

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERLİ
HASTALARDA NF-κB, SURVİVİN VE KI-67 EKSPRESYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.SİNAN DEMİRCİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERLİ
HASTALARDA NF-κB, SURVİVİN VE KI-67 EKSPRESYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.SİNAN DEMİRCİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ.DR.MEHMET ARTAÇ

KONYA, 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bizleri aydınlatan, bilgilendiren ve çalışmalarımızı destekleyen, mesleki yeteneklerimizin gelişmesi için örnek olan, deneyimlerini bizimle paylaşan tüm hocalarıma,

Gece gündüz demeden her aramızda bize yardımcı olan, bilgilerini bizle paylaşan yan dal uzmanlarımıza,

4 yıllık asistanlık eğitimini beraber paylaştığım tüm asistan arkadaşlara,

İç hastalıkları hemşire, personel ve sekreterlerine,

Tezimde bana yardımcı olan Dr.Hüseyin Gülyer'e, Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji sekreterlerine ve Yeter Hemşire hanım'a, başta Prof.Dr.Lema Tavlı olmak üzere tüm Meram Tıp Fakültesi patoloji personeline, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinden Prof.Dr.Hakan Bozcuk'a ve ekibine, Konya Numune Hastanesi, Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Konya Başkent Hastanesi Patoloji bölümlerine,

Rotasyon yaptığım Göğüs Hastalıkları, İntaniye, Kardiyoloji ve Radyoloji Ana bilim dallarında ki öğretim üyelerine, asistanlarına ve yardımcı sağlık personeline,

Bu zorlu maratonda kendilerini ihmal etmeme rağmen yinede benden hoşgörülerini ve yardımlarını eksik etmeyen eşime, aileme ve dostlarıma,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

15.07.2013

Dr.Sinan Demircioğlu

ÖZET

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERLİ HASTALARDA NF-κB, SURVİVİN VE Kİ-67 EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Sinan Demircioğlu, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2013

Amaç: Neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalarda NF-κB, survivin ekspresyonu ve Ki-67 indeksinin kemoterapiye olan cevabı ve prognoza etkisini değerlendirmek.

Yöntem: Neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastaların retrospektif olarak hasta dosyaları tarandı. Epidemiyolojik özellikleri, uygulanan tedaviler, tedaviye yanıtları, sağ kalım süreleri ve son durumları tespit edildi. Kemoterapi öncesi mevcut olan ve operasyon sonrası elde edilen patoloji blokları immunohistokimyasal olarak NF-κB, survivin ve Ki-67 boyaları ile boyanıp, ekspresyonları değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmada 52 hasta değerlendirildi. Hastaların median yaşı 48,6(26-84) bulundu. Kemoterapi öncesi ve operasyon sonrası patolojilerine ulaşılan hastalarda NF-κB ekspresyonu değişimi ile, kemoterapiye yanıt olmayan hastalar ve parsiyel yanıt olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,025$). Yanıt olmayan hastalarda NF-κB kemoterapi sonrası %37,5 azalırken, parsiyel yanıt olan hastalarda %1,9 artma olduğu saptandı. Kemoterapi öncesi patolojisi olan hastalarda; meme deki patolojik yanıt (patolojik parsiyel yanıt(pPY) ve patolik tam yanıt(pTY)) oranı neoadjuvan trastuzumab alan hastalarda, diğer cerbB-2 pozitif ama neoadjuvan trastuzumab almayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0,03$). Lenf nodunda patolojik yanıt oranı cerbB-2 pozitif hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,037$). Lenf nodundaki patolojik yanıt oranı, ilk patolojide ki survivin boyanma yüzdesi düşük olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,009$). Lenf nodunda patolojik yanıt oranı, verilen neoadjuvan kemoterapi kür sayısı artışı ile doğru orantılı olarak yüksek saptandı ($p=0,034$).

Sonuç: Bu çalışmada, yanıt olmayan hastalarda NF-κB ekspresyonu azalırken, parsiyel yanıt olan hastalarda NF-κB ekspresyonunun arttığı saptandı. Ayrıca literatürde ilk defa lenf nodunda survivin ekspresyonunun düşük olmasının artmış yanıt ile ilişkili olduğu gösterildi. Bu sonuçların klinik pratikte kullanılabilmesi için daha ileri prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Neoadjuvan tedavi, meme kanseri, nükleer faktör kappa-B, survivin, ki-67 indeksi

Bu tez Necmettin Erbakan Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 121518025 proje numarası ile desteklenmiştir.

ABSTRACT

EVALUATION OF NF- κ B, SURVIVIN AND KI-67 EXPRESSIONS IN BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Objective: To evaluate the effect of NF- κ B, survivin expressions and Ki-67 index in chemotherapy response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy with breast cancer.

Materials and Methods: Breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy were identified and analysed retrospectively. Collected data consisted of epidemiological characteristics, treatments, response to therapy, survival durations and the final states. Pathology blocks available before chemotherapy and obtained after operation were immunohistochemically stained with NF- κ B, survivin and Ki-67 paint and their expressions were evaluated.

