



T.C.

SB. T.K.H.K.

İSTANBUL FATİH KAMU HASTANELER BİRLİĞİ

GENEL SEKRETERLİĞİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Patoloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu Doç.Dr. Erol Rüştü BOZKURT

**TRİPLE NEGATİF MEME KARSİNOMLARINDA
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
GATA3 İLE Fli-1 EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ VE
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ceren BOYACI

PATOLOJİ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2016



T.C.

SB. T.K.H.K.

İSTANBUL FATİH KAMU HASTANELER BİRLİĞİ

GENEL SEKRETERLİĞİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Patoloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu Doç.Dr. Erol Rüştü BOZKURT

**TRİPLE NEGATİF MEME KARSİNOMLARINDA
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
GATA3 İLE Fli-1 EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ VE
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ceren BOYACI

PATOLOJİ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2016

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EMBRİYOLOJİ.....	3
2.2. ANATOMİ.....	4
2.3. FİZYOLOJİ VE HİSTOLOJİ.....	4
2.4. MEME KANSERİ.....	6
2.4.1. Epidemiyoloji.....	6
2.4.2. Etiyoloji.....	6
2.4.3. Sınıflama.....	7
2.4.4. TNM sınıflaması.....	10
2.4.5. Evreleme.....	11
2.5. TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİ.....	12
2.6. GATA3.....	18
2.7. Fli-1.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR.....	56
7. KAYNAKLAR.....	57

RESİMLER

Resim 1. 6 haftalık emriyodan doğuma kadar geçen dönemde memenin embriyolojik gelişimi.....	3
Resim 2. Memenin lobları ve meme başından (N) başlayarak ilerleyen toplayıcı duktus (CD), laktiferöz sinüs (LS), segmental duktus (SD), subsegmental duktus (SSD), terminal duktus (TD) ve lobül (L).....	5
Resim 3. Çevre dokuyla düzgün, ekspansif sınır oluşturan tümör.....	16
Resim 4. Tümör içerisinde çok sayıda jeografik nekroz alanları.....	16
Resim 5 ve 6. Tümör santralinde nekroz ve hyalinizasyon alanları.....	17
Resim 7. Tümör çevresinde mikropapiller paternde duktal karsinoma in situ.....	17
Resim 8. Büyük büyütme alanında (x400) yüksek dereceli nükleer özellikler ve artmış mitotik aktivite.....	17
Resim 9. Tümör çevresinde damar invazyonu.....	18
Resim 10. Tümör çevresinde lenfositik hücre infiltrasyonu.....	18
Resim 11 ve 12. GATA3 ile güçlü ve orta şiddette nükleer boyanan tümör hücreleri izlenmekte.....	25
Resim 13. GATA3 ile zayıf şiddette nükleer pozitif boyanan tümör hücreleri sol üst köşede izlenmekte. İç kontrol olarak sağ alt köşede asiner yapıları döşeyen luminal epitelyal hücreler görülüyor.....	25
Resim 14. GATA3 ile tümör hücrelerinde boyanma yok (negatif). Resmin sağ üst köşesinde ise iç kontrol olarak luminal epitelyal hücreler izleniyor.....	25
Resim 15 ve 16. Fli-1 ile güçlü ve orta şiddette nükleer pozitif boyanma.....	26

Resim 17. Fli-1 için tümör hücrelerinde zayıf şiddette nükleer pozitif boyanma mevcut. Resmin sol yanında iç kontrol olarak Fli-1 ile güçlü nükleer boyanma gösteren vasküler endotelial hücreler izlenmekte.....26

Resim 18. Fli-1 ile tümör hücrelerinde nükleer boyanma yok (negatif). Ancak tümör içindeki lümen açıklığı seçilemeyen vasküler yapıları döşeyen endotelial hücreler ve lenfositlerde boyanma varlığı iç kontrol görevi görüyor.....26



TABLÖLAR

Tablo 1. Triple negatif meme karsinomu histopatolojik alt tiplerinin özellikleri.....	13
Tablo 2. Çalışma grubunun klinik-patolojik özellikleri.....	30
Tablo 3. Olguların histopatolojik tanıları, takip süreleri, nüks durumları, neoadjuvan tedavi almış olup olmadığı bilgisi, GATA3 ve Fli-1 H-skorları değerleri.....	33
Tablo 4. GATA3 ve Fli-1 H-skoru arasındaki ilişki.....	36
Tablo 5. GATA3 ve Fli-1 H-skoru ile nüks durumu arasındaki ilişki.....	36
Tablo 6. GATA3 ve Fli-1 H-skoru ile nüks süresi arasındaki ilişki.....	36
Tablo 7. GATA3 ve Fli-1 H-skoru ile neoadjuvan tedavi alan ve almayan gruplar arasındaki ilişki.....	37
Tablo 8. GATA3 ve Fli-1 H-skoru ile bazal benzeri fenotipe sahip olan ve olmayan gruplar arasındaki ilişki.....	37
Tablo 9. GATA3 H-skoru ile patolojik parametreler arasındaki ilişki.....	39
Tablo 10. Fli-1 H-skoru ile patolojik parametreler arasındaki ilişki.....	42
Tablo 11. ≤40 yaş hasta grubu ile >40 yaş hasta grubunda klinik-patolojik özelliklerin dağılımı.....	45

TRİPLE NEGATİF MEME KARSİNOMLARINDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK GATA3 İLE Fli-1 EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Triple negatif meme karsinomu, hormon reseptörleri ve HER2 ekspresyonu göstermeyen meme karsinomlarını içeren gruptur. Bu heterojen grup tümörler, genç kadınlarda görülme eğiliminde olup erken dönemde nüksler ile karakterizedir. Henüz triple negatif meme tümörlerine yönelik özgül bir tedavi bulunmaması nedeniyle klinik açıdan önem arz etmektedirler. Prognostik önemi olan potansiyel belirleyiciler ile, agresif tedavi ihtiyacı olan hastalar seçilmeye çalışılmaktadır.

Çalışmaya 5 yıllık süre içinde İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji laboratuvarında incelenmiş ardışık 642 meme rezeksiyon materyali içinden 53 triple negatif meme karsinomu dahil edildi. Tümör bloklarına ulaşılan 48 olguya immünohistokimyasal olarak GATA3 ve Fli-1 antikoru uygulandı. Boyanma yoğunluğu ve boyanma yaygınlığı birbiriyle çarpılarak her bir tümör için 0 ile 300 arasında bir değer (H-skor) bulundu. Bu çalışmada triple negatif meme tümörlerinde GATA3 ve Fli-1 ekspresyon düzeylerini ve bu düzeylerin olgulara ait klinik-patolojik parametreler ile ilişkilerini araştırdık.

Triple negatif meme kanserleri tüm olguların %8,25'ini oluşturmaktaydı. Çalışmamızda tümörlerin %71,4'ünde GATA3 ile, %85,7'sinde Fli-1 ile nükleer pozitif boyanma saptandı. İstatistiksel olarak GATA3 ve Fli-1 H-skoru arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu ($p=0,019$). GATA3 ve Fli-1 H-skoru açısından nüks olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Fli-1 H-skoru ile nüks gelişme süresi arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,016$). 40 yaşında ve daha genç olan hastaları içeren grupta 40 yaşından büyük olan hastaları içeren gruba göre ve

lenf nodu metastazı olan grupta, lenf nodu metastazı olmayan gruba göre GATA3 H-skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,020$ ve $p=0,038$). Diğer patolojik parametreler ile GATA3 ve Fli-1 H skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Çalışmamızda GATA3 ve Fli-1 immünoekspresyonu arasında korelasyon saptadık. GATA3'ün, 40 yaş ve altı hastalarda, 40 yaş üstü hastalara göre; lenf nodu metastazı görülen grupta hiç lenf nodu metastazı olmayan gruba göre daha yüksek oranda eksprese edildiğini tespit ettik. Ayrıca Fli-1 ekspresyonu azaldıkça nüks gelişme süresinin arttığını saptadık. Sonuç olarak, GATA3 ve Fli-1, bcl-2'yi içeren antiapoptotik yolak üzerinden birlikte etki gösteriyor olabilir. GATA3 lenf nodu metastazı yapma ihtimali olan grupları saptayan, Fli-1 ise nüks gelişme süresi ile ilgili bilgi veren bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: triple negatif meme kanseri, GATA3, Fli-1

THE IMPORTANCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSIONS OF GATA3 AND Fli-1 IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CARCINOMAS, AND THEIR RELATIONSHIP WITH CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS

ABSTRACT

Triple negative breast cancer is a group of tumors that doesn't show expression of hormone receptors and HER2. The heterogeneous group is characterized by their tendency to develop in young women, and early recurrences. Triple negative breast tumors are also clinically important due to not having a specific therapy option for them. The patients who are in need of aggressive therapies are tried to choose by potential markers with prognostic importances.

The study included 53 triple negative breast tumors chosen from 642 consecutive breast resection materials that were examined in İstanbul Research and Training Hospital in 5 years period. Forty eight cases, whose blocks were reached, were stained with GATA3 and Fli-1 immunohistochemically. Staining intensity scor was multiplied by percentage of stained tumoral cells. A H-score was detected for each tumor, between 0 and 300. In this study, we researched expression levels of GATA3 and Fli-1 in triple negative breast tumors, and the relationship of these levels with clinicopathological parameters.

Triple negative breast tumors constituted 8,25% of all breast cancer cases. We detected nuclear positivity in 71,4% of tumors with GATA3 and 85,7% of tumors with Fli-1. There was a statistically significant relationship between GATA3 and Fli-1 H-score ($p=0,019$). There was no statistically significant relationship between relapsed and non-relapsed groups in terms of GATA3 and Fli-1 H-score. We determined a statistically significant negative relationship between Fli-1 H-score and relapse time ($p=0,016$). Cases younger than 40 years and cases with lymph node metastasis had statistically significantly higher GATA3 H-score comparing with cases older than 40 years and cases with no lymph node metastasis,

respectively ($p=0,020$ ve $p=0,038$). There was no statistically significantly relationship between other pathological parameters and GATA3 as well as Fli-1.

In conclusion, we detected a correlation between GATA3 and Fli-1 immunexpression. We determined higher GATA3 expression in cases younger than 40 years and in cases with lymph node metastasis compared with cases older than 40 years and cases with no lymph node metastasis, respectively. Moreover, as the expression of Fli-1 decreased, relapse time increased. GATA3 and Fli-1 may effect together on antiapoptotic pathway involving bcl-2 protein. GATA3 may be a potential marker as determining tumors that have metastasis possibility to lymph nodes, and Fli-1 as giving information about relapse time.

Kwy words: triple negative breast cancer, GATA3, Fli-1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen, mortaliteye 2. sıklıkta neden olan kanserdir (1). Günümüzde rutin mammografinin yaygınlaşmasıyla daha erken dönemde tespit edilmekte, hormon reseptörleri ve CerbB2'ye karşı geliştirilen tedavi stratejileri sayesinde hastaların sağkalımları artmaktadır (2,3).

Triple negatif meme tümörleri hormon reseptörleri ve CerbB2 aşırı salınımı göstermeyen tümörleri içine alan, genç yaştaki kadınlarda daha sık görülen heterojen bir grup tümördür (4). Genelde yüksek proliferasyon hızına sahip oldukları için, triple negatif meme tümörleri mammografik kontroller arasında ortaya çıkar (5). Erken dönemde iç organ metastazı yapma eğiliminde olan triple negatif meme tümörlerine karşı henüz geliştirilmiş spesifik bir tedavi ajanı yoktur (6).

GATA3 memede luminal epitelin, paratiroid bezinin, böbreğin, T hücrelerin gelişimi ve proliferasyonunda rolü olan bir transkripsiyon faktörüdür (7). Primeri bilinmeyen tümörlerde, özellikle meme ve ürotelyum kökenli olanlar için oldukça duyarlı bir belirteç olarak tanımlanmıştır (8,9). Meme tümörlerinde yapılan çalışmalarda ise, GATA3 pozitifliği östrojen reseptörü pozitifliği ile ve iyi prognostik belirteçlerle ilişkili bulunmuştur (10).

Fli-1 (Friend leukemia virus integration 1) embriyolojik gelişim için gerekli olan, normal yetişkin insanlarda hematopoetik hücrelerde, endotelde ve fibroblastlarda eksprese edilen bir transkripsiyon faktörüdür (11). Fli-1 ayrıca endotelial diferansiasyonu saptamak için nükleer bir belirteç olarak kullanılmaktadır (12). Meme kanserinde Fli-1 ile ilgili yapılan az sayıdaki çalışmanın birinde, normal meme epitel hücresi ile kıyaslandığında Fli-1

ekspresyonunun baskılandığı görülmüştür (13). Ayrıca ekspresyonunda azalma veya kaybın kötü prognosisla ilişkili olduğu bulunmuştur (14).

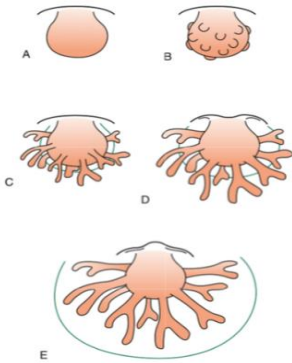
Çalışmamızda, 1 Eylül 2010- 1 Eylül 2015 tarihleri arasında kliniğimizde incelenmiş triple negatif meme karsinomu tanısı alan vakalara immunohistokimyasal olarak GATA 3 ve Fli-1 antikoru uygulandı. Triple negatif meme tümörlerinde, GATA3 ve Fli-1 ekspresyon düzeylerini ve bu düzeylerin olgulara ait klinik-patolojik parametreler ile ilişkilerini saptamak amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Meme bezinin embriyolojik gelişimi gestasyonun 5. haftasında fetusun ventral yüzünde gelişen meme çıkıntıları ile başlar. Bu çıkıntılar aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanır. Diğer bölgelerdeki çıkıntılar gerilerken, gestasyonun 6. haftasında pektoral alandaki meme çıkıntılarını oluşturan ektoderm, alttaki mezenkimal doku tarafından indüklenir ve içeri doğru büyümeye başlar. Bu şekilde gelişen solid epitelyal kordonlar dallanmaya devam ederken mezenkimal doku kaynaklı yağ dokusu ve fibröz bağ doku kordonlar çevresinde yoğunlaşır. Gestasyonun son 2 ayında epitelyal kordonlar kanalize olur ve lobüloalveolar glandüler yapılanma ile parankimal diferansiasyon ortaya çıkar. Her iki cinsiyette de puberteye kadar meme bezleri az gelişmiş şekilde kalır. Pubertede kan dolaşımında artan östrojen, progesteron, prolaktin, kortikosteroidler ve büyüme hormonunun etkisiyle kadınlarda hem kanallar, hem de yağ ve fibröz bağ doku büyür. Meme dokusu gelişiminin son aşamasına ise gebelik gerçekleştiğinde ulaşır (16,17).



