin karsinom
- Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom
- Sebace karsinom
- Tükrük bezi/deri eki tipi tümörler

Silindrom

Berrak hücreli hidradenom

Meme kanserleri histolojik tipe göre sınıflandırıldığı gibi, derece ve hormon reseptör ekspresyon durumu da sınıflamada kullanılır (52). Meme tümörlerinin fenotipik olarak gösterdiği çeşitliliğin gen ekspresyon paternine de yansıtacağı düşünülerek bir gruplama sistemi geliştirilmiştir (53,54). Buna göre luminal A, luminal B, HER2 aşırı salınımı gösteren, bazal-benzeri ve normal meme-benzeri moleküler alt-grupları tanımlanmıştır. Bu grupların her biri, kök hücre progenitörlerinin epitelyal hücreye diferansiye oldukları süreçte takılı kaldıkları gelişim aşamasını temsil etmektedir.

Meme tümörlerinin gen ekspresyon paternlerine göre sınıflamak altın standart olarak kabul edilse de kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle sınıflamayı, ulaşımı daha kolay olan immünohistokimyasal belirleyiciler ile yapmak tartışılmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak hormon reseptörü pozitif tümörler içinde moleküler olarak luminal A ve B grupları, hormon reseptörü negatif tümörler içinde ise HER2 ve bazal-benzeri alt gruplar daha fazla yer tutar (55). Buna göre immünohistokimyasal belirleyiciler yardımıyla meme tümörleri sınıflandırılmakta ve moleküler sınıflandırma içindeki yerleri tespit edilmeye çalışılabilmektedir.

- ER ve/ya PR pozitif, HER2 negatif, Ki67 proliferasyon indeksi düşük tümörler luminal A;
- ER ve/ya PR pozitif, HER2 negatif, Ki67 proliferasyon indeksi yüksek tümörler ile ER ve/ya PR pozitif, HER2 pozitif tümörler luminal B;
- ER ve PR negatif, HER2 pozitif tümörler HER2 grubu;

- ER, PR ve HER2 negatif (triple negatif) tümörler bazal-benzeri grup ile örtüşmektedir.

Triple negatif tümörlerde CK 5/6 ve EGFR'nin kullanımıyla bazal-benzeri grubun tespiti çok daha sensitif olarak yapılabilmektedir (55,56).

### **2.3.4. TNM Sınıflaması**

#### **T- Primer tümör**

pTX Primer tümör değerlendirilemedi

pT0 Primer tümör tespit edilemedi

pTis Karsinoma in situ

pT1 2 cm ya da daha küçük çapta tümör

pT1mi 0,1 cm ve daha küçük invazyon

pT2 2 cm'den büyük olan, 5 cm'den büyük olmayan tümör

pT3 5 cm'den büyük tümör

pT4 Direkt göğüs duvarı ve/ya deri invazyonu gösteren herhangi bir çapta tümör

#### **pN- Rejyonel lenf nodları**

pNX Rejyonel lenf nodları değerlendirilemiyor

pN0 Rejyonel lenf nodu metastazı yok

pN1mi Mikrometastaz (0,2 cm'den büyük ve/ya 200 hücreden fazla, 2 mm'den küçük)

pN1 1-3 arası aksiller ipsilateral lenf nodu metastazı (en azından bir tanesi 2 mm'den büyük olacak şekilde)

pN2 4-9 arası aksiller lenf nodunda metastaz (en azından bir tanesi 2 mm'den büyük olacak şekilde)

pN3 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (en azından bir tanesi 2 mm'den büyük olacak şekilde)

#### **pM- Uzak metastaz**

pM0 Uzak metastaz yok

pM1 Uzak metastaz var

### 2.3.5. Evreleme

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T0, T1	N1mi	M0
Evre IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Evre IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Evre IIIC	T	N3	M0
Evre IV	T	N	M1

### 2.4. TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİ

Triple negatif meme kanseri, hormon reseptörleri ve HER2 ekspresyonu göstermeyen meme karsinomlarını içeren gruptur. TNMK'lar çok sayıda artmış agresifliğe işaret eden klinikopatolojik özelliklerle ilişkilidir. Bu özellikler genç yaşta ortaya çıkma, daha büyük tümör boyutu ve daha yüksek tümör derecesi ve artmış tümör boyutu ile nodal tutulumun kötü korelasyonudur. Bu grupta prognozu değişiklik gösteren ve tedaviye farklı yanıtlar veren tümörler yer alır. Negatifliği tanımlamak için kullanılan eşik değerlere, tekniğe ve çalışmalarda hasta popülasyonuna bağlı olarak, değişen oranlarda tespit edilse de, triple negatif meme kanseri, tüm meme karsinomlarının yaklaşık %10-20'sini oluşturmaktadır. (57,58). Triple-negatif meme kanseri hastalarında erken dönemde ve öncelikle viseral metastazlar görülürken, hormon reseptörü pozitif olanlarda geç dönemde

kemik ve yumuşak doku metastazları görülmektedir (59). Histopatolojik olarak triple negatif meme tümörleri çoğunlukla büyük boyutlu, bez yapısı oluşturmayan, geniş jeografik nekroz alanlarına sahip, yüksek nükleer dereceli, yüksek mitotik aktivite gösteren ve evre dokuyla ekspansif bir sınır oluşturan tümörlerdir. Tümör çevresinde lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu, santralinde fibrotik bir odak gözlenir.

Ancak bu bulguların hiçbiri triple negatif meme tümörlerine spesifik değildir. Yüksek dereceye sahip, triple negatif olmayan tümörlerde de benzer özellikler gözlenmektedir. Bu tümörlerin çoğu invaziv duktal karsinom morfolojisindedir.

İnvaziv lobüler karsinom, metaplastik karsinom, medüller karsinom, myoepitelyal karsinom, apokrin karsinom, adenoid kistik karsinom, nöroendokrin karsinom ve sekretuar karsinom diğer histolojik alt tiplerdir (60-62). (**Tablo 1**)

**Tablo 1.** Triple negatif meme karsinomunun histopatolojik alt tiplerinin özellikleri (61)

<b>TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK ALT TİPLERİ</b>	
<b>METAPLASTİK</b>	<b>ADENOİD KİSTİK</b>
-Skvamöz epitel yönüne diferansiasyonu	-Tükrük bezi tmrlerine bezner
-Mezenkimal elemanlar (EGFR+, p63+, CK 5/6+, CK 14+)	-Dşk dereceli
<b>MEDLLER</b>	-c-kit pozitifliği
-BRCA1 mutasyonu	-MYB overekspresyonu
-Lenfositik infiltrasyon	-MYB-NFIB fzyon geni
-p53 mutasyonu	<b>APOKRİN</b>
<b>İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM</b>	-Androjen reseptr overekspresyonu
<b>İNVAZİV LOBLER KARSİNOM</b>	-İyi prognoz
<b>SEKRETUAR KARSİNOM</b>	<b>İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM, NOS</b>
<b>NÖROENDOKRİN KARSİNOM</b>	-HER1+, CK 5/6+



**Metaplastik karsinom:** Bu tümörler skuamöz hücelere ve/ya iğsi, kondroid, osseöz, rabdomyoid mezenkimal komponentlere farklılaşırlar. Tüm meme karsinomlarının yaklaşık %0,2-5'ini oluştururlar. Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom, fibromatozis-benzeri metaplastik karsinom, skuamöz hücreli karsinom, iğsi hücreli karsinom, mezenkimal diferansiasyon gösteren metaplastik karsinom, mikst metaplastik karsinom, myoepitelyal karsinom alt grupları mevcuttur (1). Metaplastik karsinomların %90'ından fazlası triple negatif olup, CK 5/6, CK 14 ve EGFR eksprese ederler. Moleküler olarak çoğunluğu bazal-benzeri grupta olsa da , iğsi hücreli olanlar klaudin-düşük gruba girer. Metaplastik karsinomlar kemoterapiye daha az yanıt vermekte ve daha kötü seyretmektedir (63).

**Medüller karsinom:** Düzgün sınırlı, itici tarzda invazyon gösteren, sinsityal büyüme paternine sahip yüksek dereceli-pleomorfik tümöral hücelerden oluşan, çevresinde belirgin lenfoplazmositik infiltrasyon içeren tümörlerdir. Tüm meme karsinomlarının %1'inden azını oluştururlar.Moleküler olarak da bazal-benzeri alt gruba dahil olmaktadırlar (64). İnvaziv duktal karsinom, NOS ile karşılaştırılığında daha iyi gidişatlıdır. Bu durum, tümör çevresindeki belirgin lenfoplazmositik infiltrasyonla ilişkilidir. Ancak medüller karsinom tanısı koymada kişiler arası uyum düşük olduğundan “medüller benzeri özellikler gösteren” teriminin kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu tümörler triple negatif meme karsinomları için kullanılan agresif kemoterapi ajanları ile tedavi edilmektedir (65).

**Apokrin karsinom:** Apokrin karsinomlar, apokrin hücelere benzer şekilde geniş, eozinofilik sitoplazmaya sahip, büyük nükleus ve belirgin nükeollü tümöral hücelerden oluşur. Bir çok meme karsinomu alt tipi apokrin diferansiasyon göstermektedir. Apokrin diferansiasyon gösteren karsinomlar genellikle androjen reseptörü pozitif, östrojen ve progesteron reseptörü negatif, CerbB2 pozitif immünprofile sahiptir ve yaklaşık yarısı moleküler apokrin gruptadır. Moleküler apokrin grup aynı zamanda HER2 grubu ile örtüşür. Moleküler apokrin gruptaki tümörlerin kötü prognoza sahip olduğu öne sürülmektedir. Ancak invaziv duktal karsinomun, NOS grubundaki tümörlere oranla daha iyi prognozlu olduğuna dair yayınlar da vardır (66). Bu tümörlerdeki androjen reseptör ekspresyonu gelecekte yeni bir tedavi hedefi olarak görülmektedir (67).

**Adenoid kistik karsinom:** Tükrük bezi, akciğer ve derideki aynı isimli tümöre benzer morfolojide, çok nadir görülen, malignite potansiyeli düşük olan tümörlerdir.

İmmünohistokimyasal olarak triple negatif olup EGFR aşırı ekspresyonu gösterebilir.