Results: In this study, 52 patients were evaluated. The median age of the patients were found 48,6(26-84). Expression of NF- κ B were statistically significant for achieved both pathology non-responsive and a partial response patients ($p=0.0025$). NF- κ B decreased by %37,5 for non-responsible patients and increased by %1,9 for partial responsible patients. Pathological response ratios on mammarian tissue for patients who have a pathology at least were significantly higher than the cerbB-2 (+) patients who don't use trastuzumab ($p=0,03$). Pathological response ratios in lymphoid tissues were significantly decreased for cerbB-2 (+) patients ($p=0,037$). Pathological response ratios for lymphoid tissues were significantly increased for patients who have low survivin stain percent at first pathology ($p=0,009$). Response rate of pathological lymph nodes, in direct proportion to the number of cycles of neoadjuvant chemotherapy was higher ($p = 0.034$).

Discussion: NF- κ B expression decreased for non-responsible patients but NF- κ B increased for partial responsible patients. Also for the first time in the literature low survivin expression in lymph nodes was shown to be associated with increased response. In order to use these results in clinical practice, further prospective, controlled studies are needed.

Keywords: Neoadjuvant chemotherapy, breast cancer, nucleer factor kappa-B, survivin, ki-67 index

This thesis is supported by Necmettin Erbakan University Scientific Research Projects Coordination by the project number 121518025.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Meme Kanseri.....	2
2.1.1 Epidemiyoloji.....	2
2.1.2 Patoloji.....	2
2.1.3 Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.1.3.1 Ailede Meme Kanseri Öyküsü.....	4
2.1.3.2 Cinsiyet.....	5
2.1.3.3 Vücut Ağırlığı.....	5
2.1.3.4 Sosyo-ekonomik Seviyenin Yüksekliği.....	6
2.1.3.5 Yaş.....	6
2.1.3.6 Egzersiz.....	7
2.1.3.7 Diyet Alışkanlığı.....	7
2.1.3.8 Alkol.....	7
2.1.3.9 Sigara.....	8

2.1.3.10 Radyasyon.....	8
2.1.3.11 Karşı Meme.....	8
2.1.3.12 Oral Kontraseptif (OKS) ve Hormon Replasman Tedavisi (HRT).....	9
2.1.3.13 Menarş Yaşı.....	9
2.1.3.14 Menopoz.....	10
2.1.3.15 Doğum.....	10
2.1.3.16 Emzirme.....	11
2.1.4 Moleküler Sınıflama.....	11
2.1.5 Meme Kanseri Evrelemesi.....	12
2.1.6 Lokal İleri Meme Kanseri.....	14
2.1.6.1 Operabl Meme Kanseri NAKT.....	18
2.1.6.2 İnooperabl Meme Kanseri NAKT.....	20
2.1.6.3 İnflamatuvar Meme Kanseri NAKT.....	20
2.1.7 Meme Kanseri Prognostik Faktörleri.....	21
2.1.7.1 Aksiller Metastaz.....	21
2.1.7.2 Tümör Boyutu.....	21
2.1.7.3 Tümör Grade.....	22
2.1.7.4 Hastanın Yaşı.....	22
2.1.7.5 Etnik Özellikler.....	22
2.1.7.6 Tümör Yerleşim Yeri.....	23
2.1.7.7 Histolojik Tip.....	23
2.1.7.8 Elastozis.....	23

2.1.7.9 Stromal Reaksiyon.....	23
2.1.7.10 Tümör Kenarı.....	24
2.1.7.11 Nekroz.....	24
2.1.7.12 Lenfovasküler İnvazyon.....	24
2.1.7.13 Tümör Proliferasyon İndeksi.....	24
2.1.7.14 ER ve PR nün Prognostik Önemi.....	24
2.1.7.15 Tümör Anjiogenesis.....	25
2.1.7.16 Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR).....	25
2.1.7.17 HER-2.....	25
2.1.7.18 Transforming Growth Factor- β	26
2.1.7.19 BCL-2.....	26
2.1.7.20 Ps2.....	26
2.1.7.21 Katepsin D.....	26
2.1.7.22 NM 23 mutasyonu.....	27
2.1.7.23 E-kadherin, mikrodamar sayısı (anjyogenezis).....	27
2.2 Nükleer Faktör Kappa B(NF- κ B).....	27
2.3. Survivin.....	29
2.4. Ki-67.....	31
3. MATERYAL VE METOD.....	32
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	33
5. BULGULAR.....	34
6. TARTIŞMA.....	48
7. KAYNAKLAR.....	53

KISALTMALAR

AC	: Doksorubisin ve Siklofosfamid
ALB	: Aksiller Lenf Bezi
AP	: Doksorubisin ve Paklitaksel
BIR	: Baculovirus tekrarlayıcı dizisi
CAF	: Doksorubisin, Siklofosfamid ve fluorourasil
CAVP	: Doksorubisin, Siklofosfamid, vincristine ve prednisolone
CEF	: Siklofosfamid, Epirubisin ve fluorourasil
CMF	: Siklofosfamid, Metotreksat ve Fluorourasil
D	: Doksetaksel
ED	: Epirubisin ve Doksetaksel
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
ER	: Östrojen Reseptörü
HER2	: Human Epidermal Büyüme Reseptörü-2
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HS	: Hastalıksız Sağkalım
GS	: Genel Sağkalım
IAP	: Apoptozis inhibitörleri
IDC	: İnfiltratif Duktal Karsinom
IGF-1	: İnsülin Like Growth Faktör-1
ILC	: İnfiltratif Lobuler Karsinom
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
İMK	: İnflamatuar Meme Kanseri
KT	: Kemoterapi
kTY	: Klinik Tam Yanıt