Resim 1: 6 haftalık emriyodan doğuma kadar geçen dönemde memenin embriyolojik gelişimi (15)

2.2. ANATOMİ

Meme, 2. ve 6. kostalar arasında yerleşmiş, sternumdan median aksiller çizgiye kadar uzanan yarım küre şeklinde bir organdır. Deri altında ve yüzeysel fasya içerisinde yerleşmiş olup arkasında pectoralis major ve serratus anterior kaslarının fasyası bulunur.

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.

Memeyi inerve eden sinirler 2-6. nn. intercostales'in ramus cutaneus anterior'ları ile ramus cutaneus lateralis'lerinden ve n. supraclavicularis'ten gelir.

Meme lenf akımının %75'i aksilladaki nodi lymphatici pectorales ve subcapsulares'e, kalanı a. thoracica interna çevresindeki nod lymphatici parasternales ve intercostales'e açılır. Loblar arasındaki bağ dokusundan başlayan lenf damarlarının çoğu pleksus subareolares ile bağlantılı olup oradan aksillaya drene olur (18).

2.3. FİZYOLOJİ VE HİSTOLOJİ

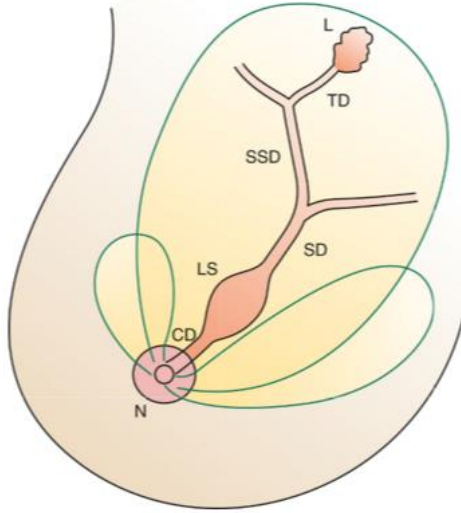
Meme, ekzokrin bir bez olup esas kitlesini, bireysel farklılıklardan, yaş ve hormonal durumdan etkilenen yağ dokusu ve fibröz bağ doku meydana getirir. Ancak fonksiyonel yapılanmasını sağlayan duktal ve glandüler elemanlardır.

Meme, 15 -25 tane, farklı boyutlardaki lobtan oluşur. Bir lobu oluşturan iki temel eleman vardır: Duktus sistemi ve terminal duktal lobüler ünite.

Memebaşından başlayan ve her lobda bir tane bulunan laktiferöz duktuslar mevcuttur. Laktiferöz duktuslar areolaya doğru genişleyerek, gebelikte süt depolayan laktiferöz sinüsleri meydana getirir. Meme başına açılan duktus ağızlarının bazısı keratin debris ile tıkalıdır. Meme başını çevreleyen koyu renkli areolada Montgomery bezleri de denen modifiye sebace bezler ve bezlerin açıldığı Morgagni tüberkülleri bulunur. Bu bezlerin

salgısı emzirme esnasında meme ucunu korur. Ayrıca meme başı, fibrokollajenöz stroma içinde deriye tutunan düz kas lifleri ile sarılıdır. Retiküler dermisten köken alan Cooper ligamentleri adı verilen asıcı yapılar ise meme parankimini deriye bağlar.

Laktiferöz duktuslar memede derine indikçe dallanır, gittikçe daralarak segmental ve subsegmental duktus yapılarını oluşturur. En sonunda memenin sekresyon yapan fonksiyonel ünitesi terminal duktal lobüler ünite ile bağlanır. Terminal duktal lobüler ünite, lobül ile terminal duktalden oluşur. Lobülü oluşturan alveolar yapılar arasında, bezleri saran, hormona duyarlı intralobüler stroma mevcuttur.



Resim 2: Memenin lobları ve meme başından (N) başlayarak ilerleyen toplayıcı duktus (CD), laktiferöz sinüs (LS), segmental duktus (SD), subsegmental duktus (SSD), terminal duktus (TD) ve lobül (L) (15).

Laktiferöz duktusların çok katlı yassı epitel ile döşeli yüzeyel bölümü hariç laktiferöz sinüsten sonraki tüm duktus sisteminin lümeni kolumnar-küboidal glandüler epitelle döşelidir. Bu epitelyal hücreler EMA, alfa-laktalbumin, mammoglobulin, GCDFP-15 gibi immünbelirleyicilerle boyanır. Epitelin altında bu tabakayı destekleyen myoepitelyal hücre tabakası ve en altta bazal membran vardır. Myoepitelyal hücrelerin histolojik görünümü çok farklı şekillerde (epitelyal, iğsi, myoid, şeffaf haloyla sarılı) olabilir. İmmünohistokimyasal olarak S100, p63, kalponin gibi bazı belirleyicilerle gösterilebilirler.

Dinlenme halindeki lobüler bir glandda, duktuslardaki yapılanmaya benzer şekilde tek tabakalı küboidal epitel hücreler, onların altında ise gevşek tutunmuş myoepitel hücre

tabakası izlenir. Ancak yaş, menstürel siklusun dönemleri, hormonal durum, gebelik, laktasyon, ilaç kullanımı gibi bir çok etken lobüllerin histolojik görünümünde, her biri normal kabul edilen farklılıklara neden olabilir (17-19).

2.4. MEME KANSERİ

2.4.1. Epidemiyoloji

Kanser, Amerika Birleşik Devletleri'nde kalp hastalıklarından sonra en çok ölüme neden olan hastalıktır (20). Meme kanseri ise deri kanserleri hariç tutulduğunda kadınlarda en sık görülen kanserdir (1). 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 (1). Gelişmiş ülkelerde mammografik inceleme ve adjuvan terapi uygulamaları sayesinde meme kanseri kaynaklı mortalitede önemli miktarda azalma görülmüştür. Türkiye'de ise batılılaşan yaşam tarzı nedeniyle meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır (21). Ülkelerin gelişmişlik seviyesine göre meme kanseri görülme yaşı da değişmektedir. Türkiye'de ortalama yaş, gelişmekte olan ülkelere benzer şekilde, Batılı ülkelere göre daha düşüktür (22-24).

2.4.2. Etiyoloji

Meme kanseri multifaktöriyel bir hastalıktır. Kadın cinsiyet ve ileri yaş meme kanseri için majör risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

Birinci derece yakınında meme kanseri olan, dens bir memeye sahip kadınlarda artmış risk mevcuttur. Menarş yaşı erken, doğum yapmamış, geç yaşta menopoza girmiş, infertil ya da erzmirmemiş kadınlarda artmış endojen östrojen maruziyetine bağlı olarak özellikle

östrojen reseptörü pozitif meme kanseri görülme riski fazladır. 30 yaşından önce doğum yapmış olmanın koruyucu etkisi vardır.

BRCA 1 ve BRCA 2 gen mutasyonları meme kanserlerinin %5-10'u ile ilişkilidir. Bu gen mutasyonlarını taşıyanlarda meme kanseri gelişme riski genel popülasyona göre belirgin şekilde fazladır.

Yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilecek kimi faktörlerin de meme kanseri ile ilişkisi vardır. Yağ ve proteinden zengin, yüksek kalorili diyetlerle beslenen, fiziksel egzersiz yapmayan toplumlarda, alkol ve sigara kullananlarda, obez kadınlarda meme kanseri daha sık görülür. Kombine östrojen ve progestin hormon kullanımı da meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (1,20,25,26).

2.4.3. Sınıflama

Önceleri meme kanseri farklı histolojik alt tipleri olan tek bir hastalık olarak kabul ediliyordu. Ancak meme kanseri, hepsi birbirinden farklı spesifik morfolojik ve immünohistokimyasal özellikler gösteren çeşitli elemanlardan oluşan heterojen bir hastalık grubunu temsil etmektedir. Aynı evredeki her bir meme tümörü birbirinden farklı prognoza sahip olmakla birlikte, farklı tedavilere farklı şekilde yanıt vermektedir (27). Böylece meme kanserini sınıflandırmak gündeme gelmiştir. Meme tümörlerinin kategorizasyonu, hastalara prognozları hakkında daha doğru bilgi verebilmek ve adjuvan tedavilerden fayda görecek hastaları daha doğru seçebilmek amaçlanmıştır (28).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen sınıflamaya göre meme tümörleri morfolojik özelliklerine göre gruplanmıştır (1). 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

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
- Tükruk bezi/deri eki tipi tümörler
Silindriom
Berrak hücreli hidradenom

Histolojik tipten başka, derece ve hormon reseptör ekspresyon durumu gibi parametreler de sınıflama için kullanılırken, zamanla bu parametreler meme tümörlerinin kompleks spektrumu için yeterli görülmemeye başlanmıştır (29). Meme tümörlerinin fenotipik olarak gösterdiği çeşitliliğin gen ekspresyon paternine de yansıtacağı düşünülerek bir gruplama sistemi geliştirilmiştir (30,31). 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 tutmaktadır (32). 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 (32,33).

2.4.4. 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 değeriendirilemiyor
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

2.4.5. 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

2.5. TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİ

Triple negatif meme kanseri, hormon reseptörleri ve HER2 ekspresyonu göstermeyen meme kansinomlarını içeren gruptur. Bu heterojen grup içinde biyolojik, prognostik açıdan ve tedaviye duyarlılık bakımından çok farklı tümörler bulunmaktadır. Negatifliği tanımlamak için kullanılan eşik değerlere, tekniğe ve çalışmalardaki hasta popülasyonuna bağlı olarak, değişen oranlarda tespit edilse de, triple negatif meme kanseri, tüm meme kansinomlarının yaklaşık %10-20'sini oluşturmaktadır (34,35).

Histopatolojik olarak triple negatif meme tümörleri çoğunlukla büyük boyutlu, çevre dokuyla ekspansif bir sınır oluşturan, geniş jeografik nekroz alanlarına sahip, yüksek nükleer dereceli, yüksek mitotik aktivite gösteren, bez yapısı oluşturmayan tümörlerdir. Tümör çevresinde lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu, santralinde fibrotik bir odak gözlenir (36). Ancak bu bulguların hiçbiri triple negatif meme tümörlerine spesifik değildir. Yüksek dereceye sahip, triple negatif olmayan tümörlerde de benzer özellikler gözlenmektedir. Triple negatif meme tümörlerinin çoğunluğu invaziv duktal kansinom morfolojisindedir. İnvaziv lobüler kansinom, metaplastik kansinom, medüller kansinom, myoepitelyal kansinom, apokrin kansinom, adenoid kistik kansinom, nöroendokrin kansinom ve sekretuar kansinom diğer histolojik alt tiplerdir (36-38). **(Tablo 1)**

Tablo 1: Triple negatif meme kansinomunun histopatolojik alt tiplerinin özellikleri (38)

TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK ALT TİPLERİ	
METAPLASTİK	ADENOİD KİSTİK
-Skvamöz epitel yönüne diferansiasyonu	-Tükrük bezi tümörlerine bezner
-Mezenkimal elemanlar (EGFR+, p63+, CK 5/6+, CK 14+)	-Düşük dereceli
MEDÜLLER	-c-kit pozitifliği
-BRCA1 mutasyonu	-MYB overekspresyonu
-Lenfositik infiltrasyon	-MYB-NFIB füzyon geni
-p53 mutasyonu	APOKRİN
İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM	-Androjen reseptör overekspresyonu
İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOM	-İyi prognoz
SEKRETUAR KARSİNOM	İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM, NOS
NÖROENDOKRİN KARSİNOM	-HER1+, CK 5/6+

Metaplastik kansinom: Bu grup içindeki tümörler skuamöz hücrelere ve/ya içsi, kondroid, osseöz, rabdomyoid mezenkimal komponentlere diferansiye olurlar. Tüm meme kansinomlarının yaklaşık %0,2-5'ini oluştururlar. Düşük dereceli adenoskuamöz kansinom, fibromatozis-benzeri metaplastik kansinom, skuamöz hücreli kansinom, içsi hücreli kansinom, mezenkimal diferansiasyon gösteren metaplastik kansinom, mikst metaplastik

karinom, 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 kladin-düşük gruba girmektedir. Metaplastik karsinomlar diğer triple negatif meme tümörlerine göre kemoterapiye daha az yanıt vermekte ve daha kötü seyretmektedir (39).

Medüller karsinom: Düzgün sınırlı, itici tarzda invazyon gösteren, sinsityal büyüme paternine sahip yüksek dereceli-pleomorfik tümöral hücrelerden oluşan, çevresinde belirgin lenfoplazmositik infiltrasyon içeren tümörlerdir (1). Tüm meme karsinomlarının %1'inden azını oluştururlar. Bu grup tümörlerin çoğunluğu triple negatif olup CK 5/6, CK 14, EGFR ekspresyonu gösterebilirler. Moleküler olarak da bazal-benzeri alt gruba dahil olmaktadır (40). İnvaziv duktal karsinom, NOS ile karşılaştırılığında daha iyi gidişatlıdır. Bu durumun, 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 (41).

Apokrin karsinom: Apokrin karsinomlar, apokrin hücelere benzer şekilde geniş, eozinofilik sitoplazmaya sahip, büyük nükleus ve belirgin nükeollü tümöral hücrelerden oluşur. Bir çok meme karsinomu alt tipi apokrin diferansiyasyon göstermektedir. Apokrin diferansiyasyon 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 örtüşmektedir (1). Moleküler apokrin gruptaki tümörlerin kötü prognoza sahip olduğu öne sürülmektedir. Ancak invaziv duktal karsinom, NOS grubundaki tümörlere oranla daha iyi prognozlu olduğuna dair yayınlar da vardır (42). Bu tümörlerdeki androjen reseptör ekspresyonu gelecekte yeni bir tedavi hedefi olarak görülmektedir (43).