Solid alt tipi aksiller metastaz yapma eğiliminde olsa da, komplet eksiyonu yapıldığında adenoid kistik karsinom iyi prognozlu olarak kabul edilmektedir .

**Sekretuar karsinom:** Çok nadir görülen, düşük dereceli tümörlerdir. İçinde sekretuar bir materyal olan intrasitoplazmik lümen formasyonlarına sahip, solid, mikrokistik, tübüler formasyon gösteren tümöral hücrelerden oluşur. Triple negatif olup, 20 yaşından genç olanlarda oldukça iyi prognozludur. Uzak metastazı nadiren görülür.

Triple negatif meme kanserleri diğer meme kanserlerine göre daha genç yaşta kadınlar da ortaya çıkmakta olup agresif seyirli dirler. Ancak medüller, adenoid kistik ve apokrin alt tipler adjuvan kemoterapi olmadan bile iyi seyreder. Triple negatif meme tümörleri rutin mammografik kontroller arasında, “interval kanser” olarak ortaya çıkar. Rekürrens riski ve metastaz paterni diğer meme tümörlerinden farklıdır.

Hematojen yolla yayılma eğilimindedirler, beyin ve akciğer gibi iç organ metastazı yaparlar. İlk 5 yıl içinde uzak metastaz yapma ve ölüme sebep olma ihtimalleri diğer meme tümörlerine göre daha yüksektir. Ancak tanı anından 3 yıl sonra uzak metastaz ihtimalleri giderek azalır . Bu tümörlerin hormon reseptörleri ve HER2 negatif olmaları nedeniyle, bu hedeflere yönelik tedavilerden faydalanamamaları ve kendilerine yönelik spesifik bir tedavinin olmayışı, klinik olarak triple negatif meme tümörlerini diğer meme tümörlerinden ayırmaktadır. Günümüzde triple negatif meme tümörleri için sistemik tedavinin temelini sitotoksik kemoterapi oluşturur . Kemoterapiye yanıtı yüksek olan hastalarda iyi prognostik sonuçlar elde edilebilmektedir (68). Ancak kemoterapi yanıtı düşük olan hastalarda hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. PARP inhibitörü ve immünomodülatör ilaçlar, gelecekte karşılaşılabileceğimiz, bu konuda umut vaat eden ajanlardır.

Triple negatif meme tümörleri yerine yayınlarda kimi zaman “bazal-benzeri meme kanserleri” terimi kullanılsa da bu iki terim eş anlamlı değildir. Triple negatif meme

tümörlerinin bir kısmı moleküler sınıflandırmadaki bazal-benzeri meme kanseri grubu ile örtüşmekte, bu iki grup klinik ve patolojik kimi özellikler açısından birbirine benzemektedir.

Mesela, triple negatif meme kanserlerinde de olan, genç hastalarda izlenme, bol mitoz, jeografik nekroz içermeye, yüksek dereceli olma, itici tarzda invazyon yapma, çevresinde lenfositik yanıt bulundurma gibi özellikler, bazal-benzeri meme tümörlerinde de görülmektedir (69). Ancak bazal-benzeri grubun tamamı triple negatif meme tümörlerinden oluşmamaktadır. Triple negatif tümörlerin ise yaklaşık  $\frac{3}{4}$ 'ü bazal-benzeri grupta yer almaktadır(70)

## **2.5. ANDROJEN RESEPTÖRÜ VE MEME KARSİNOMUNDAKİ ROLÜ**

Premenopozal kadınlardaki beş ana androjen (serum konsantrasyonları baz alınarak azalan sırada) dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS), dehidroepiandrosteron (DHEA), androstenedion, testosteron (T) ve dihidrotosterondur (DHT) (71,72). DHEA adrenal bezde %50, overlerde %20 ve DHEAS'ın sülfataz ile dönüşümüyle periferik değişimden %30 oranında elde edilir (73).

Androstenedion adrenallerde ve overde eşit oranlarda üretilir (74). Testosteronun yaklaşık yarısı androstenedionun periferik dönüşümünden ve kalan yarısı ise over ve adrenal glanddan kaynaklanır. Menopozla ilişkili birçok hormon profili değişikliği bulunur; bu değişiklikler arasında dolaşımdaki progesteron ve östrojen düzeylerinin düşüşü vardır. Menopozdan sonra androjenlerdeki düşüş daha az dramatiktir. Menopozdan sonra overde azalmış üretim nedeniyle androstenedion yaklaşık %50 oranında düşer (75).

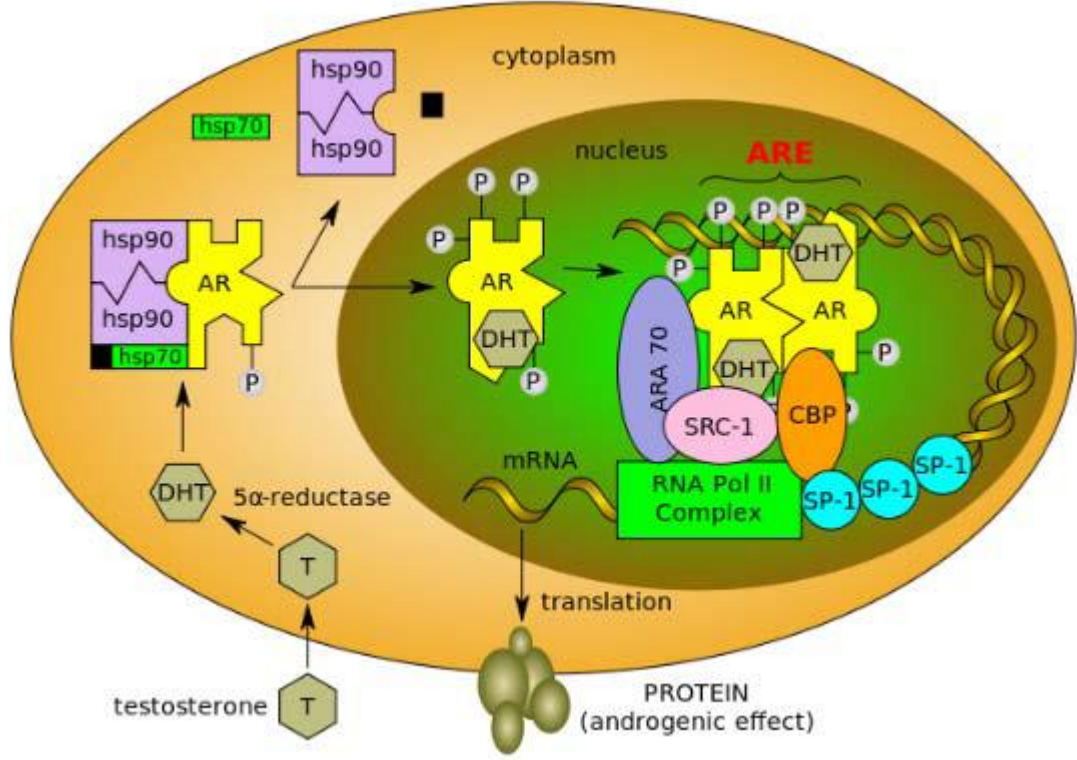
Her ne kadar T üretimi postmenopozal overde rölatif olarak devam etse de dolaşımdaki T'de küçük bir düşüş vardır, bu da androstenedionun dolaşımdaki T'ye periferik dönüşümünün düşüşüyle ilgilidir (76). Dolaşımdaki T düzeyleri doğal menopozdan sonra rölatif olarak stabil kalır (77). Premenopozal kadınlarda da ooferektomi (cerrahi menopoz) östradiol düzeylerinde önemli bir düşüşe neden olur ve postmenopozal kadınlardaki düzeylere düşer.

Cerrahi menopozdan sonra, dolaşımdaki androstenedion düzeylerinde %50, testosteron ve DHEA düzeylerinde %70'lik bir düşüş olur (78). Başlangıçta premenopozal olan bir kadında oofektomiden sonra androstenedionda çok daha fazla düşüş olması overlerin doğal menopozdan sonra androjen üretmeye devam ettiklerini göstermektedir. Postmenopozal kadınlarda, adipoz doku endojen östrojen üretiminin primer kaynağıdır. Bu nedenle, androjenler meme ve diğer dokularda östradiol ve östrone aromatisasyonları ile önemli bir östrojen kaynağı haline gelirler. Östrone menopozdan sonra dolaşımdaki östrojenin primer formu gibi görünmektedir (79).

Overler aynı zamanda bir kolesterol derivativesi olan pregnenolonun dönüşümü ile sentezlenen progesteronu da üretir (80). Progesteron düzeyleri menopozdan sonra over foliküllerinin boşalması nedeniyle düşmeye başlar (81). Aromataz, androjenlerin (androstenedion ya da T) östrojenlere (östrone yada östradiol) aromatisasyonunu katalize eder. Aromataz mRNA düzeyleri meme kansinomlarında non-malign dokulara göre anlamlı olarak artmıştır. Androstenedion ve T'nin substratları sadece östradiol sentezinin prekürsörleri değildir aynı zamanda DHT üretiminin de prekürsörleridir. 5 $\alpha$ -Redüktaz testosteronun potent bir androjen olan DHT'ye dönüşümünü katalize eder. 5 $\alpha$ -Redüktaz aktivitesi meme kansinom dokularında non-tümöral meme dokularına kıyasla 4-8 kat artmıştır (82).

AR geni X kromozomunda lokalizedir (92) ve ligand aktive transkripsiyon faktörlerinin steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir. (93) T veya DHT'nun direkt etkileri AR'ye bağlanmalarıyla ilişkilidir.

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 arttırmaktadır (83).



**Şekil 2.** Androjen reseptörü etki mekanizması (108)

İleri sürülen hormonal karsinogenez mekanizmasında hücre proliferasyonundaki artış genetik mutasyonların birikmesine neden olur (84). Prospektif kohort çalışmalarından elde edilen verilerde meme kanserinin artmış riskinin dolaşımdaki yüksek düzey androjenlerle hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda ilişkili olduğunu gösterir (85). Meme hücresi proliferasyonu ve meme kanseri gelişiminde testosteronun altta yatan etkisinin mekanizmasına ilişkin iki görüş bulunmaktadır. Androjenler, meme kanseri riskini hücre gelişimi ve proliferasyonunu indirekt olarak östrojenlere aromatisasyonları yoluyla veya direkt olarak AR yoluyla artırabilir. 1960'ların sonunda Grattarola (86,87) 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 (88,89) sağlıklı kadınlarda yüksek androjen dolaşım düzeylerinin, özellikle ER 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 (90,91).