LİMK :Lokal İleri Meme Kanseri
MDR :Multi Drug Rezistansı
MKC :Meme Koruyucu Cerrahi
NAKT :Neoadjuvan Kemoterapi
NF-κB : Nükleer Faktör Kappa B
OKS :Oral Kontraseptif
pTY : Patolojik Tam Yanıt
pPY : Patolojik Parsiyel Yanıt
RT :Radyoterapi
T : Taksanlar
ÜDK :Üst Dış Kadran
VEGF :Vasküler Endotelyal Growth Faktör
WHO :Dünya Sağlık Örgütü

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Meme Kanseri Sınıflaması	4
Tablo 2. Klinik Evrelere göre LİMK Sınıflaması	15
Tablo 3. Neoadjuvan Kemoterapi'nin Avantaj ve Dezavantajları	16
Tablo 4. NAKT'ye yanıtı belirlemede prediktif faktörler	18
Tablo-5. Demografik özellikler	35
Tablo-6. Meme ve Lenf nodunda patolojik yanıt durumu	36
Tablo-7. Her iki patolojisi olan hastalarda NF- κ B, Survivin ve Ki-67 ekspresyon Değişimi	39
Grafik-1. NF- κ B'nin KT sonrası yanıt olmayan ve parsiyel yanıt olan meme deki ekspresyon değişimi	39
Grafik-2. Survivinin KT sonrası yanıt olmayan ve parsiyel yanıt olan meme deki ekspresyon değişimi	40
Grafik-3. Ki-67 nin KT sonrası yanıt olmayan ve parsiyel yanıt olan meme deki ekspresyon değişimi	41
Grafik-4. NF- κ B'nin KT sonrası yanıt olmayan ve parsiyel yanıt olan Lenf nodun daki ekspresyon değişimi	42
Grafik-5. Survivinin KT sonrası yanıt olmayan ve parsiyel yanıt olan Lenf nodun daki ekspresyon değişimi	43
Grafik-6. Ki-67 nin KT sonrası yanıt olmayan ve parsiyel yanıt olan Lenf nodun daki ekspresyon değişimi	44
Grafik-7. Lenf nodu yanıtı ile survivin ekspresyonu ilişkisi	46

Grafik-8. Lenf nodu yanıtı ile verilen kür sayısı ilişkisi	47
Grafik-9. HER-2 ile lenf nodu yanıtı ilişkisi	48
Resim-1. Yaygın nükleer NF- κ B boyanması	37
Resim-2. Yaygın nükleer survivin boyanması	38
Resim-3. Yaygın nükleer Ki-67 boyanması	38

1. GİRİŞ

Meme kanseri dünya üzerinde kadınlarda görülen en sık kanser türüdür. Akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerden ikinci sırada sorumludur. Meme kanseri erken teşhis edildiğinde cerrahi, radyoterapi ve sistemik tedavi (kemoterapi veya hormonal) kullanılarak tedavi edilebilir. Lokal ileri evre meme kanseri (LİMK) olarak tariflenen durumda ise neoadjuvan kemoterapi (NAKT) kabul edilmiş ilk seçenektir. NAKT’de amaç, primer operabl meme kanserlerinde meme koruyucu cerrahi (MKC) şansını arttırmak, inoperabl ve inflamatuvar meme kanserlerinde (İMK) ise operabiliteyi sağlamak ve sağkalımı uzatabilmektir.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik tam cevap gelişen hastalarda daha uzun sağkalım olasılığı artmaktadır. Bu nedenle neoadjuvan tedavi alacak hastalardan hangilerinin patolojik tam cevap verebileceğini önceden belirlemeye yarayan testlerin geliştirilmesi oldukça güncel bir araştırma konusudur. Nükleer faktör Kappa B (NF-κB) bir transkripsiyon faktörüdür. NF-κB ekspresyonunun; kemoterapi yanıtı, kemoterapi rezistansı ve prognozla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Survivin antiapoptotik hücresel sistemin bir üyesidir. Survivin meme kanserinde prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda yapılan bir çalışmada survivin ekspresyonunun prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir. Ki-67 indeksi hücre proliferasyon belirtecidir. Literatürde Ki-67 indeksinin meme kanserinde prognoza etkisine göstermek için yapılmış çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda Ki-67 indeksinin kemoterapi sonrası düşmesi iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Başlangıç Ki-67 indeksi yüksek olanların kemoterapiye iyi yanıt verdikleri fakat kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir.

Bizde neoadjuvan kemoterapi almış olan meme kanserli hastalarımızda tedavi yanıtını önceden predikte etmemize yardımcı olacak testleri araştırmayı planladık. Bu çalışma neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalarda NF-κB, survivin ve Ki-67 indeksinin birlikte değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışma olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Kanseri