Adenoid kistik karsinom: Tükrük bezi, akciğer ve derideki aynı isimli tümöre benzer morfolojide, çok nadir görülen, düşük malignite potansiyeline sahip bir meme karsinomudur. İmmünohistokimyasal olarak triple negatif olup EGFR aşırı ekspresyonu gösterebilir. Solid

alt tipi diğer alt tiplerine göre daha fazla aksiller metastaz yapma eğiliminde olsa da, komplet eksiyonu yapıldığında adenoid kistik karsinom iyi prognozlu olarak kabul edilmektedir (1).

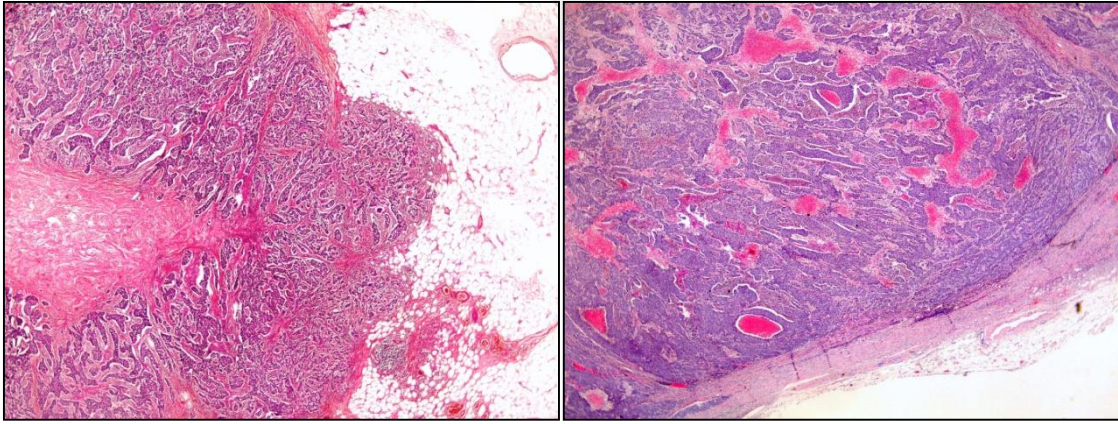
Sekretuar karsinom: Çok nadir olarak görülen, düşük dereceli bir meme karsinumdur. İçinde sekretuar bir materyal olan intrasitoplazmik lümen formasyonlarına sahip, solid, mikrokistik, tübüler formasyon gösteren tümöral hücrelerden oluşur. Triple negatif olup, çocuklarda, 20 yaşından genç olanlarda oldukça iyi prognozludur. Uzak metastazı nadirdir (1).

Triple negatif meme kanserleri diğer meme kanserlerine göre daha genç yaşta kadınlar da ortaya çıkmakta olup agresif seyirli tümörlerdir. Ancak medüller, adenoid kistik ve apokrin alt tipler adjuvan kemoterapi olmadan bile iyi seyretmektedir (4). Triple negatif meme tümörleri rutin mammografik kontroller arasında, “interval kanser” olarak ortaya çıkar (5). Rekürrens riski ve metastaz paterni diğer meme tümörlerinden farklıdır. Hematojen yolla yayılma eğilimindedirler. Aksiller lenf nodu ve kemik metastazından ziyade beyin ve akciğer gibi iç organ metastazı yaparlar (34). 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 azalmaktadır (37). 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 oluşturmaktadır (6). Kemoterapiye yanıtı yüksek olan hastalarda patolojik komplet remisyon sağlanmasıyla iyi prognostik sonuçlar elde edilebilmektedir (44). 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.

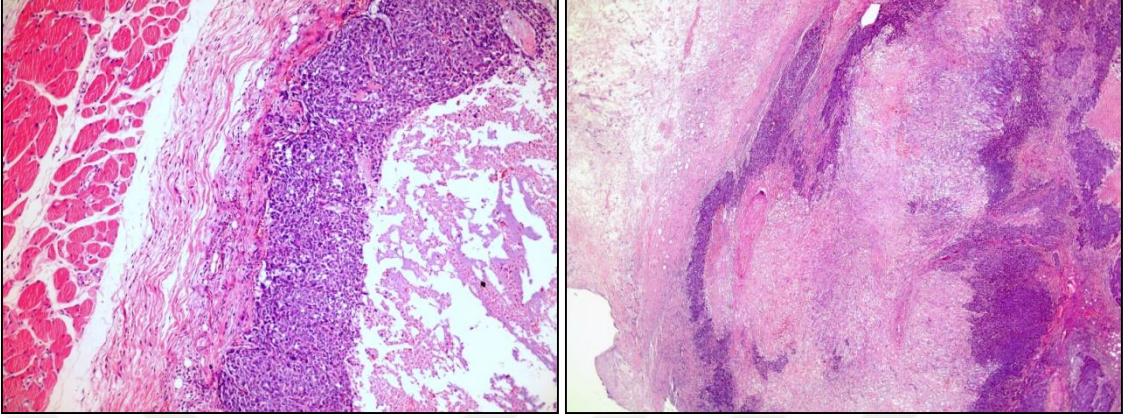
Mesela, triple negatif meme kanserlerinde de olan, genç hastalarda izlenme, yüksek dereceli olma, bol mitoz, jeografik nekroz içirme, itici tarzda invazyon yapma, çevresinde lenfositik yanıt bulundurma gibi özellikler, bazal-benzeri meme tümörlerinde de görülmektedir (45). Ancak bazal-benzeri grubun tamamı triple negatif meme tümörlerinden oluşmamaktadır. Triple negatif tümörlerin ise yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ü bazal-benzeri grupta yer almaktadır (34,46).

Lehmann ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gen ekspresyon profilini kullanılarak triple negatif meme tümörlerini 6 farklı moleküler sınıfta toplamışlardır. Bunlar; bazal-benzeri 1, bazal-benzeri 2, immunmodülatör, mezenkimal, mezenkimal kök-benzeri and luminal androjen subtipleridir (47). In vitro olarak bu subtiplerin kemoterapi cevaplarının farklı olması, ileride tümöre spesifik tedavi çalışmalarında yol gösterici olabilecek bir bulgudur (47).

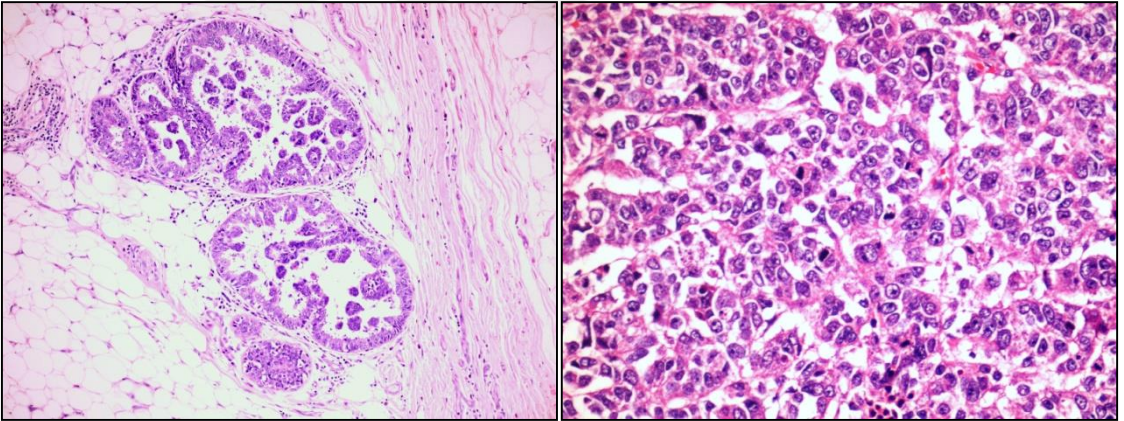


Resim 3: Çevre dokuyla düzgün, ekspansif sınır oluşturan tümör

Resim 4: Tümör içerisinde çok sayıda jeografik nekroz alanları

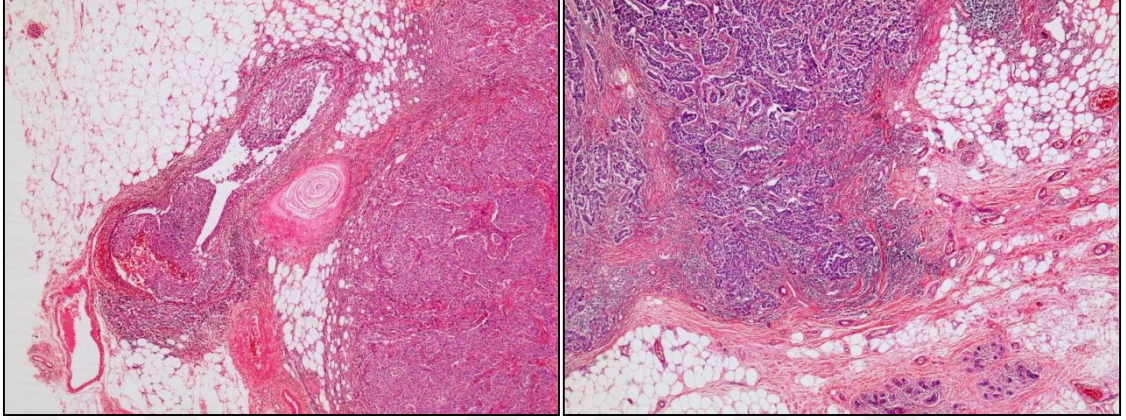


Resim 5 ve 6: Tümör santralinde nekroz ve hyalinizasyon alanları



Resim 7: Tümör çevresinde mikropapiller paternde duktal karsinoma in situ

Resim 8: Büyük büyütme alanında (x400) yüksek dereceli nükleer özellikler ve artmış mitotik aktivite



Resim 9: Tümör çevresinde damar invazyonu

Resim 10: Tümör çevresinde lenfositik hücre imfiltrasyonu

2.6. GATA3

GATA, iki zinc-finger alanı aracılığı ile hedef genlerdeki 5'-(A/T)GATA(A/G)-3' nükleotit sekansına bağlanan transkripsiyon faktörleri ailesidir. 2 alt gruba ayrılır. İlk grupta GATA 1, GATA2, GATA3; ikinci grupta GATA4, GATA5 ve GATA6 bulunmaktadır. Bu faktörler hücrelerin gelişmesi, diferansiasyonun düzenlenmesi, çoğalması ve hareketinin kontrolünde yer almaktadır (7).

İlk grup proteinlerinden GATA3, diğer adıyla GATA-bağlayan protein 3, 443 aminoasitten oluşur ve yaklaşık 48 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. T hücre gelişiminde şart olup, meme duktus-asinüs yapılarını döşeyen luminal epitelyal hücrelerin, paratiroid bezinin, yağ dokusunun ve böbreğin proliferasyonu, gelişimi ve diferansiasyonunda da gerekli bir faktördür. Normal yetişkin insanlarda T lenfositlerde, memenin luminal epitelyal hücresinde, paratiroid bezinde, distal renal tübülde ve ürotelyumda eksprese edilir. İnsanda, GATA3 genindeki mutasyonlar otozomal dominant kalıtım gösteren, hipoparatiroidizm, sensörinöral sağırılık ve renal displazi ile karakterize Barakat sendromuna –HDR sendromu- neden olur (7).

Yapılan çalışmalarda meme tümörlerinin histolojik alt tiplerinden invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom, mikropapiller karsinom, müsinöz karsinom ve endokrin

diferansiyasyon gösteren meme karsinomlarında GATA3 ile %100'e varan oranlarda immünpozitiflik saptanmıştır (7). GATA3'ün memede luminal diferansiyasyonda rol almasından yola çıkarak meme karsinomu patogenezinde de rolü olabileceğini öne süren çalışmalar vardır (48).

Luminal diferansiyasyondaki rolü ve östrojen reseptörü ekspresyonu ile ilişkisi nedeniyle, GATA3 pozitif tümörler çoğunlukla luminal A grubunda, östrojen reseptörü pozitif, düşük dereceli tümörlerdir (48). GATA3 ekspresyonunun düşük olduğu meme tümörleri ise daha çok yüksek histolojik dereceli, büyük boyutlu ve kötü klinik gidiş gösteren meme tümörleridir. Bu bilgi ışığında, GATA3'ün prognostik faktör olarak kullanımı önerilmiştir (10,49). Mehra ve arkadaşlarının çalışmasında (50), östrojen reseptörü pozitif, lenf nodu negatif hastalarda agresif davranış sergileyebilecek fenotipleri seçmede GATA3'ün faydalı olabileceği vurgulanmıştır.

GATA3'ün rutin patolojideki önemi, primeri bilinmeyen metastatik tümörlerde meme kökenini saptamada mammoglobulin ve GCDFP-15'ten daha duyarlı bir belirteç olabileceğine dair bulgulara dayanmaktadır (51,52). Ancak Müllerian, pankreatobiliyer, akciğer ve üst gastrointestinal sistem kökenli tümörlerde de GATA3 ile pozitif boyanma tespit edilebilmektedir. Bu nedenle tanı koyma aşamasında GATA3 immünpozitifliğinden faydalanırken, tümörün morfolojik özellikleri yanısıra diğer immünbelirleyiciler ile kombine edilerek kullanılması önerilmektedir (9). Tanısal açıdan GATA3'ün en çok faydalı olacağı grup metastatik triple negatif meme tümörleri gibi durmaktadır. Çünkü mammoglobulin ve GCDFP-15'in duyarlılığı, triple negatif meme tümörlerinde, östrojen reseptörü pozitif meme tümörlerine kıyasla daha düşüktür. Bu bakımdan, primer tümör orjininin araştırıldığı metastatik vakalarda morfolojiyle birlikte GATA3 immünpozitifliği, meme karsinomu yönünde destekleyici önemli bir yardımcı belirleyicidir (8,53).

2.7. Fli-1

ETS genleri, yaklaşık 30 proteinden oluşan, DNA'da 5'-GGA(A/T)-3' sekansını tanıyıp bağlanan transkripsiyon faktörleri ailesini kodlar. Kodlanan proteinler hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, transformasyonu ve apoptozda görevli genleri aktive etme veya baskılamada görev alırlar (54,55).