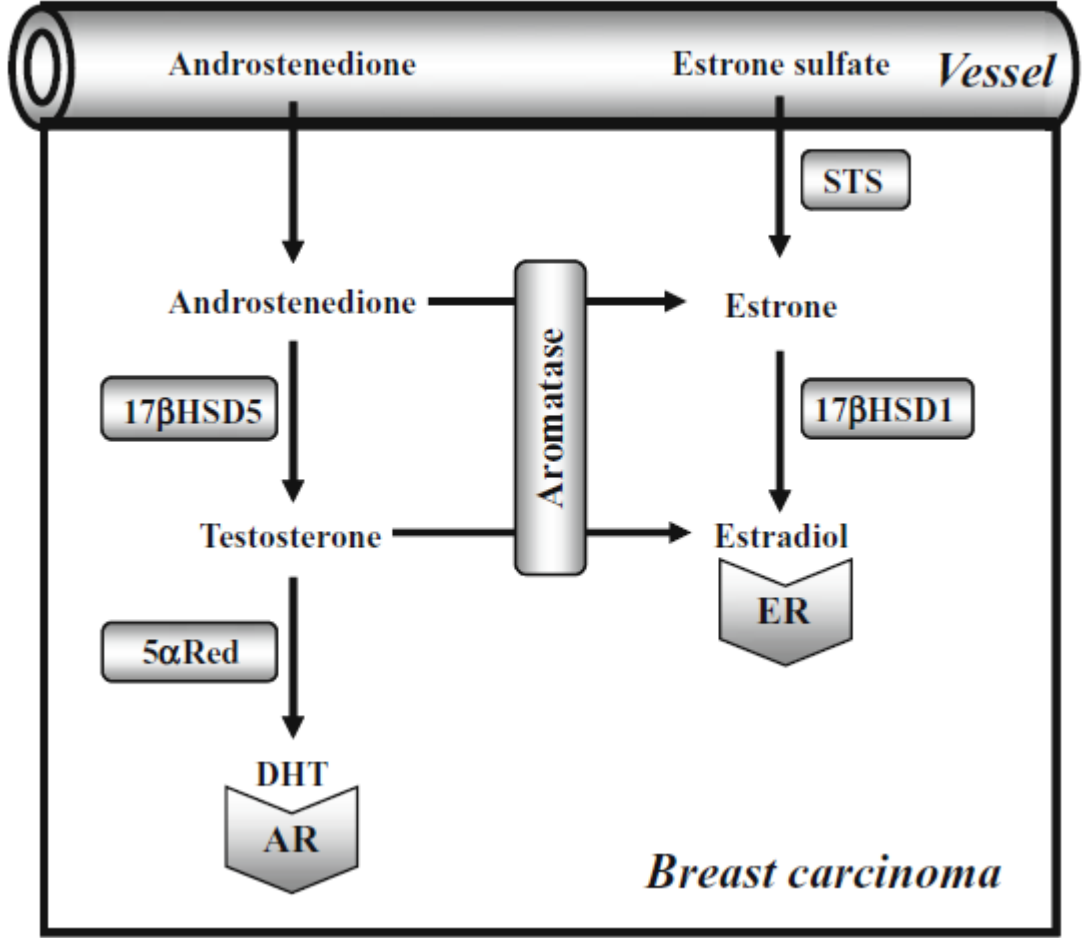
Sitozolik AR, androjen bağlandığında buna uygun bir değişime gider ve nükleusa girer (94). AR sonrasında dimerizasyon, fosforilasyon geçirir ve androjen cevap elementleriyle (ARE) androjen bağımlı genlerin promotör bölgesinde etkileşir. Bunu koregülatuar proteinlerin toplanması ve sonucunda transkripsiyonel aktivasyonu regüle etmesi takip eder (95). (Şekil 2)

AR aynı zamanda ER'nin cevap elementleriyle de yarışmacı şekilde ilişkilidir. AR primer meme kanserlerinin %80'inde ekspresedir, bu da ER veya PR eksprese eden meme tümörlerinin yüzdesine benzer veya daha yüksektir (96-98). Bin dörtyüz altmış yedi postmenopozal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada tümörlerin %79'unun AR eksprese ettiği tespit edilmiştir.

ER, PR veya Her2/neu eksprese etmeyen kanserlerin yaklaşık %45'i AR eksprese eder (23,99). Mevcut olduğunda, AR meme epitel hücrelerinde ER ve PR ile birlikte lokalizedir ve meme stromasında veya myoepitelde saptanamaz.

Östrojenlere benzer olarak, androjenler kadınlarda birçok organın fonksiyonunu etkiler, bunlar arasında hipotalamus-hipofiz-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 tümörigenezise neden olacağını göstermiştir (100).

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 (63). Aşağıdaki şekilde son zamanlarda kanıtlanan meme karsinomunda DHT'nin in situ üretimini yansıtan yolağı özetlenmektedir (82).



**Şekil 3.** Meme karsinomu dokusunda DHT'nin in-situ üretimi (82)

Güncel bir vaka kontrol çalışması tek başına östrojen veya testosteronla beraber östrojen tedavisi için artmış riskle ilişkili bir kanıt bulamamıştır; ancak östrojen ile progesteron veya östrojen, progesteron ve testosteron birliğinde kadınlar için artmış risk raporlamıştır. Ancak bu riski artıranın T değil progesteron olduğu ileri sürülmektedir (101).

Meme epitelinde ve meme kanserinde androjenlerin büyüme stimüle edici etkisine dair birçok araştırmacının kabul ettiği mekanizma androjenlerin östrojene biyodönüşüm için prekürsör görevi gördüğü, bunun da östrojen artışına neden olduğudur. Ancak, diğer birçok durumda androjenlerin oynadığı büyüme inhibisyon rolünü

açıklanamamaktadır 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.

Birincisi; östrojen yokluğunda, meme kanser hücrelerinin gelişimini ER'ye tutunarak stimüle etmektedirler ki bu etki antiöstrojen 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 (100). Bu hipoteze göre, dolaşımında düşük östrojene sahip olanlarda, mesela çoğu postmenopozal kadında, androjenler direkt olarak ER'ye bağlanıp östrojenik fonksiyonlar sağlayarak meme epiteli veya kanser hücreleri için büyüme uyarıcı etki göstermektedir. Bu hipotez in vitro gözlemlerde androjenlerin ER'ye bağlanabilme kapasitesinden destek almaktadır, ancak östrojenlere kıyasla bağlanma afinitesi oldukça düşüktür. Diğer yandan, rölatif olarak dolaşımında yüksek östrojenlere sahip olanlarda, mesela premenopozal kadınlarda, androjenler AR'ye bağlanarak antiöstrojenik etki gösterirler, bu da meme gelişimini veya kanser hücrelerinin stimülasyonunu baskılar. ER ve PR ekspresyonunun azaltılması androjenlerin bu etkiye sahip olmasını sağlayan mekanizmalardan birisi olabilir. Çoğu androjenin progestasyonel fonksiyonlara aracılık etmek ve PR'ye bağlanmak için birtakım 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 (100). 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 olası mekanizmalar şunlardır:



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

2) Androjenler direkt olarak ER'ye bağlanıp östrojenik etkilere sahip olmaktadır; adrenal androjenler, T ve DHT'ye kıyasla ER'ye daha yüksek afiniteye sahiptir bu nedenle bu fonksiyon için daha güçlüdürler.

3) Androjenler direkt 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.

Yapılan birçok çalışma bizi artmış androjen ve östrojenlerin reproduktif sistemdeki birçok dokuda tümör oluşumunda sinerjistik çalıştığını gösteren bir hipoteze götürmektedir (100).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

1 Eylül 2010- 1 Aralık 2016 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi bölümünde takip edilmiş olan ve patoloji materyalleri hastanemiz Patoloji laboratuvarında incelenmiş olan 60 hastaya ait bilgilere hastanenin intranet sisteminden ve hasta dosyalarından ulaşıldı. Eksik bilgi içeren konsültasyon vakaları çalışmaya dahil edilmedi. Bulunan vakaların içinden triple negatif meme karsinomu [östrojen reseptörü(-), progesteron reseptörü (-), CerbB2 (-)] olan vakalar tespit edildi. Olgulara ait H&E boyalı kesitler ışık mikroskopunda tekrar incelendi ve tümörü en iyi yansıtan, immünohistokimyasal çalışma için uygun parafin bloklar seçildi. Bu parafin bloklar androjen reseptörü ekspresyonu açısından değerlendirilmek üzere tekrar boyandı. Hastalara ait klinik bilgilere hasta dosyalarından ve hastanenin intranet sisteminden ulaşıldı. Hastalara ait, hasta dosyalarından ve hastanenin intranet sisteminden ulaşılan klinikopatolojik veriler ile birlikte yeniden boyama ile elde edilen AR ekspresyonu durumu değerlendirildi.

Laboratuvarımızda meme tümörleri rutin işleyiş içinde raporlanırken östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve CerbB2 ekspresyon durumu immünohistokimyasal olarak American Society of Clinical Oncology/ Collage of American Pathologists (ASCO/CAP) meme kanseri kılavuzuna göre değerlendirilmektedir. Buna göre tümör hücrelerinde %1 ve üzerindeki nükleer boyanma varlığı, östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu bakımından pozitif kabul edilmektedir. CerbB2 ekspresyon durumunu değerlendirirken skor 0 ve 1 negatif olarak, skor 3 pozitif olarak kabul edilmektedir(125,126). Bu değerlendirme için kullanılan kriterler

SKOR 3: İnvaziv tümöral hücrelerin %10'undan fazlasında komplet, güçlü membranöz boyanma

SKOR 2: -İnvaziv tümöral hücrelerin %10'undan fazlasında inkomplet ve/ya zayıf-orta şiddette membranöz boyanma veya,

-İnvaziv tümöral hücrelerin %10'unda veya daha azında komplet, güçlü membranöz boyanma

SKOR 1: İnvaziv tümöral hücrelerin %10'undan fazlasında zayıf/zorlukla seçilen inkomplet membranöz boyanma

SKOR 0: -Boyanma yok veya,

-İnvaziv tümöral hücrelerin %10'undan veya daha azında zayıf/zorlukla seçilen inkomplet membranöz boyanma şeklindedir.