2.1.1 Epidemiyoloji

A.B.D de kadınlarda görülen en sık kanser meme kanseridir. Her yıl yaklaşık 210.000 yeni invaziv meme kanseri, yaklaşık olarak da 50.000 duktal karsinoma insutu vakası tanı almaktadır ve 41.000 insan meme kanseri nedeniyle kaybedilmektedir. Meme kanseri nedeniyle tedavi edilerek kür sağlanabilmesine rağmen kesin kür olma oranını değerlendirmek geç rekürrens nedeni ile güçleşmektedir. Relaps, düşük stage'li yani iyi prognozlu hastalarda primer tedaviden 30 yıl ya da daha fazla süre sonra görülmektedir. Yedi kadından birinde tüm yaşamı boyunca meme kanseri gelişmekte ve kadınlarda görülen kanserlerin %32 sini meme kanseri oluşturmaktadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %15'i meme kanseridir ve akciğer kanserinden sonra 2. sıradadır. Erkeklerde ise meme kanseri %1 sıklıkta görülmektedir ve kadınlarda görülen meme kanserine benzer özellikler gösterir. Meme kanserine bağlı insidans giderek artmaktadır ancak 1990 yıllarından beri mortalite oranları ise giderek azalmaktadır. Bu durum muhtemelen mamografi görüntülemelerinin geniş kullanımı, daha iyi yapılan cerrahi, radyoterapi ve sistemik adjuvan kemoterapi kullanımı gibi birçok faktöre bağlıdır. Tüm dünyada her yıl 1.000.000 dan fazla yeni meme kanseri vakası görüleceği tahmin edilmektedir. Meme kanserine bağlı insidans ve mortalite dramatik olarak ırklara göre farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde en az iken batı toplumlarında en yüksek insidans görülmektedir ve bu durum muhtemelen sosyodemografik, diyetel ve nutrisyonel faktörlerle ilişkilidir (Lee et al. 2008).

2.1.2 Patoloji

Meme kanserleri; morfolojik, klinik, patolojik, hormon reseptör durumu, tedaviye yanıtlarına göre farklı özellikleri olan, heterojen gruplara sahip tümörlerdir. Bu farklılıklar

altta yatan kanser hücresi popülasyonundaki farklılık, farklı onkogen aktivasyonu ve/veya tümör supresör gen fonksiyon kayıplarındaki değişik kombinasyonlara bağlı olabilir (Gusterson et al. 2005).

Meme tümörlerinde günümüzde Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği sınıflandırma kullanılmaktadır (Bocker 2002). İnvaziv meme kanseri klasik olarak iki grupta ifade edilir. İnfiltratif duktal karsinom (IDC) vakaların % 80'ini oluştururken infiltratif lobuler karsinom ise % 10 oranında görülür. Diğer histolojik subtipler daha az oranda görülürken invaziv olmayanlar ise ayrı grupta sınıflandırılır. (Tablo-1)

Diğer önemli histopatolojik bulgular ise, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu ve histolojik gradedir. Histolojik olarak tümör diferansiyasyonu Bloom Richardson sistemine göre değerlendirilerek 3 gruba ayrılmıştır (düşük, iyi diferansiye grade 1; orta, orta derecede diferansiye grade 2; yüksek, kötü diferansiye grade 3). En iyi prognoza sahip tümörler grade 1 tümörler olup; bazı geniş çalışmalarda 2 cm altında ve grade 1 tümörlerde nüks oranının sadece %2 olduğu belirtilmiştir (Lundin et al. 2001).

2.1.3 Etyoloji ve Risk Faktörleri:

Meme kanserinin tam olarak sebebi bilinmese de genetik ve çevresel pek çok faktör belirlenmiştir. Bu faktörler; ailede meme kanseri öyküsü olması, cinsiyet, vücut ağırlığı, sosyoekonomik düzey, yaş, egzersiz, diyet, alkol, sigara, radyasyon, karşı meme, oral kontraseptif (OKS) ve hormon replasman tedavisi (HRT), menarş, menapoz ve doğum gibi faktörlerdir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Meme Kanseri Sınıflandırması

İnvazif Olmayan Kanser Duktal Karsinoma in situ Lobüler Karsinoma in situ
İnvazif Kanser İnvazif duktal karsinom İnvazif lobuler karsinom Musinöz karsinom Meduller karsinom Papiller karsinom Tübüler karsinom Adenoid kistik karsinom Sekretuar (juvenil) karsinom Apokrin karsinom Metaplastik karsinom İnflamatuvar karsinom
Diğerleri Meme başının Paget's Hastalığı

2.1.3.1 Ailede Meme Kanseri Öyküsü

Meme kanseri vakalarının çoğu sporadik olmakla beraber yaklaşık % 10 meme kanseri vakasında genetik predispozisyon saptanmıştır (DNA tamir kontrolü ve hücre büyüme kontrolünde saptanan mutasyonlar gibi). Bunlar BRCA-1, BRCA-2, p53 tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar ile daha nadir olarak PTEN, CHEK 2, ATM genlerindeki mutasyonlardır (Casciato DA et al. 2009).

İnsan meme kanserlerinde en çok değişikliğe uğrayan p53'dür. Aslında bu gen siklin bağımlı kinazların inhibitörlerini aktive ederek hücre siklus progresyonunu inhibe eder.

Buna karşın mutant şekilleri meme kanserlerinin genelinde, özellikle geç evrede önemli roller üstlenmiştir (Kuzey 2007).

Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri varlığı riski 2 kat arttırmaktadır. Birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri varsa risk 4–6 kat artmıştır. Bu kişilerden biri 50 yaşından genç veya bilateral meme kanserine sahipse yaşam boyu risk %50'ye ulaştığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Garber et al. 2005). Birinci derece akrabasında meme kanseri 40-45 yaşından önce ortaya çıkan kadınlarda risk daha da artar. Meme kanserine ailesel yatkınlık, ilk olarak 1866'da Paul Broca tarafından kendi eşinin ailesinde dört nesil boyunca 24 kadının 10'unda meme kanserinin ortaya çıkması sonucu ileri sürülmüştür (Lynch et al. 1976).