Fli-1 de ETS ailesinden bir transkripsiyon faktörüdür. Emriyolojik gelişim için gerekli olup, kaybı megakaryosit yokluğu ve aberran vaskülogenez nedeniyle emriyonun ölümü ile sonuçlanır. Normal yetişin insanlarda Fli-1 hematopoetik hücrelerde, endotelde ve fibroblastlarda eksprese edilir (11). Ewing sarkom/primitif nöroektodermal tümör kategorisine giren tümörlerde Fli-1 karakteristik t(11;22) (q24;q12) translokasyonunun hedefi olup, bu translokasyon EWS/Fli-1 füzyon geni ile sonuçlanmaktadır (56). Fli-1 ayrıca endotelial diferansiasyon için nükleer bir belirteç olarak da kullanılmaktadır (12).

Fli-1 ile ilgili çalışmalar daha çok hematopoetik ve stromal hücrelerdeki ekspresyonunu değerlendirmekte olup epitelyal hücrelerde, özellikle memede Fli-1 ekspresyonu ile ilgili bilgilerimiz kısıtlıdır. Hücre kültürü düzeyinde yapılan çalışmaların birinde, normal meme epitel hücresi ile kıyaslandığında meme kanseri hücrelerinde Fli-1 ekspresyonunun baskılandığı görülmüştür (13). Sakurai ve arkadaşları (57), hücre kültüründeki meme kanseri hücrelerinde Fli-1'in fonksiyonel rolü ile ilgili çalışmışlardır. Bu çalışmada, hücrelerin içinde bulunduğu serumun azaltıldığı ve hücrelere ultraviyole ışın uygulandığı durumlarda, Fli-1'in aşırı ekspresyonunun apoptozis inhibisyonuna yol açtığı tespit edilmiştir. Meme kanseri hücrelerinde serum miktarı azaltıldığında, Fli-1 ile birlikte antiapoptotik bcl-2 ekspresyonu, birbiriyle uyumlu olarak artmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak, Fli-1'in antiapoptotik bcl-2 geninin ekspresyonunu regüle ederek apoptozis inhibisyonuna yol açtığı ve meme kanseri progresyonuna neden olduğu öne sürülmüştür. Farelerde yapılan başka bir çalışmada ise, Fli-1 ekspresyonunda azalma veya kaybın meme kanserinde agresif gidiş ve sağkalımda kısılma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (14). Bugünkü bilgilerimiz dahilinde triple negatif insan meme karsinomlarında Fli-1 ekspresyonunun değerlendirildiği bir bildiri bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

1 Eylül 2010- 1 Eylül 2015 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji laboratuvarında incelenmiş meme rezeksiyon materyallerine ait patoloji raporları hastanenin intranet sisteminden tarandı. Eksik bilgi içeren konsültasyon vakaları çalışmaya dahil edilmedi. Bulunan vakaların içinden triple negatif meme karsinomu [östrojen reseptörü (-), progesteron reseptörü (-), CerbB2 (-)] olan vakalar tespit edildi. Doku takibinden sonra hazırlanan parafin bloklar, hematoksilin ve eozin (H&E) boyalı lamalar ve immünohistokimyasal boyalı lamalar arşivden bulundu. Olgulara ait H&E boyalı kesitler ışık mikroskopunda tekrar incelendi ve tümörü en iyi yansıtan, immünohistokimyasal çalışma için uygun parafin bloklar seçildi. Hastalara ait klinik bilgilere -hastaların yaşı, yapılan cerrahinin türü, neoadjuvan tedavi öyküsü- hastanenin intranet sisteminden ulaşıldı.

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 (58,59). Buna göre tümör hücrelerinde %1 ve üzerindeki nükleer boyanma varlığı, östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu bakımından pozitif kabul edilmektedir (58). CerbB2 ekspresyon durumunu değerlendirirken skor 0 ve 1 negatif olarak, skor 3 pozitif olarak kabul edilmektedir. Bu değerlendirme için kullanılan kriterler (59);
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.

CerbB2 ekspresyon durumu skor 2 (şüpheli) olarak değerlendirilen vakalarda silver in situ hibridizasyon (SISH) yöntemi uygulanarak kesin karar verildi (59). SISH uygulaması sonrası, olgularda, CerbB2 aşırı ekspresyonu bakımından pozitif kabul edilen oran, 2013 yılına kadar 2.2 üzeri olarak, 2013 yılından itibaren ise kılavuzdaki değişiklik nedeniyle 2.0 ve üzeri olarak uygulandı. Ayrıca triple negatif olarak saptanan tümörlerde ileri immünohistokimyasal çalışma olarak bazal fenotipi belirlemeye yönelik p63 (1:250, NCL-L-p63, Leica), CK 5/6 (1:100, D5&16B4, Cell Marque), CK 14 (1:250, LL002, Cell Marque), EGFR (1:50, SP84, Cell Marque)'yi içeren immünpanel uygulandı (34,45). CK 5/6, CK 14 için sitoplazmik ve membranöz, p63 ve androjen reseptörü için ise nükleer boyanmalar pozitif kabul edildi. Bu immünbelirteçlerin pozitif olarak değerlendirilmesi için tümöral hücrelerin en az %10'unda pozitif boyanma arandı. EGFR değerlendirilirken hiç membranöz boyanma yoksa skor 0, zayıf parsiyel membranöz boyanma varsa skor 1, invaziv tümöral hücrelerin %10'undan fazlasında zayıf komplet membranöz boyanma varsa skor 2, invaziv tümöral hücrelerin %10'undan fazlasında güçlü komplet membranöz boyanma varsa skor 3 olarak değerlendirildi. Sıfır hariç diğer skorlamaların hepsi pozitif olarak değerlendirildi (60,61). İç kontrol olarak CK 5/6, CK 14 ve p63 için myoepitelyal hücreler, androjen için luminal epitelial hücreler, EGFR için nötrofiller kullanıldı. Dört immünbelirteçten -p63, EGFR, CK 5/6, CK 14- en az ikisinde pozitiflik saptanan tümörlerde "bazal-benzeri meme

kanseri” terimi kullanıldı. Bu bilgilerin tümüne ve patolojik parametrelere hastaların intranet sisteminde kayıtlı patoloji raporlarından ulaşıldı.

Tümör tanıları için WHO 2012 tümör sınıflaması baz alındı (1). En az %5 oranında farklı tümör komponenti içeren vakalar mikst tipte meme karsinomu olarak tanımlandı. Multifokal tümör içeren vakalarda en büyük çaplı tümör, bilateral tümörü olan tek vakada her iki memedeki tümör de değerlendirmeye alındı.

Triple negatif meme karsinomu tanısı almış olan 53 olgudan blokları arşivde bulunan 48 tanesine immuohistokimyasal olarak GATA3 ve Fli-1 uygulandı.

Kullanılan antikorlar

ANTİKOR	DİLÜSYON	KLON	FİRMA
ER	Kullanıma hazır	SP-1	Ventana
PR	Kullanıma hazır	1E2	Ventana
CerbB2	Kullanıma hazır	4B5	Ventana
GATA3	1:100	L50-823	Cell Marque
Fli-1	1:50	MRQ-1	Cell Marque

İmmünohistokimya boyama yöntemi

İmmünohistokimyasal çalışma streptavidin-avidin-biotin yöntemiyle yapıldı. Her bir tümöre ait % 10 nötral tamponlu formalin ile fikse parafine gömülü bloklardan tümörü en iyi yansıtan, en az nekroz, kanama içeren ve iç kontrol olarak normal meme parankimini içeren blok seçildi. İmmünohistokimyasal yöntem ile boyama için pozitif şarjlı lamlara 4-5 mikronluk kesitler alındı. Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere etüvde bir gece bekletildi. Lamlar immünohistokimyasal boyama için Bench Mark Ultra Ventana cihazına takıldı.

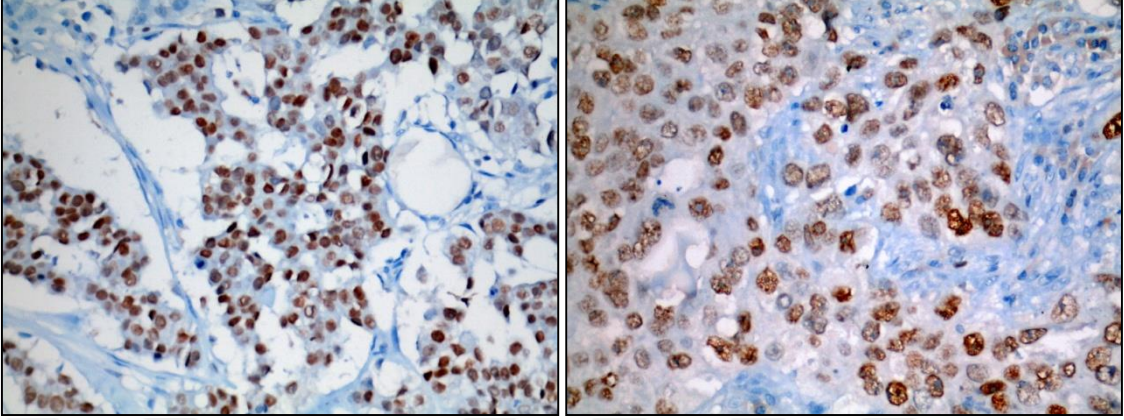
Cihazdaki aşamaların listesi:

- 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 (GATA3) uygulama, lamel uygulama ve 36 dakika süreyle inkübe etme
- 10- Bir damla hematoksilin 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)

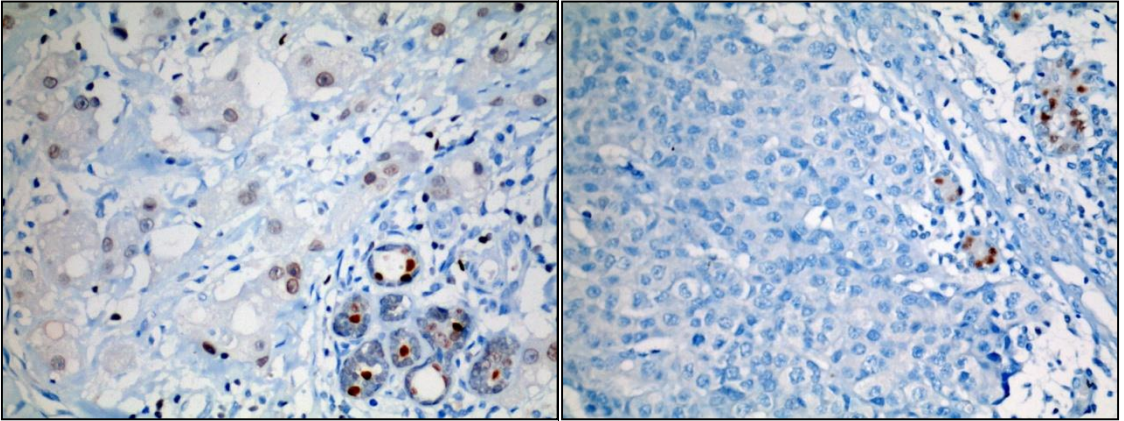
İmmunohistokimyasal değerlendirme

Boyanan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. GATA3 için pozitif kontrol olarak tümöre komşu alanlardaki normal memeye ait luminal epitelyal hücreler, Fli-1 için endotelyal ve fibroblastik hücreler kullanıldı. Her iki belirteç için de nükleer boyanma varlığı pozitif kabul edildi.

Boyanma yoğunluğu yok-hafif-orta-güçlü (0-1-2-3) olarak derecelendirildi. *Boyanma yaygınlığı* yüzde verilerek değerlendirildi. Bu iki değer birbiriyle çarpılması sonucu, "0" boyanmamayı, "300" ise güçlü yoğunlukta diffüz boyanmayı temsil edecek şekilde 0 ile 300 arasında bir değer (H-skor) bulundu (14,62).

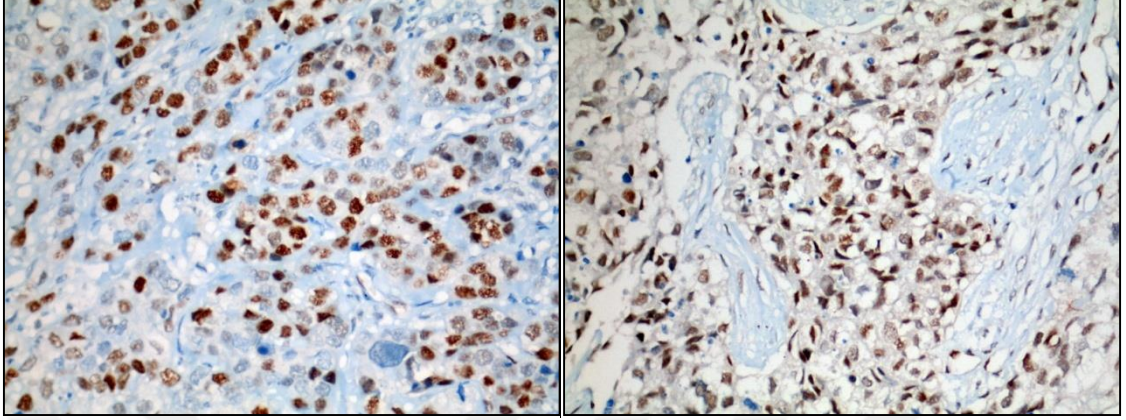


Resim 11 ve 12: GATA3 ile güçlü ve orta şiddette nükleer boyanan tümör hücreleri izlenmekte.