Tümör tanıları için WHO 2012 tümör sınıflaması baz alındı (43). En az %5 oranında farklı tümör komponenti içeren vakalar mikst tipte meme karsinomu olarak tanımlandı.

#### **Kullanılan antikolar**

<b>ANTİKOR</b>	<b>DİLÜSYON</b>	<b>KLON</b>	<b>FİRMA</b>
<b>Androgen Receptor</b>	1:100-200	EP120	CellMarque

#### **İmmünohistokimya boyama yöntemi**

İmmünohistokimyasal çalışma streptavidin-avidin-biotin yöntemiyle yapıldı. Olgulara ait % 10 nötral tamponlu formalin ile fikse edilmiş ve parafine gömülü bloklardan invaziv tümörü en iyi yansıtan, en az nekroz - kanama alanları barındıran ve iç kontrol olarak normal meme parankimini içeren blok seçildi. İmmünohistokimyasal boyama işlemi için pozitif şarjlı lamlara 4-5 mikronluk kesitler alındı. Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere bir gece etüvde bekletildi. İmmünohistokimyasal boyama yöntemi Bench Mark Ultra Ventana cihazında otomatik olarak uygulandı.

Cihazdaki aşamaların listesi:

- 1- Slaydı 70°C'ye kadar ısıtma ve 16 dakika süreyle inkübe etme (Fırınlama)
- 2- Slaydı 72°C'den orta sıcaklıklara kadar ısıtma (Deparafinizasyon)
- 3- Slaydı 95°C'ye kadar ısıtma ve 8 dakika süreyle hücre iyileştirici ile (ULTRA Conditioner #1) inkübe etme (Hücre iyileştirme)
- 4- 20 dakika ULTRA CC1
- 5- 36 dakika ULTRA CC1
- 6- 52 dakika ULTRA CC1
- 7- 64 dakika ULTRA CC1
- 8- Slaydı 37 °C'ye kadar ısıtma ve 4 dakika süreyle inkübe etme (Antikor inkübasyon sıcaklıkları)
- 9- Bir damla (PREP KIT 150) antikor uygulama, lamel uygulama ve 40 dakika süreyle inkübe etme
- 10- Bir damla Hematoksilen uygulama, lamel uygulama ve 8 dakika süreyle inkübe etme (Arka plan boyama)
- 11- Bir damla Bluing Reagent uygulama, lamel uygulama ve 4 dakika süreyle inkübe etme (Arka plan boyamasını iletme)

### **İmmunohistokimyasal değerlendirme**

Boyanan preparatlar ışık mikroskobunda incelendi. Androjen immünhistokimyasal boyamasını değerlendirirken, pozitif iç kontrol olarak, invaziv tümöre komşu alanlardaki normal meme parankimini yansıtan duktus ve/veya asinus yapılarını döşeyen luminal epitelyal hücreler göz önüne alındı. Bu luminal epitelyal hücrelerdeki nükleer boyanma varlığı pozitif boyanma olarak kabul edildi. Androjen boyanması değerlendirilirken, boyalı preparatı kaplayan toplam invaziv tümör hücre miktarındaki '*nükleer boyanma yaygınlığı*' ve '*nükleer boyanma şiddeti*' değerleri göz önüne alındı. Buna göre, nükleer boyanma yaygınlığı 'yüzde' verilerek değerlendirildi. Nükleer boyanma şiddeti 'yok-hafif-

orta-güçlü' ; '0-1-2-3' olarak derecelendirildi. Bu iki değerin birbiriyle çarpılması sonucu, "0" boyanmamayı, "300" ise güçlü yoğunlukta diffüz nükleer boyanmayı temsil edecek şekilde 0 ile 300 arasında bir değer (H-skor) elde edildi.

### **İstatiksel değerlendirme**

**İstatistiksel yöntem:** Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada 1 Eylül 2010 -1 Aralık 2016 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi bölümünde triple negatif meme karsinomu tanısıyla takip edilmiş olan ve patoloji materyalleri hastanemiz Tıbbi Patoloji bölümünde olup çalışma için uygun olan 60 olgu immunohistokimyasal olarak AR ekspresyonu ve klinikopatolojik özellikler açısından incelendi.

Hastaların hepsi kadındı.Çalışmaya dahil edilen olguların en genci 32 yaşında, en yaşlısı ise 85 yaşındaydı. Ortalama yaş 54,ortanca yaş 52 idi. Ortalama tanı yaşı 51,6 idi.

Hastaların 21 tanesi (%35) tanı anında premenopozal, 39'u (%65) postmenopozaldı. Triple negatif meme karsinomu tanısı alan olguların 37 tanesi invaziv duktal karsinom(%61,7), 1 tanesi invaziv lobüler karsinom (%1,7), 4 tanesi apokrin karsinom(%6,7), 3 tanesi meduller karsinom (%5,0) ,6 tanesi metaplastik karsinom (%10), 8 tanesi mikst karsinom (%13,3), 1 tanesi müsinöz karsinom(%1,7) morfolojisindeydi. Ortalama tümör çapı 3,4 cm, ortanca tümör çapı 3 cm idi.Tümör derecesine bakıldığında 1 olgunun(%1,7) grade 1, 8 olgunun(%13,3) grade 2, 51 olgunun(%85) grade 3 ile uyumlu olduğu görüldü.Vakaların 27 tanesinde (% 45) lenfovasküler invazyon tespit edildi, 33 tanesinde (%55) ise gözlenmedi. Vakaların 9 tanesinde (%15) perinöral invazyon tespit edildi, 51 tanesinde(%85) gözlenmedi. Triple negatif (ER -, PR -, HER2 -) olan olgularımızın immünhistokimyasal AR ile değerlendirilmesi sonucunda 16 olguda pozitif (%26,6), 44 olguda negatif (%73,3) immunreaktivite izlendi.Ki-67 ekspresyon durumu 9 hastada biinmiyordu , diğer 51 hastada Ki-67 ekspresyonu minimum %10 maksimum %95 (%ort. 62,0 ± 23,90) olarak izlendi. p53 ekspresyonu 17 hastada pozitif (%28,3) , 18

hastada negatif (%30) olarak saptandı, 25 hastada p53 ekspresyonu durumu bilinmiyordu (%41,6). p53 ekspresyon durumu bilinen hastalarda p53 ekspresyonu pozitifliği %48,5 olarak izlendi. Hastaların 23 tanesinde Radyoterapi öyküsü(%38,3), 8 tanesinde Neoadjuvan tedavi öyküsü vardı.(%13,3) (Tablo 2)

Tümörlerin evresine baktığımızda 7 olgunun evre I (%11,6), 29 olgunun evre II (%48,3), 9 olgunun evre III (%15) ve 15 olgunun evre IV (%25) ile uyumlu olduğu tespit edildi. Olgularda tümör çapına göre evre dağılımı; T1:10 (%16,7), T2: 46(%76,7), T3: 1 (%1,7) T4:3 (%5,0) şeklinde idi.Rejyonel lenf nodu tutulumuna bakıldığında ise 30 olguda tutulum olmadığı gözlemlendi (%50) ayrıca 14 olgu N1 (%23,3), 12 olgu N2(%20), 4 olgu N3(%6,7) idi. 16 olguda uzak metastaz vardı. (%26,7) (Tablo 3)

AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta menopoz durumu anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0.807). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta diyabet oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,854). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta sigara kullanım oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,382). (Tablo 4)

**Tablo 2.** Çalışma grubunun klinik-patolojik özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	32.0 - 85.0	52.0	54.0 ± 12.9
Tanı Yaşı	31.0 - 82.0	49.5	51.6 ± 12.9
Cinsiyet	Kadın		60 100%
	Erkek		0 0.0%
Tümör Çapı (Cm)	1.0 - 13.0	3.0	3.4 ± 2.0
Ki-67	0.10 - 0.95	0.70	0.62 ± 0.23
Takip Süresi (Ay)	1.0 - 72.0	21.0	25.1 ± 16.5
Diabet	(+)		14 23.3%
Sigara	(+)		14 23.3%
<b>Patolojik Tip</b>			
Apokrin Karsinom			4 6.7%
İnvaziv Duktal Karsinom			37 61.7%
İnvaziv Lobüler Karsinom			1 1.7%
Meduller Karsinom			3 5.0%
Metaplastik Karsinom			6 10.0%
Mikst Tip Karsinom			8 13.3%
Müsinöz Karsinom			1 1.7%
RT	(+)		23 38.3%
NÜKS	(+)		9 15.0%
EX	(+)		11 18.3%
P53 +/-	(+)		17 28.3%
Lenf Nodu Tutulumu	(+)		30 50.0%
Lenfovasküler İnvazyon	(+)		27 45.0%
Perinöral İnvazyon	(+)		9 15.0%
Menopoz	(+)		39 65.0%
NAT Öyküsü	(+)		8 13.3%

**Tablo 3.** Olgulara ait histolojik grade ve TNM sınıflamasına göre evre

		n	%
Histolojik Grade	I	1	1.7%
	II	8	13.3%
	III	51	85.0%
TNM(T)	T1	10	16.7%
	T2	46	76.7%
	T3	1	1.7%
	T4	3	5.0%
TNM (N)	N0	30	50.0%
	N1	14	23.3%
	N2	12	20.0%
	N3	4	6.7%
TNM(M)	M0	44	73.3%
	M1	16	26.7%
EVRE	1A	5	8.3%
	1B	2	3.3%
	2A	20	33.3%
	2B	9	15.0%
	3A	6	10.0%
	3B	2	3.3%
	3C	1	1.7%
	4	15	25.0%