2.1.3.2 Cinsiyet

Erkeklerde meme kanseri, kadınlara göre 146 kat daha az görülür ve oranı %1 den azdır (Topuz E et al. 2003).

2.1.3.3 Vücut Ağırlığı

Yapılan çok sayıda çalışma vücut ağırlığı arttıkça postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinin arttığını göstermiştir (Howe et al. 2006). Postmenopozal obezite, yağdan zengin diyet, sedanter yaşam, aşırı alkol kullanımı meme kanseri riskini arttıran çevresel faktörlerdir (Stenberg 1999). Obezite premenopozal kadınlarda irregüler ve anovulatuvar siklusa neden olarak koruyucu rol oynar. Postmenopozal kadınlarda ise obezitenin meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Bir çalışmada VKİ 31.1 kg/m² ve üzeri olan kadınlarda meme kanseri riskinin VKİ 22.6 ve daha düşük olan kadınlara göre 2.5 kat arttığı gösterilmiştir (Morimoto et al. 2002). Başka bir çalışmada ise VKİ 24 kg/m²' nin üstünde olan postmenopozal kadınlarda meme kanseri görülme riskinin daha fazla olduğu görülmüştür (Bocker 2002). Postmenopozal kadınlarda androjenlerin yağ dokuda östrojene

aromatizasyonu, seks hormon bağlayıcı globulindeki azalma, hiperinsülinemi ve artmış IGF-1 östrojene maruziyeti artırarak meme kanseri riskini arttırmaktadır (Hankinson et al. 1998; Devita V. et al. 2003). Düzenli egzersizin premenopozal ve postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini azalttığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir.

2.1.3.4 Sosyo-ekonomik Seviyenin Yüksekliği

Sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olan kadınlarda meme kanseri görülme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmektedir. Bu özelliğe sahip olan ailelerin kızları daha iyi beslendikleri için daha erken yaşta gelişmekte ve bunun sonucu olarak da daha erken yaşta adet görmeye başlamaktadır. Ayrıca bu çocuklar büyüdükları zaman eğitim ve iş nedeniyle daha ileri yaşta evlendikleri için ileri yaşta çocuk sahibi olmaları söz konusu olmaktadır (Wang et al. 1997).

2.1.3.5 Yaş

Yaş en önemli bağımsız risk faktörüdür. Meme kanseri menopoza öncesi dönemde nispeten azdır. Yaşla insidans artmaktadır. İnsidans eğrisi menopoza kadar her on yılda iki katı artarak dik bir şekilde yükselir, 50 yaşında plato yapar ve sonradan yine dik bir şekilde yükselir. Bu yaşla ilgili insidans eğrisinin şekli önemli ölçüde over aktivitesi ile etkilenmektedir (Henderson et al. 1988).

Bütün meme kanserli hastaların %75 'ine postmenopozal dönemde tanı konmaktadır. Meme kanseri gelişme riski 25 yaşında 1/19608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8'dir (Henderson et al. 1988).

2.1.3.6 Egzersiz

Düzenli yapılan egzersizin, haftada 3-4 saat, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini %30-40 azalttığı gösterilmiştir (Thune et al. 2001). Fiziksel aktivitenin menarşi geciktireceği ve dolayısı ile kısa süreli östrojen maruziyeti olacağı gözlenmiştir. Adolesan ve erişkin dönemde yapılan egzersizlerin meme kanseri riski üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, egzersizin 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri riskini azalttığı ve haftada 4 saat veya daha fazla egzersiz yapan kadınlarda kanser riskinin hiç egzersiz yapmayanlara göre %60 daha az olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda şişmanlığın özellikle 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda meme kanserine yakalanma riskini yükselttiği belirtilmektedir (Clavel-Chapelon et al. 2002). Artan risk yağ depolarındaki östrojen aromatzasyonuna bağlanmaktadır.

2.1.3.7 Diyet Alışkanlığı

Et kaynaklı yağ ve kafeinin şiddetli atipi ve insitu kanser riskini arttırdığı bildirilmektedir. Diyetin liften zengin olması ile de memede epitelyal proliferasyon arasında ters ilişki olduğu savunulmaktadır. Bunun mekanizması tam bilinmemekle beraber intestinal östrojen metabolizması ya da fitoöstrojenlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Hislop et al. 1990).

2.1.3.8 Alkol

Meme kanseri riski ve beslenme faktörlerinin ilişkisi araştırıldığında, en belirgin olarak ortaya konulmuş olan risk artırıcı faktör, alkoldür. Yapılan bir meta analizde günde 12 gr alkol tüketen kadınlarda meme kanseri riski 1.4, günde 24 gr alkol tüketenlerde ise 1.7 olarak bulunmuştur (Knekt et al. 1990). 30 yaşından önce alkol kullanmanın, meme

kanserine yakalanma riski bakımından, daha sonraki yaşlarda alkol kullanmaktan daha önemli olduğu ileri sürülmüştür (Herrinton et al. 1993).