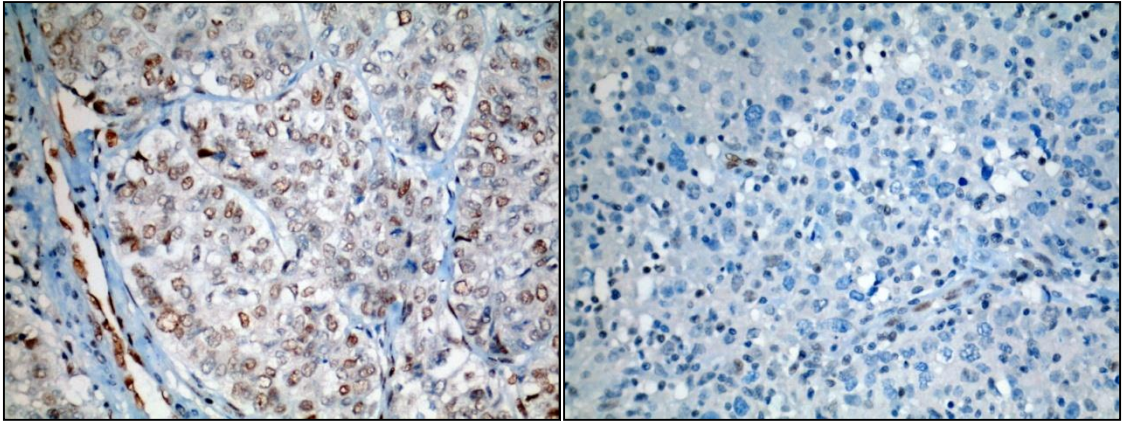


Resim 13: GATA3 ile zayıf şiddette nükleer pozitif boyanan tümör hücreleri sol üst köşede izlenmekte. İç kontrol olarak sağ alt köşede asiner yapıları döşeyen luminal epitelyal hücreler görülüyor.

Resim 14: GATA3 ile tümör hücrelerinde boyanma yok (negatif). Resmin sağ üst köşesinde ise iç kontrol olarak luminal epitelyal hücreler izleniyor.



Resim 15 ve 16: Fli-1 ile güçlü ve orta şiddette nükleer pozitif boyanma



Resim 17: Fli-1 için tümör hücrelerinde zayıf şiddette nükleer pozitif boyanma mevcut. Resmin sol yanında iç kontrol olarak Fli-1 ile güçlü nükleer boyanma gösteren vasküler endotelyal hücreler izlenmekte.

Resim 18: Fli-1 ile tümör hücrelerinde nükleer boyanma yok (negatif). Ancak tümör içindeki lümen açıklığı seçilemeyen vasküler yapıları döşeyen endotelyal hücreler ve lenfositlerde boyanma varlığı iç kontrol görevi görüyor.

İstatiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası aralık olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile, ikiden çok grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis Testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bir Eylül 2010- 1 Eylül 2015 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji laboratuvarında incelenmiş ardışık 642 meme rezeksiyon materyalinin 53 tanesi triple negatif meme karsinomu olarak değerlendirildi (%8,25). Bütün hastalar kadındı. Ortalama yaş 52,2, ortanca yaş 51 idi (31-86). On hasta 40 yaşında ve altındaydı (%19). Yirmi altı hasta ise 50 yaşında ve altındaydı (%49). On dokuz hastaya (%36) mastektomi ve aksiller küretaj, 2 hastaya (%4) mastektomi ve sentinel lenf nodu biyopsisi, 16 hastaya (%30) meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu biyopsisi, 16 hastaya (%30) meme koruyucu cerrahi ve aksiller diseksiyon uygulandı. Yedi hastaya (%13) neoadjuvan tedavi aldı.

İmmün paneli tamamlanamamış ve tümör bloklarına ulaşılamamış 4 olguda EGFR ve p53 durumu, 3 olguda p63, CK 14, CK 5/6 ve Ki67 belirteçleri çalışılmadı. Bu nedenle 3 olgu için (%6) bazal fenotip olasılığı değerlendirilemedi.

Toplam 53 hastaya ait 54 tümör olgusunda, ortalama tümör çapı 3,4 cm, ortanca tümör çapı 3 cm idi (0,5-14 cm). Bir hastada (%2) bilateral tümör, 6 hastada (%11) multisentrik ve/ya multifokal tümör mevcuttu. Otuz dört tümörde (%63) histolojik tanı invaziv duktal karsinom, NOS, 5 tümörde (%10) mikst tip karsinom (%11), 5 tümörde (%9) metaplastik karsinom, 4 tümörde (%7) apokrin karsinom, 3 tümörde (%6) medüller karsinom, birer tümörde ise (%2) müsinöz karsinom, pleomorfik tip invaziv lobüler karsinom ve invazyon gösteren solid papiller karsinom idi. Tanısı mikst tip karsinom olan tümörler ise şu şekildeydi: 2 tane invaziv papiller karsinom + invaziv duktal karsinom, 1 tane invaziv duktal karsinom + invaziv papiller karsinom + mikropapiller karsinom, 1 tane apokrin

karsinom + invaziv lobüler karsinom, pleomorfik tip, 1 tane invaziv duktal karsinom + invaziv lobüler karsinom, pleomorfik tip.

Olgularda tümör çapına göre evre dağılımı; T1:14 (%26), T2: 34 (%63), T3: 6 (%11) şeklinde idi. Kırk dokuz tümör yüksek (%91), 3 tümör orta (%5), 2 tümör ise düşük (%4) nükleer dereceye sahipti. Histolojik derecelendirmede ise 44 tümör yüksek dereceli (%81), 9 tümör orta dereceli (%17), 1 tümör ise düşük dereceliydi (%2). Karsinoma in situ komponent, 29 invaziv tümöre (%54) eşlik ediyordu. Yedi vakada (%13) tümörle ilişkili mikrokalsifikasyon mevcuttu. Anjiolenfatik invazyon 23 (%43), perinöral invazyon 2 (%4) olguda saptandı. Yirmi üç hastada (%43) toplam 1 ila 17 adet arasında olmak üzere lenf nodu metastazı saptandı. Aksiller lenf nodu durumu şu şekildeydi: N0: 30 (%57), N1: 17 (%32), N2: 4 (%8), N3: 2 (%4). Hastaların 25 tanesinde (%50) p53 pozitif saptandı. Ki 67 proliferasyon indeksi %20 ve altı olan 3 tümör (%6), %20-50 arasında 17 tümör (%33), %50'nin üzeri olan 31 tümör (%61) mevcuttu. **(Tablo 2)**

Tablo 2: Çalışma grubunun klinik-patolojik özellikleri

	n	%
Ortalama yaş	52,2 (31-86)	
Ortanca yaş	51	
≤40 yaş hasta	10	18,9
>40 yaş hasta	43	81,1
≤50 yaş hasta	26	49,1
>50 yaş hasta	27	50,9
Histolojik alt tip		
İnvaziv duktal karsinom, NOS	34	63,0
Mikst tip karsinom	5	9,3
Metaplastik karsinom	5	9,3
Apokrin karsinom	4	7,4
Medüller karsinom	3	5,6
Müsinöz karsinom	1	1,9
İnvaziv lobüler karsinom, pleomorfik tip	1	1,9
İnvazyon gösteren solid papiller karsinom	1	1,9
Bazal fenotip		
Saptandı	25	49,0
Saptanmadı	26	51,0
Yapılan cerrahi		
Mastektomi ve aksiller küretaj	19	35,8
Mastektomi ve sentinel lenf nodu biyopsisi	2	3,8

Meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu biyopsisi	16	30,2
Meme koruyucu cerrahi ve aksiller diseksiyon	16	30,2
Tümör boyutu		
T1	14	25,6
T2	34	63,0
T3	6	11,1
Nükleer derece		
I	2	3,7
II	3	5,6
III	49	90,7
Histolojik derece		
I	1	1,9
II	9	16,7
III	44	81,5
Anjiolenfatik invazyon		
Mevcut	23	42,6
Görülmedi	31	57,4
Perinöral invazyon		
Mevcut	2	3,7
Görülmedi	52	96,3
Multisentrisite/Multifokalite		
Mevcut	6	11,3
Görülmedi	47	88,7

İn situ komponent		
Mevcut	29	53,7
Görülmedi	25	46,3
Lenf nodu durumu		
N0	30	57,4
N1	17	31,5
N2	4	7,4
N3	2	3,7
p53		
Pozitif	25	50,0
Negatif	25	50,0
Ki67		
≤20	3	5,9
>20, ≤50	17	33,3
>50	31	60,8

Yirmi dört hastaya ait yirmi beş tümör (%49) bazal-benzeri meme kanseri kriterlerine uyuyordu. Bazal fenotipe sahip olan hastaların ortalama yaşı 50, ortanca yaşı 47,5 idi (33-82). Altı hasta 40 yaşında ve altındaydı (%25). On beş hasta ise 50 yaşında ve altındaydı (%62). Bazal benzeri meme tümörlerinin ortalama çapı 3,1 cm, ortanca tümör çapı 3 cm idi (0,9-8). Üç hastada (%12) multisentrik ve/ya multifokal tümör mevcuttu. On dokuz tümörde (%76) histolojik tanı invaziv duktal karsinom, NOS, 4 tümörde (%16) metaplastik karsinom, 1 tümörde (%4) medüller karsinom, 1 tümörde ise (%4) apokrin karsinom idi. Tümörlerin T evresi; T1: 5 (%20), T2: 19 (%76), T3: 1 (%4) şeklindeydi. Nükleer derecesi 2 olan bir tümör hariç hepsinde nükleer derece ve histolojik derece 3 idi (%96 ve %100). On tümöre in situ duktal karsinom eşlik ediyordu (%40). Anjiolenfatik invazyon 10 olguda (%40) saptanırken,

perinöral invazyon izlenmedi. Dokuz hastada (%38) 1 ila 9 adet lenf nodu metastazı saptandı. Aksiller lenf nodu durumu şu şekildeydi: N0: 15 (%63), N1: 8 (%33), N2: 1 (%4) olgu.

Altı hastaya ait (%11) tümör nüks ve/ya metastaz bilgisi, klinik takiplere gelmedikleri için temin edilemedi. Diğer kırkyedi hastaya ait (%89) takip bilgileri elde edildi. Ortalama takip süresi 21,4 ay, ortanca takip süresi 17 (1-63) ay idi. Hastalardan 2 tanesi tanı aldıktan sonraki 1. ve 34. ayda ex olmuştu. Toplam altı hastada metastaz görüldü. Metastaz gelişen bölgeler beyin, akciğer, karaciğer, adrenal ve kemik iken 1 hastada nüks gelişen bölge bilinmemektedir. (**Tablo 2**)

Beş tümörde (%9) tümör bloklarına ulaşamadığı için GATA3 ve Fli-1 immün boyanma durumu değerlendirilemedi. GATA3 için toplam 14 tümörde negatiflik (H-skor: 0) tespit edilirken en düşük H-skor 1, en yüksek 285 olarak hesaplandı. Fli-1 için toplam 7 tümörde negatiflik (H-skor:0) saptanırken, en düşük H-skor 1, en yüksek 180 olarak hesaplandı.

(**Tablo 3**)

Tablo 3: Olguların histopatolojik tanıları, takip süreleri, nüks durumları, neoadjuvan tedavi almış olup olmadığı bilgisi, GATA3 ve Fli-1 H-skorları değerleri

Vaka no	Patoloji no	Patolojik tanı	Takip (ay)	Nüks (ay)- Bölge	BBMK	NAT	GATA3 H-skor	Fli-1 H-skor
1	31479/10	İDK	63	52-karaciğer	B	-	B	B
2	32625/10	Müsinöz ca	59	Nüks yok	N	-	0	0
3	929/11	Metaplastik ca	34	31-akciğer, kemik 34-exitus	P	-	0	5
4	2452/11	İnvaziv SPK	60	Nüks yok	N	-	B	B
5	24561/11	Medüller ca	55	45-adrenal, kemik	N	-	0	0
6	36244/11	İDK	59	Nüks yok	N	-	B	B
7	6079/12	İDK	37	Nüks yok	N	-	80	5
8	6585/12	Apokrin ca	48	Nüks yok	N	-	0	10

9	7833/12	İDK	21	Nüks yok	P	-	0	1
10	17427/12 (sağ)	İDK	25	Nüks yok	P	-	5	10
	17427/12 (sol)	İDK	25	Nüks yok	P	-	0	1
11	17810/12	Medüller ca	33	Nüks yok	N	-	0	0
12	23693/12	İDK	41	Nüks yok	N	-	0	0
13	24060/12	İDK	35	Nüks yok	P	-	5	5
14	26557/12	İDK	3	Nüks yok	N	-	2	40
15	29677/12	İDK	1	Nüks yok	P	-	40	1
16	35132/12	İDK	25	19- beyin	N	-	240	30
17	35379/12	Metaplastik ca	30	Nüks yok	P	-	0	30
18	37249/12	Apokrin ca	14	Nüks yok	N	-	5	120
19	7862/13	İDK	-	B	B	-	B	B
20	8700/13	İDK	31	Nüks yok	P	-	20	80
21	11562/13	İDK	-	B	N	-	40	40
22	18757/13	Metaplastik ca	1	1- exitus	N	+	1	70
23	21695/13	İDK	23	Nüks yok	B	-	B	B
24	33882/13	Mikst (İDK+İLK)	23	Nüks yok	N	-	285	50
25	3412/14	İDK	21	13- akciğer, kemik	N	-	180	30
26	4657/14	İDK	21	Nüks yok	P	-	5	0
27	13779/14	İLK	15	11- karaciğer	N	-	240	140
28	21162/14	İDK	9	Nüks yok	N	-	0	5
29	22044/14	Medüller ca	19	Nüks yok	P	-	1	20
30	22207/14	Mikst (İPK+İDK)	20	Nüks yok	N	-	0	20
31	22453/14	İDK	7	Nüks yok	P	-	210	0
32	23008/14	İDK	23	Nüks yok	P	+	0	5
33	24300/14	İDK	8	Nüks yok	N	-	0	0
34	27236/14	İDK	-	B	P	-	0	90