**Tablo 4.** Diabet,sigara,menopoz ve AR ekspresyonu arasındaki ilişki

		AR Ekspresyonu (-)		AR Ekspresyonu (+)		P
		n	%	n	%	
Diabet	(-)	34	77.3%	12	75.0%	0.854 <del>X</del>
	(+)	10	22.7%	4	25.0%	
Sigara	(-)	35	79.5%	11	68.8%	0.382 <del>X</del>
	(+)	9	20.5%	5	31.3%	
Menopoz	(-)	15	34.1%	6	37.5%	0.807 <del>X</del>
	(+)	29	65.9%	10	62.5%	

X<sup>2</sup> Ki-kare test (Fischer test)



AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta tümör çapı anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,133). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta hastaların Ki-67 değeri anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,691).(Tablo 5)

**Tablo 5.** Tümör çapı , Ki-67 ekspresyonu ve AR ekspresyonu arasında ilişki

	AR Ekspresyonu (-)		AR Ekspresyonu (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Tümör Çapı (Cm)	3.4 ± 1.6	3.5	3.4 ± 2.9	2.5	0.133 <sup>m</sup>
Ki-67	0.62 ± 0.23	0.65	0.64 ± 0.24	0.70	0.691 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta patolojik tip anlamlı farklılık göstermemiştir. (p > 0.05) (Tablo 6)

**Tablo 6.** AR ekspresyonu ve tümör patolojik tipi arasındaki ilişki

	AR Ekspresyonu (-)		AR Ekspresyonu (+)		p
	n	%	n	%	
<b><i>Patolojik Tip</i></b>					
İnvaziv Duktal Karsinom	28	63.6%	9	56.3%	0.857 <sup>x</sup>
Mikst Tip Karsinom	6	13.6%	2	12.5%	0.753 <sup>x</sup>
Meduller Karsinom	3	6.8%	0	0.0%	0.688 <sup>x</sup>
Metaplastik Karsinom	3	6.8%	3	18.8%	0.519 <sup>x</sup>
Apokrin Karsinom	2	4.5%	2	12.5%	0.612 <sup>x</sup>
İnvaziv Lobüler Karsinom	1	2.3%	0	0.0%	0.753 <sup>x</sup>
Müsinöz Karsinom	1	2.3%	0	0.0%	0.753 <sup>x</sup>

<sup>x</sup> Ki-kare test (Fischer test)

AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta hastaların yaşı(p=0,913), tanı yaşı anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,953) (Tablo 7)

**Tablo 7.** Yaş ve Tanı yaşı ile AR ekspresyonu arasındaki ilişki

	AR Ekspresyonu (-)		AR Ekspresyonu (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Yaş	54.1 ± 13.3	52.0	53.6 ± 12.0	51.5	0.913 <sup>m</sup>
Tanı Yaşı	51.7 ± 13.5	49.5	51.4 ± 11.5	48.0	0.953 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta lenf nodu tutulum oranı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=1,000). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta lenfovaskuler invazyon oranı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,407). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta perinöral invazyon oranı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,744). AR ekspresyonu olan grupta P53 pozitiflik oranı AR ekspresyonu olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti(p=0,042). (Tablo 8)

**Tablo 8.** Lenf Nodu Tutulumu, Lenfovaskuler İnvazyon ,Perinöral invazyon ve p53 ekspresyonu ile AR ekspresyonu arasındaki ilişki

		AR Ekspresyonu (-)		AR Ekspresyonu (+)		p
		n	%	n	%	
Lenf Nodu Tutulumu	(-)	22	50.0%	8	50.0%	1.000 <sup>x</sup>
	(+)	22	50.0%	8	50.0%	
Lenfovaskuler İnvazyon	(-)	24	54.5%	9	56.3%	0.407 <sup>x</sup>
	(+)	20	45.5%	7	43.8%	
Perinöral İnvazyon	(-)	37	84.1%	14	87.5%	0.744 <sup>x</sup>
	(+)	7	15.9%	2	12.5%	
P53	(-)	16	61.5%	2	22.2%	<b>0.042<sup>x</sup></b>
	(+)	10	38.5%	7	77.8%	

<sup>x</sup> Ki-kare test (Fischer test)

AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta histolojik grade dağılımı oranı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,461). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta TNM (T) dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,612). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta TNM (N) dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,613). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta TNM (M) dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,403). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta evre dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,258). (Tablo 9)

**Tablo 9.** AR ekspresyonu ile histolojik grade TNM sınıflamasına göre T,N ve M ve tümör evresi arasındaki ilişki

		AR Ekspresyonu (-)		AR Ekspresyonu (+)		p
		n	%	n	%	
Histolojik Grade	I	1	2.3%	0	0.0%	0.461 <sup>x2</sup>
	II	7	15.9%	1	6.3%	
	III	36	81.8%	15	93.8%	
TNM(T)	T1	7	15.9%	3	18.8%	0.612 <sup>x2</sup>
	T2	35	79.5%	11	68.8%	
	T3	1	2.3%	0	0.0%	
	T4	1	2.3%	2	12.5%	
TNM (N)	N0	22	50.0%	8	50.0%	0.613 <sup>x2</sup>
	N1	9	20.5%	5	31.3%	
	N2	9	20.5%	3	18.8%	
	N3	4	9.1%	0	0.0%	
TNM(M)	M0	31	70.5%	13	81.3%	0.403 <sup>x2</sup>
	M1	13	29.5%	3	18.8%	
EVRE	1A	4	9.1%	1	6.3%	0.258 <sup>x2</sup>
	1B	1	2.3%	1	6.3%	
	2A	13	29.5%	7	43.8%	
	2B	6	13.6%	3	18.8%	
	3A	5	11.4%	1	6.3%	
	3B	1	2.3%	1	6.3%	
	3C	1	2.3%	0	0.0%	
	4	13	29.5%	2	12.5%	

<sup>x2</sup> Ki-kare test (Fischer test)

AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta nüks oranı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,744). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta eks oranı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,960). (Tablo 10)

**Tablo 10.** Nüks oranı ,ex oranı ve AR ekspresyonu arasındaki ilişki

		AR Ekspersyonu (-)		AR Ekspersyonu (+)		p
		n	%	n	%	
NÜKS	(-)	37	84.1%	14	87.5%	0.744 <sup>x2</sup>
	(+)	7	15.9%	2	12.5%	
EX	(-)	36	81.8%	13	81.3%	0.960 <sup>x2</sup>
	(+)	8	18.2%	3	18.8%	

<sup>x2</sup> Ki-kare test (Fischer test)

## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri, deri kanserlerinden sonra kadınlarda en sık görülen kanser olup kansere bağlı ölümlerden ikinci sırada sorumludur (47). Genel olarak meme kanserlerinde tedavi planlamada ve prognoz belirlemede en önemli parametre kanserin tanı anındaki evresidir. aksiller lenf nodu metastazı, tümör tipi, tümör çapı, histolojik ve nükleer derece, lenfatik invazyon, hormonal durum da prognozu belirlemede bilinen diğer önemli faktörlerdir (102). Kırk yaşından sonra başlanması önerilen mammografik tarama ile meme kanseri vakaları daha erken evrede yakalanmakta, böylece meme kanserine bağlı mortalitede düşüş sağlanmaktadır (3). Ancak taramayla yakalanan meme tümörlerine göre daha hızlı büyüyen ve daha genç yaştaki kadınlarda ortaya çıkan triple negatif meme tümörleri, mammografik incelemeler arasındaki dönemde ortaya çıkmakta ve “interval kanser” olarak adlandırılmaktadır (10). 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 (103)

Triple negatif meme tümörlerinin erken evrede yakalanmalarını engelleyen hızlı büyüme özellikleri önemlidir. Buna ek olarak, tanı aldıktan sonra östrojen ve progesteron reseptörü negatifliği nedeniyle hormonoterapinin, CerbB2 aşırı ekspresyon yokluğu nedeniyle hedefe yönelik bir ajan olan transtuzumabın kullanılamaması, tedavi seçenekleri noktasında klinisyeni ayrıca zorlamaktadır.

Heterojen bir grup olmaları nedeniyle triple negatif meme tümörlerine yönelik etkinliği kanıtlanmış tek bir ajan yoktur. Günümüzde geçerli tedavi stratejisi olarak antrasiklin, taksan, iksabepilon ve platinum bazlı kemoterapötik yaklaşımlar öne çıkmaktadır. Potansiyel terapötik ajanlar olarak; anti-EGFR ilaçlar, PARP inhibitörleri ve androjen reseptörüne yönelik ilaçlarla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (5)

Meme kanserinde TNM evresi ve bu evreyi belirleyen tümör çapı, aksiller lenf bezi tutulumu en önemli prognostik faktörlerdir.

Tümörün biyolojik davranışı konusunda fikir verebilen tümör grade'i, ve bir profilasyon göstergesi olan Ki-67 oranı yine prognostik önemi olan ve tedavi seçimlerini etkileyebilen özelliklerdir.

Tümörün patolojik incelemesinde saptanabilen vasküler invazyon, lenfatik invazyon, perinöral invazyon yapıp yapmaması de meme kanserinde prognoz konusunda bilgi verebilen diğer faktörler arasında yer almaktadır(104)

Triple negatif meme tümörleri genelde büyük boyutlu, yüksek nükleer ve histolojik dereceli, düşük Nottingham prognostik indekse sahip, ve beyin, spinal kord, meninks, karaciğer, akciğer gibi iç organlara metastaz yapma eğilimleri ile triple negatif olmayan meme tümörlerine göre kötü prognoz gösterecekleri ön görülen tümörlerdir. Ayrıca beklenen sağkalım ve hastalıksız yaşam oranları da düşüktür (58). Bir anlamda triple negatif oluş, meme tümörleri için başlı başına kötü bir prognostik belirteçtir. Bununla birlikte heterojen bir grup olan bu tümörlerde, nispeten daha iyi ve daha kötü klinik seyir gösterebilecek alt grupları belirlemede yeni prognostik parametreler yoğun bir şekilde araştırılmaktadır.