2.1.3.9 Sigara

Sigara içmenin, meme kanseri riskini hem arttırdığı hem de azalttığı bildirilmiştir. Azalmanın nedeni olarak, sigara içenlerde, serumda ve idrarda östrojenlerin azalması ve menopoz yaşını erkene alması nedeniyle meme kanserine karşı koruyucu bir etkisi olabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan geniş olgu-kontrol ve prospektif çalışmalarda, meme kanseri riski ile sigara içimi arasında hiçbir ilişki gösterilememiştir (Bernstein et al. 1994). Riskin arttığını gösteren çalışmalar ise bunu sigara dumanındaki çeşitli karsinogenlerle ilişkili bulmuşlardır (Manjer et al. 2000).

2.1.3.10 Radyasyon

Meme dokusunun iyonize radyasyona maruz kalması meme kanseri riskini artırırken bu risk gelişmekte olan meme dokusunda özellikle 20 yaş öncesi dönemde en yüksek, postmenopozal kadınlarda ise en düşük düzeydedir (Ronckers et al. 2005). Yapılan bir çalışmada hodgkin lenfoma tanısı ile izlenip 15 yaşından önce göğüs duvarına radyoterapi tedavisi alan kadınlarda meme kanserinin en sık rastlanan solid tümör olduğu belirtilmiş ve göğüs duvarına radyoterapi tedavisi almış vakaların meme kanseri geliştirmesi yönünden yakın takip edilmesi gerektiğinden bahsedilmiştir (Bhatia et al. 2003).

2.1.3.11 Karşı Meme

Meme kanseri öyküsü olan kadınların ikinci kez meme kanseri gelişme riski artmıştır. Kontralateral memede kanser gelişme insidans hızı yılda % 0.7 - %1.8 arasında değişmektedir (Hankey et al. 1983; Banelli et al. 2010). İpsilateral memede rekürren meme kanseri gelişme riski ise 10 yılda yaklaşık %10 civarındadır (Cil et al. 2009). Proliferatif

atipisiz meme lezyonu nedeni ile takip edilen hastalarda risk 2 kat, proliferatif atipili meme lezyonu nedeni ile takip edilen hastalarda ise risk 4-5 kat artmıştır (Page et al. 1996).

2.1.3.12 Oral Kontraseptif ve Hormon Replasman Tedavisi

Postmenapozal dönemde ekzojen östrojen yerine koyma amacıyla kullanımıyla bu risk 10 yıl için 1.3 kat artmış olarak bulunmuştur. Genç kadınlarda OKS kullanımıyla 10 yılda meme kanseri gelişimi %36 artmaktadır (Pike et al. 1993). Dışarıdan verilen östrojenler ile meme kanseri oluşumu arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif bir çalışmada, östrojen kullanan tüm grupta, kontrol grubuna göre meme kanseri sıklığında artış saptanmış, 10 yıldan fazla kullanımın riski daha da arttırdığı görülmüştür (Hoover et al. 1976; Cuzick 2003). Başka bir çalışmada OKS'lerin meme kanseri gelişme riskini düşük oranda (1.24 kat) artırdığı belirtilmektedir. OKS kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalkmaktadır (1996). Menopoz sonrası HRT meme kanseri riskini arttırmaktadır. Bu risk östrojen ve progesteronun birlikte kullanımı ile daha da artmaktadır. Bu risk bu ilaçların bırakılmasıyla azalmakta ama küçükte olsa risk devam etmektedir (1997).

2.1.3.13 Menarş Yaşı:

Menarş yaşının 12 'nin altında olması meme kanseri riskini arttırmaktadır. Genel olarak menarşın her bir yıl gecikmesi ile meme kanseri riskinin % 20 azaldığı kabul edilmektedir. Fakat meme kanseri riski yönünden mensturasyon başlama yaşı yanında ilk düzenli mensturasyon yaşı da önemlidir. Menarşı takiben düzenli mensturasyonların 1 yıl içinde başlaması, düzenli mensturasyonları 1 yıldan geç başlayanlara göre riski iki katına çıkarmaktadır. Menarşı erken başlayan (12 yaş ve öncesi) ve kısa sürede düzenli menstürel dönemlere geçen kişilerde kanser riskinin, menarşı geç başlayan (13 yaş veya üzerinde) ve uzun süre düzensiz menstürel dönemleri olan kişilere göre 4 kat fazla olduğu kabul edilmektedir (Henderson et al. 1981; Pike et al. 1981; Topuz E. et al. 2003).

2.1.3.14 Menopoz

Geç yaşta menopoza giren kadınlar; erken yaşta menopoza giren kadınlara göre meme kanseri açısından artmış riske sahiptirler. Menopoz süresindeki her 1 yıllık gecikme için %3 'lük risk artış söz konusudur (1997). Menopoza 45 yaşından önce giren kadınlarda meme kanseri riski, 55 yaşından sonra menopoza giren kadınların yarısı kadardır (Trichopoulos D et al. 1972). Aktif menstrasyon dönemi 40 yıl veya daha fazla süren kadınlarda risk aynı dönemi 30 yıl veya daha az olan kadınların iki katıdır (Brinton et al. 1983). Bilateral oofektomi veya pelvis bölgesi ışınlanması ile yapay menopoz oluşturulması da meme kanseri riskini azaltmaktadır. Postmenopozal kadınlarda androjenlerin yağ dokuda östrojene aromatisasyonu, seks hormon bağlayıcı globulindeki azalma, hiperinsulinemi ve artmış IGF-1 östrojene maruziyeti arttırarak meme kanseri riskini arttırmaktadır (Feinleib 1968).