35	28084/14	İDK	17	Nüks yok	P	-	10	20
36	28085/14	İDK	8	Nüks yok	N	-	180	60
37	31080/14	Metaplastik ca	9	Nüks yok	P	-	30	20
38	33360/14	İDK	-	B	P	-	70	20
39	34079/14	İDK	15	Nüks yok	P	-	5	10
40	35334/14	Mikst (Apokrin ca+İLK)	15	Nüks yok	N	-	60	1
41	38235/14	İDK	-	B	N	+	1	40
42	38248/14	Metaplastik ca	11	Nüks yok	P	+	160	160
43	479/15	İDK	5	Nüks yok	P	-	5	60
44	3795/15	İDK	6	Nüks yok	P	-	80	5
45	4065/15	İDK	6	Nüks yok	P	-	40	15
46	6879/15	Apokrin ca	7	Nüks yok	N	-	80	1
47	9242/15	Apokrin ca	4	Nüks yok	P	-	80	80
48	14495/15	Mikst (İPK+İDK)	-	B	N	-	60	60
49	16466/15	Mikst (İDK+İPK+MPK)	4	Nüks yok	N	-	180	5
50	19128/15	İDK	9	8	N	+	40	100
51	20265/15	İDK	14	Nüks yok	P	+	1	10
52	20995/15	İDK	7	Nüks yok	P	+	5	180
53	21001/15	İDK	8	Nüks yok	P	+	60	30

LN: Lenf nodu; **İDK:** İnvaziv duktal karsinom; **ca:** karsinom; **SPK:** Solid papiller karsinom; **BF:** Bazal fenotipe; **İLK:** İnvaziv lobüler karsinom, **İPK:** İnvaziv papiller karsinom; **MPK:** Mikropapiller karsinom; **NAT:** Neoadjuvan tedavi; ‘-’: Neoadjuvan tedavi almamış; ‘+’: Neoadjuvan tedavi almış; **BBMK:** Bazal-benzeri meme kanseri; **N:** negatif; **P:** Pozitif; **B:** Bilinmiyor

GATA3 ve Fli-1 H-skoru arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. (p=0,019) (**Tablo 4**)

Tablo 4: GATA3 ve Fli-1 H-skoru arasındaki ilişki

GATA3		
	rho	p
Fli-1	0,334	0,019

GATA3 ve Fli-1 H-skoru açısından nüks olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,424 ve p=0,170). (**Tablo 5**)

Tablo 5: GATA3 ve Fli-1 H-skoru ile nüks durumu arasındaki ilişki

	N (%)	GATA3 H-skor	Fli-1 H-skor
		Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)
Nüks yok	40 (81,6)	5 (0-70)	10 (1-35)
Nüks var	9 (18,4)	40 (0-240)	30 (5-100)
p		0,424	0,170

GATA3 H-skoru ile nüks gelişme süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,448). (**Tablo 6**)

Fli-1 H-skoru ile nüks gelişme süresi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p=0,016). (**Tablo 6**)

Tablo 6: GATA3 ve Fli-1 H-skoru ile nüks süresi arasındaki ilişki

	Nüks süre (n=9)	
	rho	p
GATA3 H-skor	-0,346	0,448
Fli-1 H-skor	-0,847	0,016

Neoadjuvan tedavi alan ve almayan tümörler arasında GATA3 ve Fli-1 H-skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,783$ ve $p=0,071$). (**Tablo 7**)

Tablo 7: GATA3 ve Fli-1 H-skoru ile neoadjuvan tedavi alan ve almayan gruplar arasındaki ilişki

Neoadjuvan tedavi	N (%)	GATA3 H-skor	Fli-1 H-skor
		Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)
Negatif	47 (85,5)	5 (0-80)	12,5 (1-42,5)
Pozitif	7 (12,7)	1 (1-60)	40 (10-100)
p		0,783	0,071

Bazal-benzeri fenotipe sahip olan ve olmayan grup arasında GATA3 ve Fli-1 H-skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,641$ ve $p=0,976$). (**Tablo 8**)

Tablo 8: GATA3 ve Fli-1 H-skoru ile bazal benzeri fenotipe sahip olan ve olmayan gruplar arasındaki ilişki

Bazal-benzeri	N (%)	GATA3 H-skor	Fli-1 H-skor
		Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)
Negatif	26 (47,3)	22,5 (0-155)	25 (1-57,5)
Pozitif	25 (45,5)	5 (0,5-50)	15 (5-45)
p		0,641	0,976

Kırk dokuz tümörde (%91) yaşa (≤ 40 yaş, >40 yaş, ≤ 50 yaş, >50 yaş), farklı histolojik alt tiplere, bazal fenotip gösterip göstermemeye, tümör boyutuna, nükleer dereceye, histolojik dereceye, anjiolenfatik ve perinöral invazyon varlığına, multisentrisite/multifokalite varlığına, in situ komponent varlığına, lenf nodu durumuna, p53 pozitifliğine ve Ki67 proliferasyon indeksi durumuna göre (≤ 20 ; >20 , ≤ 50 ; >50) GATA3 ve

Fli-1 için ayrı ayrı H-skoru ortanca ve çeyrekler arası aralığı tespit edildi. Bu değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Grup sayısının yetersiz olduğu parametrelerde (histolojik alt tip, nükleer derece, histolojik derece, lenf nodu durumu, Ki67 proliferasyon indeksi gibi) gruplar birbiriyle birleştirilerek değerlendirildi. Grup sayısı yetersiz olduğundan perinöral invazyon açısından GATA3 ve Fli-1 H-skorumları istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

GATA3 H-skoru açısından ≤ 40 yaş ve > 40 yaş olan hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,020$). Ancak Fli-1 için bu grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,796$). Diğer hiçbir grupta (≤ 50 yaş ile > 50 yaş, histolojik alt tipler arasında, bazal fenotipe sahip olan/olmayan gruplar arasında, T evreleri arasında, nükleer ve histolojik dereceler arasında, anjiolenfatik ve perinöral invazyon olan/olmayan gruplar arasında, multisentrisite/multifokalite olan/olmayan gruplar arasında, in situ komponent içeren/içermeyen gruplar arasında, N evreleri arasında, p53 pozitif olan/olmayan grup arasında, Ki67 skoru grupları arasında) GATA3 ve Fli-1 H-skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bir tek lenf nodu metastazı olan ve olmayan gruplar arasında GATA3 H-skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,038$). Lenf nodu metastazı olan ve olmayan gruplar arasındaki fark, Fli-1 H-skoru için de görülmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,055$). (**Tablo 9 ve 10**)

Tablo 9: GATA3 H-skoru ile patolojik parametreler arasındaki ilişki

	n	GATA3 Ortanca (IQR)	p
≤40 yaş hasta	7	180 (30-180)	0,020
>40 yaş hasta	41	5 (0-60)	
≤50 yaş hasta	22	25 (1-80)	0,346
>50 yaş hasta	26	5 (0-72,5)	
Histolojik alt tip			
İnvaziv duktal karsinom, NOS	30	5 (0,75-62,5)	0,378
Mikst tip karsinom	5	60 (30-232,5)	
Metaplastik karsinom	5	1 (0-95)	
Apokrin karsinom	4	42,5 (1,25-80)	
Diğer	5	5 (0-120,5)	
Bazal fenotip			
Mevcut	25	5 (0,5-50)	0,641
Görülmedi	26	22,5 (0-155)	
Tümör boyutu			
T1	11	5 (0-60)	0,942
T2	33	10 (0-80)	
T3	5	1 (0,5-110)	
T3			
Nükleer derece			
I+ II*	3	5 (0-40)	0,899

III	46	5 (0-72,5)	
Histolojik derece			
I+ II	7	1 (0-80)	0,685
III	42	5 (0-72,5)	
Anjiolenfatik invazyon			
Mevcut	21	40 (1-80)	0,211
Görülmedi	28	5 (0-60)	
Perinöral invazyon			
Mevcut*	2	20 (0-40)	-
Görülmedi	47	5 (0-80)	
Multisentrisite/ Multifokalite			
Mevcut	5	40 (5-195)	0,172
Görülmedi	43	5 (0-70)	
İn situ komponent			
Mevcut	26	40 (0,75-80)	0,215
Görülmedi	23	2 (0-70)	
Lenf nodu durumu			
N0	28	5 (0-55)	0,038
N1+N2+N3	21	40 (1,5-170)	
p53			
Pozitif	24	12,5 (0-80)	0,516
Negatif	25	5 (0-60)	

Ki67

≤ 50	18	17,5 (0-150)	0,599
> 50	31	5 (0-60)	

*Grup sayısı yetersiz olduğundan analize dahil edilmemiştir.



Tablo 10: Fli-1 H-skoru ile patolojik parametreler arasındaki ilişki

	n	Fli-1 Ortanca (IQR)	p
≤40 yaş hasta	7	15 (5-30)	0,796
>40 yaş hasta	41	20 (1-60)	
≤50 yaş hasta	22	20 (5-80)	0,350
>50 yaş hasta	26	15 (1-52,5)	
Histolojik alt tip			
İnvaziv duktal karsinom, NOS	30	12,5 (4-40)	0,457
Mikst tip karsinom	5	20 (3-55)	
Metaplastik karsinom	5	30 (12,5-115)	
Apokrin karsinom	4	45 (3,25-110)	
Diğer	5	0 (0-80)	
Bazal fenotip			
Mevcut	25	15 (5-45)	0,984
Görülmedi	26	25 (1-57,5)	
Tümör boyutu			
T1	11	10 (0-30)	0,371
T2	33	20 (5-60)	
T3	5	10 (2,5-85)	
Nükleer derece			
I+II	3	10 (0-30)	0,438

III	46	20 (4-60)	
Histolojik derece			
I+II	7	10 (1-30)	0,282
III	42	20 (5-60)	
Anjiolenfatik invazyon			
Mevcut	21	20 (5-65)	0,497
Görülmedi	28	10 (1-40)	
Perinöral invazyon			
Mevcut*	2	60 (20-100)	-
Görülmedi	47	15 (1-50)	
Multisentrisite/ Multifokalite			
Mevcut	5	5 (0-55)	0,222
Görülmedi	43	20 (5-60)	
İn situ komponent			
Mevcut	26	25 (5-60)	0,310
Görülmedi	23	10 (1-40)	
Lenf nodu durumu			
N0	28	0 (1-30)	0,055
N1+N2+N3	21	40 (5-80)	
p53			
Pozitif	24	20 (1-80)	0,422
Negatif	25	10 (5-40)	

Ki67

≤ 50	18	15 (4-45)	0,876
> 50	31	20 (1-60)	

*Grup sayısı yetersiz olduğundan analize dahil edilmemiştir.



Tablo 11: ≤ 40 yaş hasta grubu ile >40 yaş hasta grubunda klinik-patolojik özelliklerin dağılımı

	≤ 40 yaş n	>40 yaş n
Histolojik alt tip		
İnvaziv duktal karsinom, NOS	7	27
Mikst tip karsinom	0	5
Metaplastik karsinom	2	3
Apokrin karsinom	0	4
Diğer	1	5
Bazal fenotip		
Mevcut	6	19
Görülmedi	3	23
Tümör boyutu		
T1	2	12
T2	7	27
T3	1	5
Nükleer derece		
I+ II*	2	3
III	8	41
Histolojik derece		
I+ II	2	8
III	8	36

Anjiolenfatik invazyon

Mevcut	3	20
Görülmedi	7	24

Perinöral invazyon

Mevcut*	0	2
Görülmedi	10	42

Multisentrisite/ Multifokalite

Mevcut	1	5
Görülmedi	9	38

İn situ komponent

Mevcut	4	25
Görülmedi	6	19

Lenf nodu durumu

N0	5	25
N1+N2+N3	5	18

p53

Pozitif	5	20
Negatif	3	22

Ki67

≤50	3	17
>50	4	27

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, deri kanserlerinden sonra kadınlarda en sık görülen kanser olup kansere bağılı ölümlerden ikinci sırada sorumludur (20). Kırk yaşından sonra başlanması önerilen mammografik tarama ile meme kanseri vakaları daha erken evrede yakalanmakta, böylece meme kanserine bağılı mortalitede düşüş sağlanmaktadır (2,3). 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 (5). BRCA-1 ilişkili, genetik temeli olan tümörler de interval dönemde ortaya çıkma eğilimindedir (63). Bu tümörler mammografik taramanın etkinliğini düşürmektedir.

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 (64).

Meme tümörleri histopatolojik olarak sınıflandırıldığında bile, aynı grup içindeki her bir tümör farklı bir davranış paterni gösterebilmektedir. Bu nedenle meme tümörlerinin

prognozları hakkında tahminde bulunmak ve hastaların tedavilerini düzenlemek için tümör boyutu, histolojik derece, lenf nodu evresi gibi patolojik prognostik parametreler kullanılmaktadır (65). 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 (66). 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 (66), 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 (67), bazal fenotipi belirlemede kullanılacak immüno belirleyicilerden CK 5/6 ve EGFR ile prognoz daha doğru bir şekilde ön görülebileceğini belirtmişlerdir. İki farklı çalışmada ise (68,69), triple negatif meme tümörlü 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.

GATA3, yağ dokusu, böbrek, paratiroid gland gibi bir çok dokunun diferansiasyonuyla beraber, memenin luminal diferansiasyonunda da görev alan bir proteindir. Pratik uygulamada meme ve ürotelyal kökenli karsinomları tespit etmede duyarlı ama özgül olmayan bir belirleyici olarak kullanılmaktadır (51,70,71). Özellikle, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve CerbB2 boyanmasından faydalanılmadığı, GCDFP-15 ve mammoglobulinin duyarlılığının düşük olduğu triple negatif metastatik meme tümörü olgularında, morfolojiyle birlikte GATA3 nükleer pozitifliği meme orjinini saptayarak

kliniği yönlendirmede başarılı bir immünbelirleyici olarak öne çıkmaktadır (51,52). Ancak memede ve ürotelyumda malign-benign lezyon ayrımında faydalı bulunmamıştır (51).

GATA3 pozitifliği çoğunlukla moleküler luminal A grubunda, östrojen reseptörü pozitif, düşük dereceli tümörlerde izlenmektedir (48). Östrojen reseptörü pozitif kadın meme kanserlerinde %60-100 arasında GATA3 pozitifliği saptanmıştır (71). Ortaya çıkan bu geniş pozitiflik aralığının kullanılan antikor, spesmen tipi ve pozitiflik için kullanılan eşik değerlere bağlı olabileceği düşünülmektedir.

ETS transkripsiyon faktörleri ailesinden Fli-1 hem normal gelişmede hem de malign transformasyonda etkili bir proteindir (72). Ewing sarkomu (73), malign melanom (74), baş-boyun skuamöz hücreli kanserleri (75) gibi malignitelere çalışılmıştır. Fli-1 transgenik farelerde yapılan çalışmalar Fli-1'in otoimmün hastalıkların gelişiminde de rol oynuyor olabileceğini ortaya koymuştur (76).