Pek çok çalışmada immünohistokimyasal belirteçlerin tümörlerin prognozlarını tahmin etmede faydalı olup olamayacakları ve bazı klinikopatolojik parametreler ile ilişkileri araştırılmıştır. Rakha ve arkadaşlarının çalışmasında (58), triple negatif meme tümörlerinde immünohistokimyasal olarak androjen reseptörü ve bazal sitokeratinlerin rutin olarak çalışılması önerilmektedir. Bu belirteçler yardımıyla agresif tedavilerden fayda görecektir hasta grubunun ortaya konabileceği vurgulanmaktadır. Cheang ve arkadaşları ise (105), bazal fenotipi belirlemede kullanılacak immüno belirleyicilerden CK 5/6 ve EGFR ile

prognozun daha doğru bir şekilde ön görülebileceğini belirtmişlerdir. İki farklı çalışmada ise (106,107), triple negatif meme tümürlü hasta grubunda p53 belirtecinin prognostik önemi ortaya konmuş, p53 negatif ve pozitif olan grupların farklı tedavi yaklaşımları gerektiren iki farklı biyolojik alt grup olduğu bildirilmiştir.

Hormon reseptörleri için pozitif kabul edilen eşik değer de çalışmalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Kliniğimizde östrojen ve progesteron reseptörünü pozitif kabul ettiğimiz en düşük değer %1 idi. Yüzde 1'den az oranda nükleer boyanma, hormon reseptörleri ekspresyonu bakımından negatif kabul edildi ve bu kural katı bir şekilde uygulandı. Bu nedenle merkezimizdeki düşük triple negatif meme kanseri oranının, daha çok kliniğimize başvuran hasta popülasyonundan kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Çok sayıda duktal karsinoma in situ ve invaziv kanser olgusunu içeren geniş bir çalışmada AR ekspresyonu çoğu meme kaanseri tipinde (İDK'ların %71'i, İLK'ların %96,3'ü, müsinöz karsinomların %80,5'i ve tübüler karsinomların %100'ü) görülmüştür.

Bu büyük popülasyon bazlı çalışmada invaziv meme kanserlerinin %77'sinin AR pozitif olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada TNMK olgularının da %32'sinde AR ekspresyonu bulunmuştur (109).

Ogawa ve ark. (101) meme kanserlerinin %18,5'inin triple negatif meme kanseri olduğunu ve triple negatif tümörlerin %43'ünün AR pozitif olduğunu bildirmişlerdir.

Choi ve arkadaşları, TNMK'ların % 17.7'sinde (87/492) AR ekspresyonunu pozitif olarak bulmuşlardır. Yaşlı hastalarda , apokrin meme karsinomlu grupta ve histolojik grade'in düşük olduğu grupta AR ekspresyon pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde AR ekspresyonu genel sağkalım için kötü prognostik bir belirteç olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, lenf nodu metastazı olan ya da tümör boyutu pT1'den daha büyük olan TNMK'lı hastalarda AR ekspresyonunun prognostik değeri gözlenmemiştir.(123)

Wang ve arkadaşlarınının 13 ilgili çalışmayı dahil ettiği metaanaliz çalışmasında 2826 TNMK'lı hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmada AR ekspresyonu pozitif olanların

oranı %24,4 idi. AR ekspresyonu pozitif olan hasta grubu daha düşük tümör grade'i fakat daha fazla oranda lenf nodu metastazına sahip olma yönündeydi. AR ekspresyon pozitifliği her ne kadar daha uzun hastalısız sağkalım ile ilişkili olsa da AR ekspresyonunun genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi bulunamadı. AR ekspresyonu açısından cut-off değeri farklı olan gruplarda genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (124)

Collins ve arkadaşlarının 2171 invaziv karsinom olgusundan oluşan serilerinde AR ekspresyonunun küçük tümör boyutu, lenf nodu metastazının olmaması, düşük histolojik derece ve ER ekspresyonu gibi pozitif prognostik faktörlerle ilişkili olduğu ve meme kanserinde prognostik ve prediktif bir faktör olduğu bildirilmiştir. (109)

Bizim çalışmamızda vakaların %85'i grade 3, %13,3'ü grade 2, yüzde 1,7'si grade 1 ile uyumluydu. Tümör dereceleri ile AR ekspresyon durumu karşılaştırıldığında grade 1 ile uyumlu olan 1 olguda AR ekspresyonu negatif, grade 2 ile uyumlu olan 8 olgunun 1 tanesinde AR ekspresyonu pozitif (%12,5) grade 3 ile uyumlu 51 olgunun ise 15 tanesinde (%29,4) AR ekspresyonu pozitif olarak saptandı. Bu bulgulara göre grade arttıkça AR ekspresyonunun da arttığı görünse de AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta histolojik grade dağılımı oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ( $p=0,461$ ).

Niemeier ve ark. (110) çalışmalarında TNMK olgularının sadece %10'unda (3/30) androjen reseptör ekspresyonu bulunurken, Collins ve arkadaşları 2171 invaziv kanserden oluşan serilerinde TNMK'larda AR ekspresyonunu %32 (75/237) oranında bulmuşlardır. (109)

Bizim çalışmamızda TNMK'lı olguların %26,7'sinde AR ekspresyonu pozitif olarak geldi.

Gonzalez-Angulo ve arkadaşlarının 347 primer meme kanseri üzerinde yaptıkları çalışmada ER ve/veya PR pozitif kanserlerin en yüksek AR ekspresyonuna sahip olduğunu triple negatif tümörlerin ise en düşük AR düzeyine sahip olduğunu belirtmişlerdir. (111)

Luo ve arkadaşlarının 137 TNMK'lı olguyla yaptığı çalışmada TNMK'lı hastalarda AR ekspresyonunun pozitif olmasının sağkalım süresi ile istatistiksel olarak

ilişkili olduğu fakat hastalısız sağkalım süresi ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığı bildirilmiştir.(27)

Bizim çalışmamızda AR ekspresyonu negatif ve pozitif hastalarda nüks oranı ( $p=0,744$ ) ve eks oranı arasında( $p=0,960$ ) istatistiksel fark saptanmamıştır.

Rakha ve arkadaşlarının (112) yaptıkları 1726 vakalık çalışmada 282 (%16,3) olgunun triple negatif fenotipte olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca yine aynı çalışmada triple negatif tümörlerin çoğunluğunun invaziv duktal karsinom olduğu gösterilmiştir (112).

Ja Seung Koo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 47 TNMK'lı olguların 42 tanesinin (%89,3) İDK, 2 tanesinin (%4,3) medüller karsinom, 2 tanesinin (%4,3) metaplastik karsinom ve 1 tanesinin (%2,1) tübüler karsinom histolojisinde olduğu bildirilmiştir (113).

Trivers ve arkadaşları hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, eski sigara içicilerinde.TNMK riski artmış iken aktif sigara içicilerinde ise riskin azaldığını bulmuşlardır.(118)

Bauer ve arkadaşlarının (119) 2007 de 6370 triple negatif meme kanserli olguyu araştırdığı çalışmada median tanı yaşı 54 saptanmıştır(119). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 54, ortalama tanı yaşı 51,6 olarak bulundu.

Thike ve arkadaşlarının 653 vakalık triple negatif meme kanserli serisinde, p53 mutasyonu varlığını %22 olarak bildirdiler(60).

Sachdev ve arkadaşları, 124 triple negatif meme kanserli serilerinde ortalama 23 aylık takipte % 16,1 oranında metastaz bildirmişlerdir(120).

Ricciardi ve arkadaşları, çalışmalarında AR ekspresyonu negatif olan olgularda prognozun daha kötü olduğunu bildirdiler.Aynı çalışmada Ki-67 ekspresyonunun yüksek olmasının tümörün daha agresif seyretmesiyle ilişkili olduğunu bildirdiler (121).

Asano ve arkadaşları 190 Triple negatif meme kanserli serilerinde AR ekspresyonu ile evre,tümör çapı, lenf nodu tutulumu, lenfatik invazyon ,vaskuler invazyon, histolojik tip ve histolojik grade'in istatistiksel olarak ilişkili olmadığını bildirdi (122).



Bizim çalışmamızda ortalama tümör çapı 3,4 cm. olarak bulundu ayrıca AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta tümör çapı anlamlı farklılık göstermedi(p=0,133). Çalışmamızda AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta lenfovasküler invazyon(p=0,407) ve perinöral invazyon oranı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,744) bununla birlikte AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta evre dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,258).

Park ve arkadaşları çalışmalarında AR ekspresyonunu ER negatif kanserlerin %50'sinde ve TNMK'ların %35'inde göstermiştir. İnvaziv duktal karsinom tipinde AR pozitifliğini %73,7 oranında bulmuşlardır. Daha yüksek AR pozitiflik oranları, apokrin (%100), tübüler (%100), lobüler (%83,3) ve papiller (%81,8) tiplerde görülürken daha düşük oranları metaplastik (% 0), medüller (%25) ve müsinöz (%41,7) tiplerde tespit etmişlerdir (24).

Bizim çalışmamızda, olguların 37 tanesi invaziv duktal (%61,7), 1 tanesi invaziv lobüler (%1,7), 4 tanesi apokrin karsinom(%6,7) , 3 tanesi meduller karsinom (%5) ,6 tanesi metaplastik karsinom(%10), 8 tanesi mikst tip karsinom (%13,3), 1 tanesi müsinöz karsinom(%1,7) morfolojisindeydi.

İmmünohistokimyasal AR ile olgularımızın 16'sında pozitif (%26,7), 44'ünde ise negatif (%73,3) immunreaktivite izlendi. Literatür ile uyumlu olarak TNMK'lı olgularımızda AR immünreaktivite oranı daha düşüktü. Yine bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak triple negatif tümörlerin çoğu (%61,7) İDK morfolojisindeydi. İLK'lı 1 olguda AR ile negatif immunreaktivite izlendi.

Metaplastik karsinomlu 6 olgudan 3 tanesinde AR ekspresyonu izlendi.(%50) Apokrin karsinomlu vakaların yarısında AR ekspresyonu varken diğer yarısında gözlenmedi.

AR ekspresyonu pozitifliğinin yüzde olarak en fazla metaplastik karsinom ve apokrin karsinomda olduğu görüldü. Her iki grupta da AR ekspresyonu pozitif olanların oranı %50 idi.

Premenopozal dönemde gençlerde görülen meme kanserlerinin postmenopozal dönemde olanlara göre daha kötü prognostik profil gösterdiği rapor edilmiştir (114, 115). Meme kanserlerinin yaklaşık %11'i otuzbeş yaşın altındaki kadınlarda görülmektedir.