2.1.3.15 Doğum

Kadınların ilk çocuğunu doğurma yaşı meme kanserine yakalanma açısından önemlidir. İlk çocuğunu 30 yaşından sonra doğuran kadınlarda meme kanseri görülme oranı, 20 yaşından önce doğuranlara göre 2-5 kat daha fazladır. Hiç çocuk doğurmayan kadınlarda ise risk daha da yükselmektedir (Campbell 2002). Evlenmemiş veya hiç doğum yapmamış kadınlarda kanser riskinin, doğum yapmış kadınlara göre 1,4 kat daha fazla olduğunu belirtmiştir (MacMahon et al. 1970). Doğum sayısının artmasının meme kanseri riski üzerindeki etkisini araştırmak için 14 421 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, doğum sayısı arttıkça meme kanseri riskinin azaldığı ve en düşük riskin 6 veya daha fazla doğum yapmış kadınlarda saptandığı belirtilmiştir (Mellemaard et al. 1990).

2.1.3.16 Emzirme

İlk gebeliğin, yıllarca prolaktin düzeyinin düşük kalmasını sağladığı; doğum yapmış kadınlarda prolaktin düzeyinin, doğum yapmamış kadınlara göre daha düşük değerde olduğu ve düşük prolaktin düzeyinin de koruyucu bir etki meydana getirdiği belirtilmekte; bunun sonucu olarak da erken yaşta ilk doğumun koruyucu etkisi kısmen açıklanmaktadır .

2.1.4 Moleküler sınıflama

Mikroarray analizi gen ekspresyon profillerine göre farklı meme kanseri alt tipleri olduğunu göstermiştir. ER pozitif tümörler arasında iki major alt tip olan Luminal Tip A ve Luminal Tip B vardır ve biyolojik olarak Luminal Tip A meme kanseri Luminal Tip B ye göre ER- gen ekspresyonu daha yüksek, proliferatif gen ekspresyonu daha düşüktür. ER negatif tümörler arasında ise HER-2 neu pozitif olan HER-2 eksprese eden tip ve ER PR ve HER2-neu ekspresyonu düşük olan bazal benzeri tiptir.

1-Luminal Tip

Luminal A (ER+ ve/veya PR+, HER2-)

Luminal B (ER+ ve/veya PR+,HER2+)

2-HER2+(ER- PR- HER2+)

3-Basal-like/bazal/bazaloid (ER-PR-HER2-)

4- Normal meme benzeri

HER-2 ve bazal benzeri tümörler Luminal Tip A ya göre grade 3 tümörlerdir; hastalıksız ve genel sağ kalım daha kötü olup Luminal Tip A en iyi prognozla ilişkili tiptir (Nguyen et al. 2008).

2.1.5 Meme Kanseri Evrelemesi

Günümüzde meme kanseri evrelemesinde TNM sistemi (Primer tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, metastaz varlığı) kullanılmaktadır.

TX: Primer tümör saptanamamaktadır

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma in situ

T1: Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az

T1mic: En büyük boyutu 0.1 cm veya daha az olan mikroinvazyon

T1a: En büyük boyutu 0.1 cm'den büyük olan ancak 0.5 cm'yi geçmeyen tümör

T1b: En büyük boyutu 0.5 cm'den büyük olan ancak 1 cm'yi geçmeyen tümör

T1c: En büyük boyutu 1 cm'den büyük olan ancak 2 cm'yi geçmeyen tümör

T2: En büyük boyutu 2 cm'den büyük olan ancak 5 cm'yi geçmeyen tümör

T3: En büyük boyutu 5 cm'den büyük olan tümör

T4: Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım

T4a: Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı

T4b: Meme cildinde ödem veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri

T4c: T4a ve T4b birlikte

T4d: İnflamatuar karsinom

Bölgesel Lenf Nodülleri (N) Klinik sınıflandırma:

NX: Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral lenf nodlarına metastaz (fikse değil)

N2: Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz

N2a: Fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz

N2b: Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz

N3: Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nodları metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodları metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiler ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nodlarında metastaz

N3b: İpsilateral internal mammaryal lenf nodlarında veya aksiller lenf nodlarında metastaz

N3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

Uzak metastaz (M):

MX: Uzak metastaz bulunamıyor

M0: Uzak metastaz yok

MI: Uzak metastaz var

Evreleme: NCCN 2011 e göre

Evre 0 Tis N0 M0

Evre 1 T1 N0 M0

Evre 2A T0 N1 M0

T1 N1 M0

T2 N0 M0

Evre 2B T2 N1 M0

T3 N0 M0

Evre 3A T0 N2 M0

T1 N2 M0

T2 N2 M0

T3 N1 M0

T3 N2 M0

Evre 3B T4 N0 M0

T4 N1 M0

T4 N2 M0

Evre 3C Herhangi bir T N3 M0

Evre 4 Herhangi bir T veya N M1

2.1.6 Lokal İleri Meme Kanseri

Lokal İleri Meme Kanseri (LİMİK) tanımı asıl olarak evre III meme kanserlerini ifade eder. Heterojen bir hastalık grubu olup bu grup içinde yavaş seyirli tümörler olabildiği gibi biyolojik olarak agresif tümörler de bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde LİMİK tüm yeni meme kanserlerinin %5-20'si iken, gelişmemiş toplumlarda bu oran %73'lere (Nijerya) kadar çıkabilmektedir. Bu farklılıkta, toplumun eğitim düzeyi, iletişim araçlarının etkinliği, ülkede tarama programlarının bulunup bulunmaması rol oynamaktadır (Silva et al. 2005, Burstein et al. 2008).