Meme tümörleri ile Fli-1'in ilişkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. He ve arkadaşları (13), primer meme tümöründe, normal meme dokusuna göre azalmış Fli-1 ekspresyonu saptamışlardır. Sakurai ve arkadaşları ise (57), Fli-1'in meme kanseri patogenezindeki rolünü ortaya koymuş, Fli-1'in antiapoptotik bcl-2 geninin ekspresyonunu regüle etmek yolu ile kanser progresyonuna neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda, triple negatif meme tümörlerinde iki farklı transkripsiyon faktörü olan GATA3 ve Fli-1'in, immünohistokimyasal yöntem ile ekspresyon düzeylerini araştırdık. Bu iki proteinin ekspresyon düzeyleri ile hem kendi aralarındaki korelasyon olasılığını, hem de olgulara ait bilinen klinik-patolojik parametreler ile ilişkilerini araştırdık. Triple negatif meme karsinomu patogenezinde bu proteinlerin anlamını sorgulayarak, prognoz üzerinde ipucu olabilecek bilgiler sunup sunamayacağına odaklandık.

Bir Eylül 2010 - 1 Eylül 2015 tarihleri arasında primer meme kanseri nedeniyle cerrahi eksizyonu yapılmış 642 olgu geriye dönük incelendi. Bu olgular içinden östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve CerbB2 aşırı ekspresyonu bakımından immünohistokimyasal ve/ya SISH inceleme sonrası negatif olarak saptanan 53'ü çalışma grubunu oluşturduğu için ayrıldı (triple negatif). Kliniğimizdeki triple negatif meme kanserli olguların tüm meme kanserleri

içindeki oranı %8,25 olarak saptandı. Bu oran literatürde triple negatif meme kanseri görülme aralığının (%10-20) alt ucuna yakınlık göstermektedir (22,77). Çalışmalar arasında triple negatif meme kanseri oranlarında saptanan farklılıklar kısmen, uygulanan immünohistokimyasal boyama yöntemindeki teknik farklılardan, farklı klonlara sahip antikorların kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, 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.

Tümör bloklarına ulaşılabilen 49 olguda (%90,7) GATA3 ve Fli-1 durumu değerlendirilebildi. GATA3 ile 35 tümörde (%71,4) H-skor 1 de olsa pozitiflik tespit edildi. Fli-1 için bu sayı 42 (%85,7) idi. Huo ve arkadaşlarının herhangi bir nükleer boyanmayı pozitif kabul ettikleri çalışmasında, tüm dokuyu gösterecek kesitlerin alındığı 62 primer triple negatif meme tümörünün %40'ında GATA3 boyanması tespit edilmiştir (78). Bizim çalışmamıza göre daha düşük olan bu pozitiflik oranına kullanılan GATA3 klonlarının farklılığı neden olmuş olabilir. Krings ve arkadaşları (8), doku microarray yöntemi ile 0,6 mm çapındaki triple negatif meme tümörü dokularında GATA3-L ve GATA3-H klonunun duyarlılığını karşılaştırmışlardır. Her tür nükleer boyanmayı pozitif kabul ettiklerinde GATA3-L ile %66 oranında istatistiksel olarak daha yüksek düzeyde duyarlılık saptamışlardır. Aynı çalışmada GATA3-H ile boyanma oranı ise %44'tür. H-skoru 10 ve üzerinin pozitif kabul edildiği başka bir çalışmada ise (79), 30 triple negatif meme tümörünün 22 tanesi (%73) GATA3 pozitif (GATA3-L klonu ile) bulunmuştur. Clark ve arkadaşlarının bu çalışmasında (79), doku microarray yöntemi ile her tümörden 0,6 mm'lik dokular çıkarılarak immünohistokimyasal olarak boyanmış olmakla birlikte GATA3 pozitiflik oranı yüksek düzeyde (%73) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tercih ettiğimiz GATA3-L klonu ile önceki iki çalışmaya benzer şekilde triple negatif meme karsinomu olgularının %71,4'ünde GATA3 ile pozitiflik saptadık. Bu bulgular, immünohistokimyasal boyalamalarda GATA3 ile yüksek duyarlılık elde etmek için gerekli olanın, dokunun

tamamını incelemekten ziyade, daha duyarlı olduğu saptanmış olan GATA3-L klonunu kullanmak olduğunu gösteriyor.

Bizim çalışmamızda GATA3 ve Fli-1 H-skoru karşılaştırıldığında ikisi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Daha önce bu iki transkripsiyon faktörünün karşılaştırıldığı bir çalışma olmamasına rağmen, her birini meme kanserli dokularda çalışan, prognostik önemlerini araştıran farklı çalışmalar bulunmaktadır.

GATA3'ün meme karsinomlarında prognostik bir belirteç olabileceğine dair bildirimler mevcuttur. Yan ve arkadaşları (80), GATA3'ün, epitelyal-mezenkimal transizyonu geri döndürerek meme kanseri metastazını inhibe ettiği yönündeki bulgularıyla GATA3'ün iyi prognostik belirteçlerden biri olabileceğini bildirmişlerdir. Parikh ve arkadaşlarının çalışmasında (49), östrojen reseptörü-alfa pozitif olup hormon tedavisine cevap vermeyen 14 hasta, hormon tedavisine cevap vermiş olan 14 hastayla karşılaştırılmıştır. Eşik değer olarak $\leq 20\%$ 'yi kabul ettiklerinde, GATA3 kaybının, östrojen reseptörü pozitif tümörlerin hormon tedavisine cevapsızlığını öngörmeye kullanılabileceği önermişlerdir. Ancak bu çalışma, hasta grubunun küçük olması ve hormon tedavisine cevabı öngörebilecek diğer belirleyicilerin hesaba katılmamış olması gibi çeşitli kısıtlamalar da içermektedir. Mehra ve arkadaşları (50), gen ekspresyon profillerini inceledikleri 305 meme kanseri hastasından agresif klinik seyir gösterenlerde düşük ekspresyon gösteren genlerin başında GATA3 olduğunu bildirmişlerdir. İmmünohistokimyasal yöntem kullanılan başka bir çalışmada ise (10), 210 hastadan alınmış 242 meme tümörü örneğindeki bulgular, GATA3 ekspresyonundaki azalmanın hastalık ilişkili ölümle korele olduğunu göstermiştir.

GATA3'ün prognostik değerinin östrojen reseptörü salınımından bağımsız değerlendirildiğinde tek başına anlamı olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Voduc ve arkadaşlarının çalışmasında (81), ortanca takip süresi 12,6 yıl olan 3119 meme kanseri vakasında $>5\%$ eşik değer kabul edildiğinde GATA3 ekspresyonunun varlığı iyi prognoz, kansere özgül sağkalım, nüksüz sağkalım ve toplam sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Buna göre GATA3, östrojen reseptörüyle korele prognostik faktörlerle ilişkili olmasına rağmen, östrojen reseptörü pozitif alt grupta tamoksifen cevabını öngörmeye etkili bir belirleyici değildir. Bu çalışmanın güçlü yanı vaka sayısının fazla ve takip süresinin uzun olmasıdır.

Gulbahce ve arkadaşlarının 516 hastayı içeren ve sistemik tedaviyi de göz önüne alan çalışmasında (82), GATA3 pozitif ve negatif grup arasında kanser-ilişkili ve toplam sağkalım süresi arasında fark bulunmamıştır. Ni ve arkadaşlarının ortalama 64,8 ay takip ettikleri 953 hastalık geniş serilerinde (83), GATA3'ün prognostik bir önemi bulunmamıştır. Tominaga ve arkadaşları (84), östrojen reseptörü ekspresyonunun kemoterapiye zayıf cevapla ilişkili olduğu bilgisinden yola çıkarak, neoadjuvan kemoterapi alan 130 hastaya ait cerrahi eksizyon spesmenini incelemiştir. Buna göre, GATA3 negatifliği kemoterapiye patolojik komplet cevap verecek tümörleri östrojenden daha iyi seçen, bağımsız bir faktör olarak tanımlanmıştır (84). Ancak bu çalışmada eşik değer, p değerinin minimal olmasını sağlayacak şekilde seçilmiştir. Dolayısıyla yazarlar GATA3'ün prediktif değerinin abartılmış olacağını söylemişlerdir. Literatürdeki bu çalışmaların gösterdiği gibi, GATA3'ün prognostik değeri hala kesinleşmemiştir.

İngilizce literatürde insan meme kanserlerinde Fli-1 immünekspresyonunu araştıran tek tük çalışma mevcuttur. Ancak triple negatif meme karsinomlarında bildirilmiş böyle bir çalışma yoktur. Scheiber ve arkadaşlarının çalışmasında (14), immünohistokimyasal olarak meme tümörlerinde diferansiasyon azaldıkça Fli-1 ekspresyonunun da azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalma da daha agresif gidiş, proliferasyon, invazyon ve migrasyonda artış ile ilişkili bulunmuştur. Fli-1 ekspresyonunun prognostik önemi olabileceğini söyleyen, meme kanseri dışında az sayıda çalışma mevcuttur. Ortanca takip süresi 62,8 ay olan 198 tedavi edilmemiş nazafarengeal karsinomlu hastada yapılan bir çalışmada (85), Fli-1 ile sitoplazmik boyanma görülen vakaların daha kötü seyrettiği, bu hastalarda ileri N evresi, metastaz ve ölümün daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Ancak Fli-1, transkripsiyon faktörü olduğu için nükleer eksprese edilmesi beklenen bir proteindir. Bu çalışmada, boyanmayı neden sitoplazmik olarak gördüklerini ve bu şekilde değerlendirdiklerini açıklamamış, yalnızca kendileri gibi sitoplazmik boyanmayı değerlendiren başka bir çalışmayı örnek göstermişlerdir (76).

Bcl-2, meme kanserinde tümör supresor olarak etkisini gösteren, apoptozun regülasyonunda görevli bcl ailesinden bir proteindir (86). Fli-1'in apoptozun inhibisyonuna yol açtığı, meme kanseri patogenezindeki rolünün de bcl-2 geninin regülasyonu üzerinden

olduğu tespit edilmiştir (57). Yirmi bir çalışmayı içeren bir meta-analizde (87), GATA3'ün östrojen reseptörü alfa yolağında beraber eksprese edildiği genlerden biri de bcl-2 olarak saptanmıştır. Luminal meme kanserinde GATA3 aşırı ekspresyonuyla indüklenen bcl-2, DACH1 ve THSD4 genleriyle normal meme epitelinin kansere progresyonuna neden olmaktadır (88). Bizim alışmamızda GATA3 ve Fli-1 ekspresyonu arasında bulduğumuz pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon, her iki proteinin de ortak bir yol üzerinden, bcl-2 ile ilişkili olarak, meme kanseri patogenezinde rol almasının sonucu olabilir.

GATA3 ve Fli-1 H-skoru açısından nüks olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen, Fli-1 H-skoru ile nüks gelişme süresi arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu tespit, Fli-1 H skoru azaldıkça nüks gelişme süresinin arttığını ifade etmektedir. Scheiber ve arkadaşları (14), fare çalışmalarında bizim bulgumuzun tam tersi olacak şekilde, Fli-1 ekspresyonunda azalmayı daha hızlı tümör büyümesi ile ilişkili bulmuşlardır. Ancak bizim çalışmamızda, nüks gelişen hasta grubunda yalnızca 6 hasta bulunmaktaydı. Daha geniş ve homojen özelliklere sahip hasta grubuyla yapılacak çalışmalar bu konu hakkında daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Buna göre Fli-1, nüks gelişme süresi hakkında fikir veren kullanışlı bir belirteç olabilir.

Bazal benzeri fenotipe sahip olan ve olmayan grup arasında da ne GATA3 ne de Fli-1 H-skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Grup sayısı yetersiz olduğu için değerlendirilemeyen nükleer derece kriteri hariç, çalışmamızda hiçbir patolojik parametre (histolojik alt tip, bazal fenotip, tümör boyutu, histolojik derece, anjiolenfatik invazyon, perinöral invazyon, multisentrisite/multifokalite, in situ komponent, lenf nodu durumu, p53, Ki67 proliferasyon indeksi) ile GATA3 ve Fli-1 H skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yalnızca lenf nodu metastazı olan grubun GATA3 H-skoru, lenf nodu metastazı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. 40 yaşında ve daha geç hastaları içeren grupta da 40 yaşından büyük olan hastaları içeren gruba göre GATA3 H-skoru istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulundu. Bu konuyla ilgili, patolojik kimi parametrelerle GATA3' ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur.

Mehra ve arkadaşları (50), 139 hastada 417 doku örneğinde H-skoru verilerek değerlendirilen immünboyama sonuçlarına göre, düşük GATA3 ekspresyonu yüksek histolojik derece, pozitif lenf nodları varlığı, büyük tümör boyutu, östrojen ile progesteron negatifliği ve CerbB2 aşırı ekspresyonu ile ilişkili bulmuşlardır. 516 vaka içeren bir başka çalışmada ise GATA-3 pozitif tümörlerin daha düşük dereceli, östrojen-progesteron pozitif ve triple negatif dışı fenotipte olmaları daha olası olarak belirlenmiştir (82). Voduc ve arkadaşlarının %32'si GATA3 pozitif olarak değerlendirilen 3119 hasta içeren çalışmalarında (81), GATA3 eksprese eden tümörler daha çok östrojen reseptörü pozitif, düşük dereceli, tanı anında ileri yaşta, CerbB2 aşırı ekspresyonu izlenmeyen gruptadır. Kadın ve erkek meme kanserlerinde GATA3 ekspresyonunu 19 erkek ve 164 kadın meme kanseri hastasında değerlendiren Gonzalez ve arkadaşları (89), kadın hastalarda GATA3 pozitifliğini düşük derece ile ilişkili bulmuşlardır.