Genç kadınlarda en önemli risk faktörü genetik yatkınlıktır (101) Mrlic ve ark. TNMK'lı vakalarda Ki-67 indeksi ile AR pozitifliği arasındaki ters ilişkiyi göstererek AR'nin antiproliferatif etkilerinin olduğunu savunmuşlardır (25).

Sutton ve arkadaşları, AR pozitif TNMK'lı hastalarda, uzak metastaz ile Ki-67 yüksekliği arasında ilişki saptamışlardır. Ayrıca AR pozitif grupta Ki67 indeksi ile anlamlı negatif korelasyon izlenirken; p53 ile anlamlı ilişki bulunmamıştır (26).

Bizim çalışmamızda p53 ile yapılan karşılaştırmada AR ekspresyonu olan 9 olgudan 7 tanesinde p53 ekspresyonu gözlemlendi ve AR ekspresyonu olmayan 26 olgudan ise 16 tanesinde p53 ekspresyonu olmadığı görüldü. Bu iki yöntem arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p=0,042$ )

Pistelli ve arkadaşlarının 81 TNMK'lı olguya yaptığı çalışmada AR ekspresyonu ile genel sağ kalım arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır.(116)

Safarpour ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TNMK'lı hastalardan AR negatif olan vakaların tümör derecelerinin ve Ki67 indekslerinin yüksek olduğu izlenmiştir (117).

Bizim çalışmamızda olgularda AR ekspresyonu ile Ki-67 ekspresyonunun karşılaştırılmasında AR ekspresyonu ile Ki-67 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,691$ ).

Günümüzde henüz daha en sık görülen kadın kanseri olma özelliği bulunan meme tümörleri oldukça heterojen bir hastalık grubu olup son yapılan çalışmalarla bu heterojenitenin yol açtığı hedefe yönelik tedavi yöntemlerindeki zorluklar aşılmaya çalışılmaktadır.

Literatürde ER, PR ve HER2 ile ilgili yapılmış çok sayıda yayın bulunmakla birlikte, yeni yeni sayıları artan, çok sayıda çalışmayla prognostik önemi kanıtlanmış AR hakkındaki veriler henüz yeterli değildir.

Çalışmamızda AR ekspresyonu negatif ve pozitif hastalarda nüks oranı( $p=0,744$ ) ve eks oranı( $p=0,960$ ) arasında istatistiksel fark saptanamamıştır.

Her ne kadar çalışmamızda androjen reseptör ekspresyonu ile klinik parametreler arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanamamış olsa da olgu sayısının az sayıda olmasının bu sonucun ortaya çıkmasında önemli bir faktör olduğu düşünülmüştür.

Güncel bilgiler ışığında ve literatürlere bakıldığında AR ekspresyonunun klinik parametrelerle ilişkisinin anlamlı bulunduğu çalışmaların olması özellikle yeni geliştirilecek tedaviler yönünden umut vaat etmektedir.

Ülkemizde bu konuda fazla çalışmanın yapılmamış olması bizim de literatüre katkıda bulunmak ve ülkemizdeki triple negatif meme kanserli hasta grubunda AR ekspresyonunun klinik parametreler ile ilişkisini saptamak açısından önemlidir. Yine de çalışmalar genişletilebilir ve bu konuda literatüre daha fazla katkıda bulunulabilir.

## 6. SONUÇLAR

2010-2016 yılları arasında triple negatif meme karsinomu tanısı alan 60 olgunun incelenmesi ile elde edilen verilere göre;

Hastaların hepsi kadındı.Çalışmaya dahil edilen olguların en genci 32 yaşında, en yaşlısı ise 85 yaşındaydı. Ortalama yaş 54,ortanca yaş 52 idi. Ortalama tanı yaşı 51,6 idi.

Hastaların 21 tanesi (%35) tanı anında premenopozal, 39'u (%65) postmenopozaldı.

Triple negatif meme karsinomu tanısı alan olguların 37 tanesi invaziv duktal karsinom(%61,7), 1 tanesi invaziv lobüler karsinom (%1,7), 4 tanesi apokrin karsinom(%6,7), 3 tanesi meduller karsinom (%5,0) ,6 tanesi metaplastik karsinom (%10), 8 tanesi mikst karsinom (%13,3) , 1 tanesi müsinöz karsinom(%1,7) morfolojisindeydi.

Ortalama tümör çapı 3,4 cm, ortanca tümör çapı 3 cm idi.Tümör derecesine bakıldığında 1 olgunun(%1,7) grade 1, 8 olgunun(%13,3) grade 2, 51 olgunun(%85) grade 3 ile uyumlu olduğu görüldü.Vakaların 27 tanesinde (% 45) lenfovasküler invazyon tespit edildi, 33 tanesinde (%55) ise gözlenmedi. Vakaların 9 tanesinde (%15) perinöral invazyon tespit edildi, 51 tanesinde(%85) gözlenmedi.

Triple negatif (ER -, PR -, HER2 -) olan olgularımızın immünhistokimyasal AR ile değerlendirilmesi sonucunda 16 olguda pozitif (%26,7), 44 olguda negatif (%73,3) immunreaktivite izlendi.

Ki-67 ekspresyon durumu 9 hastada biinmiyordu, diğer 51 hastada Ki-67 ekspresyonu minimum %10 maksimum %95 (%ort. 62,0 ± 23,90) olarak izlendi.p53

ekspresyonu 17 hastada pozitif (%28,3) , 18 hastada negatif (%30) olarak saptandı, 25 hastada p53 ekspresyonu durumu bilinmiyordu (%41,6).p53 ekspresyon durumu bilinen hastalarda p53 ekspresyonu pozitifliği %48,5 olarak izlendi.

Hastaların 23 tanesinde Radyoterapi öyküsü(%38,3) , 8 tanesinde Neoadjuvan tedavi öyküsü vardı.(%13,3) .Tümörlerin evresine baktığımızda 7 olgunun evre I (%11,6), 29 olgunun evre II (%48,3), 9 olgunun evre III (%15) ve 15 olgunun evre IV (%25) ile uyumlu olduğu tespit edildi.

Olgularda tümör çapına göre evre dağılımı; T1:10 (%16,7), T2: 46(%76,7), T3: 1 (%1,7) T4:3(%5,0) şeklinde idi.Rejyonel lenf nodu tutulumuna bakıldığında ise 30 olguda tutulum olmadığı gözlemlendi (%50) ayrıca 14 olgu N1(%23,3) , 12 olgu N2(%20) , 4 olgu N3(%6,7) idi. 16 olguda uzak metastaz vardı (%26,7).

AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta menopoiz durumu anlamlı farklılık göstermemiştir. (p=0.807). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta diabet oranı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,854). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta sigara kullanım oranı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,382).

AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta tümör çapı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,133). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta patolojik tip anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05).

AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta hastaların yaşı(p=0,913) ve tanı yaşı anlamlı farklılık göstermemiştir. (p=0,953)AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta lenf nodu tutulum oranı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=1,000).AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta lenfovasküler invazyon oranı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,407).

AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta perinoral invazyon oranı anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,744).

AR ekspresyonu olan grupta P53 pozitiflik oranı AR ekspresyonu olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti(p=0,042). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta hastaların Ki-67 değeri anlamlı farklılık göstermemiştir(p=0,691).

AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta histolojik grade dağılımı oranı anlamlı farklılık göstermemiştir( $p=0,461$ ).AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta TNM (T) dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir( $p=0,612$ ). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta TNM (N) dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir( $p=0,613$ ). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta TNM (M) dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir( $p=0,403$ ). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta evre dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p=0,258$ ).

AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta nüks oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p =0,744$ ). AR ekspresyonu olan ve olmayan grupta eks oranı anlamlı farklılık göstermemiştir( $p =0,960$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). National Cancer Institute. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/). Updated April 2012. Accessed January 29, 2016.
3. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography: Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985;1(8433):829-32.
4. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005;293(10):1245-56.
5. Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: an unmet medical need. *Oncologist*. 2011;16(suppl 1):1-11.
6. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol*. 2012;23(suppl 6):vi7-vi12.

7. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a populationbased study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007; 109(9): 1721-1728.
8. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295(21):2492-2502.
9. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer*. 2011;117(16): 3658-3669.
10. Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A ve ark. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5): 1108-12
11. Oakman C, Moretti E, Pacini G, Santarpia L ve ark. Triple negative breast cancer: a heterogeneous subgroup defined by what it is not. *Eur J Cancer* 2011; 47 Suppl 3: S370-2.
12. Rouzier, R. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. 2005, *Clin. Cancer. Res.*, 11, 5678.
13. Carey, L. A. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. 2007, *Clin. Cancer Res.*, 13, 2329
14. Liedtke, C. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. 2008, *J. Clin. Oncol.*, 26, 1275.
15. Birrell SN, Butler LM, Harris JM, Buchanan G, Tilley WD. Disruption of androgen receptor signaling by synthetic progestins may increase risk of developing breast cancer. *FASEB J*. 2007;21(10):2285-2293.



16. Wilson JD, Griffin JE, Leshin M, George FW. Role of gonadal hormones in development of the sexual phenotypes. *Hum Genet.* 1981;58(1):78-84.
17. Zhu X, Li H, Liu JP, Funder JW. Androgen stimulates mitogen-activated protein kinase in human breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol.* 1999;152(1-2):199-206.
18. Kuenen-Boumeester V, Van der Kwast TH, Claassen CC, 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(9):1560-1565
19. Hickey TE, Robinson JL, Carroll JS, Tilley WD. Minireview: The androgen receptor in breast tissues: growth inhibitor, tumor suppressor, oncogene? *Mol Endocrinol.* 2012;26(8):1252-1267.
20. Gonzalez LO, Corte MD, Vazquez J, 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.
21. 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.
22. Riva C, Dainese E, Caprara G, et al. Immunohistochemical study of androgen receptors in breast carcinoma. Evidence of their frequent expression in lobular carcinoma. *Virchows Arch.* 2005;447(4):695-700.
23. Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol.* 2008;13(5):431-435.
24. Park S, Koo J, Park HS, et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(3):488-492.