Bu bulgulardan yola çıkarak GATA3 ekspresyonunun iyi klinik gidişi öngören patolojik kriterlerle (negatif lenf nodları, tanı anında ileri yaş, histolojik derece, tümör boyutu) korele gittiğini söyleyebiliriz. Ancak bizim çalışmamızda literatürdeki bilgilere ters olarak lenf nodu negatif grupta, lenf nodu metastazı olan gruba göre GATA3 H-skoru istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur. Fli-1 için ise, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0,055$), GATA3 için bulduğumuz sonuca benzer olarak, lenf nodu negatif grubun H-skoru lenf nodu pozitif gruba göre daha düşüktür. Genç hasta grubumuzda GATA3'ün, yaşlı hasta grubumuza göre daha fazla eksprese edildiği tespit edilmiştir. Diğer parametreler açısından, ne GATA3 ne de Fli-1 için istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu elde edemedik. Bizim çalışmamız literatürdeki çalışmalardan farklı olarak, immünohistokimyasal olarak ayrıştırılmış yalnızca triple negatif meme tümörlerini kapsamaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda GATA3 ve Fli-1 immünekspresyonu arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit ettik. Bu sonuç bize triple negatif meme kansinomlarında, GATA3 ve Fli-1'in, bcl-2'yi içeren antiapoptotik yolak üzerinden birlikte etki gösterebileceğini düşündürmektedir. GATA3 ekspresyonu 40 yaş ve altı hastalarda, 40 yaş üstüne göre daha yüksek oranda saptandı. Bu durum 40 yaş ve altındaki olguların

premenopozal durumda olmaları ile kısmen açıklanabilir. GATA3 ekspresyonu arttıkça lenf nodu metastazı görülme olasılığı artmaktadır. Genel bir bilgi olarak triple negatif meme karsinomlarının daha çok hematogen yol ile beyin ve akciğer gibi organ metastazı yapma eğiliminde olduğunu bilmekteyiz. Bu çalışmada GATA3 ekspresyon yüksekliği aksiller lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Buna göre aksiller lenf nodu metastazı yapma eğilimindeki triple negatif meme karsinomlarının tespitinde GATA3 ekspresyonu fikir verici olabilir. Diğer bir istatistiksel olarak anlamlı bulgumuz, Fli-1 ekspresyonu azaldıkça nüks gelişme süresinin arttığı yönünde idi. Her ne kadar çalışmamızda nüks saptanan olgu sayısı az olsa da, bulgular, nüks gösteren triple negatif meme karsinomlarında Fli-1 ekspresyon düzeyinin nüks gelişme süresi ile ilgili bilgi verebileceği yönündedir.

6. SONUÇLAR

- GATA3 ve Fli-1 immünekspresyonu arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptadık. Bu bulgu, triple negatif meme karsinomlarında, GATA3 ve Fli-1'in, bcl-2'yi içeren antiapoptotik yolak üzerinden birlikte etki gösteriyor olabileceğini akla getirmektedir.
- GATA3 ekspresyonu 40 yaş ve altı hastalarda, 40 yaş üstüne göre daha yüksek oranda tespit ettik. Bu durum 40 yaş ve altındaki olguların premenopozal durumda olmaları ile ilişkili olabilir.
- GATA3 ekspresyonu arttıkça lenf nodu metastazı görülme olasılığı artmaktadır. Aksiller lenf nodu metastazı yapma eğilimindeki triple negatif meme karsinomlarının tespitinde GATA3 ekspresyonu fikir verebilir.
- Fli-1 ekspresyonu azaldıkça nüks gelişme süresi artmaktadır. Nüks gösteren triple negatif meme karsinomlarında Fli-1 ekspresyon düzeyi, nüks gelişme süresi ile ilgili bilgi veren bir belirteç olarak kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

- 1- 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.
- 2- 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.
- 3- Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. JAMA 2005;293(10):1245-56.
- 4- Cadoo KA, McArdle O, O'Shea AM, Power CP ve ark. Management of unusual histological types of breast cancer. Oncologist 2012;17(9):1135-45.
- 5- 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.
- 6- 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.
- 7- Ordóñez NG. Value of GATA3 immunostaining in tumor diagnosis: a review. Adv Anat Pathol 2013;20(5):352-60.
- 8- Krings G, Nystrom M, Mehdi I, Vohra P ve ark. Diagnostic utility and sensitivities of GATA3 antibodies in triple-negative breast cancer. Hum Pathol 2014;45(11):2225-32.

- 9- Young investigator challenge: the utility of GATA3 immunohistochemistry in the evaluation of metastatic breast carcinomas in malignant effusions. *Adv Anat Pathol* 2013;20(5):352-60.
- 10- Yoon NK, Maresh EL, Shen D, Elshimali Y ve ark. Higher levels of GATA3 predict better survival in women with breast cancer. *Hum Pathol* 2010;41(12):1794-801.
- 11- Kawada H, Ito T, Pharr PN, Spyropoulos DD ve ark. Defective megakaryopoiesis and abnormal erythroid development in Fli-1 gene-targeted mice. *Int J Hematol* 2001;73(4):463-8.
- 12- Folpe AL, Chand EM, Goldblum JR, Weiss SW. Expression of FLI-1, a nuclear transcription factor, distinguishes vascular neoplasms from potential mimics. *Am J Surg Pathol* 2001;25(8):1061-6.
- 13- He J, Pan Y, Hu J, Albarracin C ve ark. Profile of Ets gene expression in human breast carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2007;6(1):76-82.
- 14- Scheiber MN, Watson PM, Rumboldt T, Stanley C ve ark. FLI1 expression is correlated with breast cancer cellular growth, migration, and invasion and altered gene expression. *Neoplasia* 2014;16(10):801-13.
- 15- Hoda AS. Normal breast and developmental disorders. ed: Dabbs DJ. *Breast Pathology*. Philadelphia: Elsevier Inc, 2012:1-3.
- 16- Moore KL, Persaud TVN. Deri sistemi. ed: Moore KL, Persaud TVN. *Klinik yönleri ile insan embriyolojisi*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2002:520-2.
- 17- 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.
- 18- Meme (Mamma). ed: Doğan Taner. *Fonksiyonel Anatomi, Ekstremiteler ve Sırt Bölgesi*. 3. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2003:66-8.

- 19- Breast. ed: Juan Rosai. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10. Baskı. Elsevier Inc, 2011:1660-2.
- 20- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
- 21- Türkiye'de Kanser Kontrolü. ed: Murat Tuncer. Ankara: Koza Matbaacılık, 2009.
- 22- Özmen V. Breast cancer in Turkey: clinical and histopathological characteristics (analysis of 13.240 patients). J Breast Health 2014;10:98-105.
- 23- 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.
- 24- 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.
- 25- 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-.
- 26- 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.
- 27- Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer. J Pathol 2005;205(2):248-54.
- 28- 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.

- 29- 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.
- 30- Charles M. Perou, Therese Sørlie, Michael B. Eisen, Matt van de Rijn ve ark. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
- 31- 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.
- 32- Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol* 2010;23 Suppl 2:S60-4.
- 33- 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.
- 34- 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.
- 35- Rakha EA, Chan S. Metastatic triple-negative breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(9):587-600.
- 36- Thike AA, Cheek 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.
- 37- 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.
- 38- 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.

- 39- 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.
- 40- 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.
- 41- 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.
- 42- 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.
- 43- 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.
- 44- 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.
- 45- 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.
- 46- 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.
- 47- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME ve ark. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121(7):2750–67.
- 48- Kouros-Mehr H, Slorach EM, Sternlicht MD, Werb Z. GATA-3 maintains the differentiation of the luminal cell fate in the mammary gland. *Cell* 2006;127(5):1041-55.

- 49- Parikh P, Palazzo JP, Rose LJ, Daskalakis C ve ark. GATA-3 expression as a predictor of hormone response in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2005;200(5):705-10.
- 50- Mehra R, Varambally S, Ding L, Shen R ve ark. Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis. *Cancer Res* 2005;65(24):11259-64.
- 51- Liu H, Shi J, Wilkerson ML, Lin F. Immunohistochemical evaluation of GATA3 expression in tumors and normal tissues: a useful immunomarker for breast and urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2012;138(1):57-64.
- 52- Cimino-Mathews A, Subhawong AP, Illei PB, Sharma R ve ark. GATA3 expression in breast carcinoma: utility in triple-negative, sarcomatoid, and metastatic carcinomas. *Hum Pathol* 2013;44(7):1341-9.
- 53- Huo L, Zhang J, Gilcrease MZ, Gong Y ve ark. Gross cystic disease fluid protein-15 and mammaglobin A expression determined by immunohistochemistry is of limited utility in triple-negative breast cancer. *Histopathology* 2013;62(2):267-74.
- 54- Oikawa T, Yamada T. Molecular biology of the Ets family of transcription factors. *Gene* 2003;303:11–34.
- 55- Seth A, Watson DK. ETS transcription factors and their emerging roles in human cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(16): 2462–78.
- 56- May WA, Denny CT. Biology of EWS/FLI and related fusion genes in Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor. *Curr Top Microbiol Immunol* 1997;220:143–150.
- 57- Sakurai T, Kondoh N, Arai M, Hamada J ve ark. Functional roles of Fli-1, a member of the Ets family of transcription factors, in human breast malignancy. *Cancer Sci* 2007;98(11):1775-84.
- 58- 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.

59- 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.

60- Subik K, Lee JF, Baxter L, Strzepek T ve ark. The Expression patterns of ER, PR, HER2, CK5/6, EGFR, Ki-67 and AR by immunohistochemical analysis in breast cancer cell lines. *Breast Cancer (Auckl)* 2010;4:35-41.

61- Bhargava R, Gerald WL, Li AR, Pan Q ve ark. EGFR gene amplification in breast cancer: correlation with epidermal growth factor receptor mRNA and protein expression and HER-2 status and absence of EGFR-activating mutations. *Mod Pathol* 2005;18(8):1027-33.

62- McCleskey BC, Penedo TL, Zhang K, Hameed O ve ark. GATA3 expression in advanced breast cancer: prognostic value and organ-specific relapse. *Am J Clin Pathol* 2015;144(5):756-63.

63- Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM ve ark. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001;19(4):924 – 30.

64- Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: an unmet medical need. *Oncologist* 2011;16 Suppl 1:1-11.

65- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 2002;41(3A):154-61.

66- Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH ve ark. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109(1):25-32.

- 67- 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
- 68- Chae BJ, Bae JS, Lee A, Park WC ve ark. p53 as a specific prognostic factor in triple-negative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(4):217-24.
- 69- Biganzoli E, Coradini D, Ambrogio 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.
- 70- Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, Rys J ve ark. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 2014;38(1):13-22
- 71- Asch-Kendrick R, CiminoMathews A. The role of GATA3 in breast carcinomas: A review. *Hum Pathol* 2016;48:37-47.
- 72- Li Y, Luo H, Liu T, Zacksenhaus E ve ark. The ets transcription factor Fli-1 in development, cancer and disease. *Oncogene* 2015;34(16):2022-31.
- 73- Riggi N, Suva ML, Suva D, Cironi L ve ark. EWS-FLI-1 expression triggers a Ewing's sarcoma initiation program in primary human mesenchymal stem cells. *Cancer Res* 2008;68:2176–2185.
- 74- Torlakovic EE, Slipicevic A, Florenes VA, Chibbar R ve ark. Fli-1 expression in malignant melanoma. *Histol Histopathol* 2008;23:1309–1314.
- 75- Shintani S, Hamakawa H, Nakashiro K, Shirota T ve ark. Friend leukaemia insertion (Fli)-1 is a prediction marker candidate for radiotherapy resistant oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39:1115–1119.
- 76- Dittmer J, Nordheim A. Ets transcription factors and human disease. *Biochim Biophys Acta* 1998;1377(2):F1-11.

- 77- Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E, Saini KS ve ark. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;20(30).
- 78- Huo L, Gong Y, Guo M, Gilcrease MZ ve ark. GATA-binding protein 3 enhances the utility of gross cystic disease fluid protein-15 and mammaglobin A in triple-negative breast cancer by immunohistochemistry. *Histopathology* 2015;67(2):245-54.
- 79- Clark BZ, Beriwal S, Dabbs DJ, Bhargava R. Semiquantitative GATA-3 Immunoreactivity in Breast, Bladder, Gynecologic Tract, and Other Cytokeratin 7-Positive Carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2014;142(1):64-71.
- 80- Yan W, Cao QJ, Arenas RB, Bentley B ve ark. GATA3 inhibits breast cancer metastasis through the reversal of epithelial-mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2010;285(18):14042-51.
- 81- Voduc D, Cheang M, Nielsen T. GATA-3 expression in breast cancer has a strong association with estrogen receptor but lacks independent prognostic value. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(2):365-73.
- 82- Gulbahce HE, Sweeney C, Surowiecka M, Knapp D ve ark. Significance of GATA-3 expression in outcomes of patients with breast cancer who received systemic chemotherapy and/or hormonal therapy and clinicopathologic features of GATA-3-positive tumors. *Hum Pathol* 2013;44(11):2427-31.
- 83- Ni YB, Tsang JY, Chan SK, Tse GM. GATA-binding protein 3, gross cystic disease fluid protein-15 and mammaglobin have distinct prognostic implications in different invasive breast carcinoma subgroups. *Histopathology* 2015;67(1):96-105.
- 84- Tominaga N, Naoi Y, Shimazu K, Nakayama T ve ark. Clinicopathological analysis of GATA3-positive breast cancers with special reference to response to neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2012;23(12):3051-7.
- 85- Liang X, Shi D, Yun J, Mao Y ve ark. Friend leukemia virus integration 1 expression has prognostic significance in nasopharyngeal carcinoma. *Transl Oncol* 2014;7(4):493-502.

- 86- Callagy GM, Webber MJ, Pharoah PD, Caldas C. Meta-analysis confirms BCL2 is an independent prognostic marker in breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:153.
- 87- Wilson BJ, Giguère V. Meta-analysis of human cancer microarrays reveals GATA3 is integral to the estrogen receptor alpha pathway. *Mol Cancer* 2008;7:49.
- 88- Cohen H, Ben-Hamo R, Gidoni M, Yitzhaki I ve ark. Shift in GATA3 functions, and GATA3 mutations, control progression and clinical presentation in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014;16(6):464.
- 89- Gonzalez RS, Wang J, Kraus T, Sullivan H ve ark. GATA-3 expression in male and female breast cancers: comparison of clinicopathologic parameters and prognostic relevance. *Hum Pathol* 2013;44(6):1065-7.