25. Mrklić I, Pogorelić Z, Capkun V, Tomić S. Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas. *Acta Histochem.* 2013;115(4):344-348.
26. Sutton LM, Cao D, Sarode V, Molberg KH, Torgbe K, Haley B, Peng Y. Decreased Androgen Receptor Expression Is Associated With Distant Metastases in Patients With Androgen Receptor–Expressing Triple-Negative Breast Carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 2012; 138: 511-516.
27. Luo X, Shi YX, Li ZM, Jiang WQ. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer. *Chin J Cancer.* 2010;29(6):585-590.
28. Moore KL, Persaud TVN. *Deri sistemi.* ed: Moore KL, Persaud TVN. Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2002:520-2.
29. Hoda AS. *Anatomy and physiologic morphology.* ed: Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP. *Rosen’s Breast Pathology.* 4. Baskı. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2014:1-10.
30. Spratt JS, Tabin GR. *Gross anatomy of the breast.* In : Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast .4th edition .Philedelphia.London :W.B.Saunders 22-42 :1995.*
31. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. *Meme anatomisi ve gelişmesi.* Genel cerrahi cilt 1. Türkiye, İstanbul. Nobel:537-542;2002.
32. Cooper sir AP. *The anatomy and disease of the breast .Philedelphia :Lea and Blanchard,1845 .*
33. Haagensen CD. *Physicians role in detection and diagnosis of breast disease.* In : Haagensen CD ,ed. *Disease of the breast .3rd edition .Philedelphia ,london.W. B.Saunders :516-576;1986*

34. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Helleman S, Henderson IC, Kinve DW, eds. Breast disease, 2nd edition. Philedelphia: J.B Lippicott, 1991: 1-13.
35. Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In:Blend KI, Copeland EM, eds. The breast comprehensive management of benign and malignant disease, 2nd edition. Philedelphia, London: W.B.Saunders, 1995: 16-21.
36. Meme (Mamma). ed: Doğan Taner. Fonksiyonel Anatomi, Ekstremiteler ve Sirt Bölgesi. 3. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2003:66-8.
37. Ünal G. Memenin cerrahi anatomisi. In: Ünal G, Ünal H. Meme hastalıkları. İstanbul: Nobel, 2001: 15
38. Sivenberg E, Lubera J. Cancer Statistics 1987. C.A. Cancer J Clin 37: 19,
39. Greenlee RT, Murray T, Bolden S. Cancer Statistics, 2000. C.A. Cancer J Clin, 2000; 50: 7-33,
40. Skrabonek P. False premises and false promises of breast cancer screening. Lancet: 316-320; 1985.
41. Lippman Marc E. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition Chapter 108: 524
42. Lakhani SR., Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH ve ark. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4.Baskı. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2012.
43. Türkiye'de Kanser Kontrolü. ed: Murat Tuncer. Ankara: Koza Matbaacılık, 2009.
44. Özmen V. Breast cancer in Turkey: clinical and histopathological characteristics (analysis of 13.240 patients). J Breast Health 2014;10:98-105.

45. Agarwal G, Pradeep PV, Aggarwal V, Yip CH ve ark. Spectrum of breast cancer in Asian women. *World J Surg* 2007;31(5):1031-40.
46. Khokher S, Qureshi MU, Riaz M, Akhtar N ve ark. Clinicopathologic profile of breast cancer patients in Pakistan: ten years data of a local cancer hospital. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(2):693-8.
47. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2015*. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
48. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Breast Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version. 2016 Jan 8. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-.
49. Cui Y, Deming-Halverson SL, Shrubsole MJ, Beeghly-Fadiel A ve ark. Associations of hormone-related factors with breast cancer risk according to hormone receptor status among white and African American women. *Clin Breast Cancer* 2014;14(6):417-25.
50. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 2005;205(2):248-54.
51. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A ve ark. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010;7(5):e1000279.
52. Lacroix M, Toillon RA, Leclercq G. Stable 'portrait' of breast tumors during progression: data from biology, pathology and genetics. *Endocr Relat Cancer* 2004;11(3):497-522.
53. Charles M. Perou, Therese Sørli, Michael B. Eisen, Matt van de Rijn ve ark. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.

54. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T ve ark. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(19):10869-74.
55. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol* 2010;23 Suppl 2:S60-4.
56. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M ve ark. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5367-74.
57. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL ve ark. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol* 2011;24(2):157-67.
58. Rakha EA, Chan S. Metastatic triple-negative breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(9):587-600.
59. Kim K, Lee E, Lee J; Korea Breast Cancer Society. Clinicopathologic Signature of TNBC Patients with Good Prognosis. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); December 15, 2009; San Antonio, Texas; abstract 4065; doi: 10.1158/00085472.SABCS-09-4065.
60. Thike AA, Cheok PY, Jara-Lazaro AR, Tan B ve ark. Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Mod Pathol* 2010;23(1):123-33.
61. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM ve ark. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
62. Chiorean R, Braicu C, Berindan-Neagoe I. Another review on triple negative breast cancer. Are we on the right way towards the exit from the labyrinth? *Breast* 2013;22(6):1026-33.

63. Jung SY, Kim HY, Nam BH, Min SY ve ark. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120(3):627-37.
64. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Charafe-Jauffret E ve ark. Gene expression profiling shows medullary breast carcinoma is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res* 2006;66(9):4636-44.
65. Rodríguez-Pinilla SM, Rodríguez-Gil Y, Moreno-Bueno G, Sarrió D ve ark. Sporadic invasive breast carcinomas with medullary features display a basal-like phenotype. *Am J Surg Pathol* 2007;31(4):501-8.
66. Japaze H, Emina J, Diaz C, Schwam RJ ve ark. 'Pure' invasive apocrine carcinoma of the breast: a new clinicopathological entity? *Breast* 2005;14(1):3-10.
67. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M ve ark. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene* 2005;24(29):4660-71.
68. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K ve ark. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384(9938):164–172.
69. Cakir A, Gonul II, Uluoglu O. A comprehensive morphological study for basal-like breast carcinomas with comparison to nonbasal-like carcinomas. *Diagn Pathol* 2012;7:145.
70. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B ve ark. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008;123(1):236-40.
71. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*, 2002; 77: 3–5.
72. 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.
73. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab*, 1986; 15(2):213–28.
  74. Knochenhauer E, Azziz R. Ovarian hormones and adrenal androgens during a woman's life span. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 45 :105–15.
  75. 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.
  76. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen producing gland. *Fertil Steril*, 1994; 62(1):20–7.
  77. Judd HL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol*, 1976; 19(4):775–88.
  78. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv*, 2001; 56(6):361–76.
  79. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas*, 1996; 23(2):129–36.
  80. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 45:116–24
  81. Nelson HD. Menopause. *Lancet*, 2008; 371(9614):760–70.
  82. 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.
  83. 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.

84. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 2000; 21(3):427–33.
85. 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: 148–65.
86. Grattarola R. The premenstrual endometrial pattern of women with breast cancer. A study of progesterational activity. *Cancer*, 1964; 17:1119–22.
87. 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.
88. 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: 105–38.
89. 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.
90. Dimitrakakis C, Zhou J, Bondy CA. Androgens and mammary growth and neoplasia. *Fertil Steril*, 2002; 77:26–33.
91. 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.
92. 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.



93. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science*, 1988; 240(4854):889–95.
94. 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.
95. Prins GS. Molecular biology of the androgen receptor. *Mayo Clin Proc*, 2000; 75(Suppl.):32–5.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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):17589.
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. Tavassoli A. Pathology Of The Breast-2nd ed. Stamford, Connecticut: 1999.
103. 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.
104. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9(6):606-16.
105. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S ve ark. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1368-76
106. Chae BJ, Bae JS, Lee A, Park WC ve ark. p53 as a specific prognostic factor in triplenegative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(4):217-24.
107. Biganzoli E, Coradini D, Ambrogi F, Garibaldi JM ve ark. p53 status identifies two subgroups of triple-negative breast cancers with distinct biological features. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(2):172-9.
108. [http://biobook.kuensting.org/bb/cells/cell\\_communication.htm](http://biobook.kuensting.org/bb/cells/cell_communication.htm) Erişim Tarihi: 23.5.2017
109. 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: 924–31.
110. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, Striebel JM, Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptornegative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol*, 2010; 23:205–212.
111. 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.
112. 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.
113. 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)560–8.
114. 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.
115. Pollan M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat*, 2010; 123(1):3-6.
116. Pistelli M, Caramanti M, Biscotti T, Santinelli A, Pagliacci A, De Lisa M, Ballatore Z, Ridolfi F, Maccaroni E, Bracci R, Berardi R, Battelli N, Cascinu S. Androgen Receptor Expression in Early Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Significance and Prognostic Associations. *Cancers*, 2014; 6: 1351-1362.
117. Safarpour D, Pakneshan S, Tavassoli FA. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified. *Am J Cancer Res*, 2014; 4: 353368
118. Trivers, K. F., M. J. Lund, P. L. Porter, J. M. Liff, E. W. Flagg, R. J. Coates, et al. (2009). "The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race." *Cancer Causes Control* 20(7): 1071-1082.
119. Bauer R, Monica B, Rosemary D, et al. 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* 1994; 9:1697 – 950.

120. Sachdev JC, Ahmed S, Mirza MM, Farooq A, Kronish L, Jahanzeb M. Does race affect outcomes in triple negative breast cancer? *Breast Cancer (Auckl)*. 2010 May 7;4:23-33.
121. Ricciardi GRR, Adamo B, Ieni A, Licata L, Cardia R, et al. (2015) Correction: Androgen Receptor (AR), E-Cadherin, and Ki-67 as Emerging Targets and Novel Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Patients.
122. Yuka Asano, Shinichiro Kashiwagi, Wataru Goto, Sayaka Tanaka, Tamami Morisaki, Tsutomu Takashima, Satoru Noda, Naoyoshi Onoda, Masahiko Ohsawa, Kosei Hirakawa and Masaichi Ohira Expression and Clinical Significance of Androgen Receptor in Triple-Negative Breast Cancer
123. Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan; 22(1):82-9 Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer.
124. Changjun Wang, Bo Pan, Hanjiang Zhu, Yidong Zhou, Feng Mao, Yan Lin, Qianqian Xu, Qiang Sun Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: A meta-analysis
125. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC ve ark. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(7):e48-72.
126. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M ve ark. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997-4013.