Klinik olarak aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı LİMİK tanımı içinde yer almaktadır (Silva et al. 2005, Edge et al. 2010):

- Tümör boyutunun >5 cm olması (T3) ve aynı tarafta aksillada mobil lenf bezlerinin ele gelmesi
- Tümörün boyutu ne olursa olsun göğüs duvarına invazyon (yalnız pektoral kas tutulumu olmayan) olması ve/veya cilt tutulumu (aynı taraf memede ülserasyon ve/veya satellit noduller veya inflamatuvar meme kanseri kriterlerine uymayan ödem) (T4a ve T4b)
- Aynı taraf aksillada birbirlerine veya çevre dokulara yapışık aksiler lenf bezlerinin bulunması (N2a)
- Aynı taraf internal mamari lenf nodlarında aksiller tutulum olmaksızın metastaz (N2b)

- Aynı tarafta aksilla ve internal mamari lenf nodlarına metastaz (N3b)
- Aynı taraf infra veya supraklavikuler lenf bezi metastazı (N3a ve N3c)
- İnflamatuvar meme kanseri (İMK): Meme derisinin >1/3'unu tutan ödem, eritem, portakal kabuğu görünümü (T4d)
- Klinik olarak lenf bezlerinin değerlendirilmesi, fizik muayene ve lenfosintigrafi hariç görüntüleme yöntemleri ile mümkündür (Edge et al. 2010). Şüpheli lenf bezlerinden ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve sitolojik inceleme yapılabilir. Eksizyonel biyopsi olmaksızın lenf bezlerindeki metastatik hastalığın İİAB ile saptanması (f) ile gösterilir: cN2 (f) gibi (Edge et al. 2010).

Tablo 2. Klinik Evrelere göre LİMK Sınıflaması

• Primer Operabl	
– Evre II B	T3 N0 M0
– Evre III A	T3 N1 M0
– Memeye göre primer tümör büyüklüğünün fazla olması	
• İnoperabl	
– Evre III A	T0-3 N2 M0
– Evre III B	T4 N0-2 M0
– Evre III C	T1-4 N3 M0
– İnflamatuvar meme kanseri	T4d

Klinik evre olarak ele alındığında ise IIIA, IIIB ve evre IIIC hastalığı içine almaktadır. İMK'de (T4d) LİMK içine alınmaktadır. Son yıllarda operabl, ancak memeye oranla tümör boyutu büyük olan ve mastektomi gerektiren çoğu evre II meme kanseri ve evre IIB meme kanseri de LİMK grubu içine alınmaktadır (Silva et al. 2005, Burstein et al. 2008, Briest S 2011). Evre IIB ve evre T3N1M0-IIIA hastalar operabl LİMK; evre T0-3N2M0-IIIA ve evre IIIB ve evre IIIC hastalar inoperabl LİMK olarak sınıflandırılmaktadır. Klinik evrelemeye göre hasta alt grupları Tablo 2'de özetlenmiştir. Operabl LİMK'de asıl amaç meme koruyucu cerrahi (MKC) şansını sağlayabilmek, inoperabl meme kanserinde ise operabilitiyi sağlayabilmektir. Operabl LİMK'lerde önce cerrahi, takiben adjuvan kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) yapılabilirse de günümüzde hem operabl hem de inoperabl LİMK'lerde neoadjuvan KT (NAKT) (indüksiyon KT'si, primer KT, preoperatif KT) standart uygulama haline gelmiştir: NAKT lokorejyonel tedavi öncesi yapılan

sistemik tedavi anlamına gelmektedir.

Avantajları (Silva et al. 2005, Burstein et al. 2008, Briest S et al. 2011);

1. İnoperabl tümörün operabl hale gelmesi
2. Sistemik hastalığın erken kontrolüyle mikrometastazların eliminasyonu
3. Tümörün tedaviye yanıtını izlemeye imkan verdiği için in vivo duyarlılık testi yerine geçmesi
4. Tümörün vasküler yapısı bozulmadan tedavi uygulanabilmesi
5. Prediktif markırları belirleyebilmek
6. MKC' ye olanak sağlamak
7. Sağkalımı uzatabilmek olarak sıralanabilir.

Dezavantajları ise MKC sonrası lokal nüks riskinin artması, prognostik bilgilerin kaybedilmesi, fazla tedavi, primer tümör yanıtıyla sistemik mikrometastazların yanıtının farklı olması, primer tümörün biyolojik özelliklerinde değişme ve lokal tedavinin gecikmesi olarak sıralanabilir (Silva et al. 2005, Briest S et al. 2011). Tablo 3'de NAKT'nin avantajları ve dezavantajları özetlenmiştir.

Tablo 3. Neoadjuvan Kemoterapi'nin Avantaj ve Dezavantajları

Avantajları	Dezavantajları
Daha az ilaç direnci	İlaç direnci gelişebilir
İlaç duyarlılığının in vivo testi	MKC sonrası lokal nüks riskinde artma
Etkisiz tedavi kullanımını engellemesi	Prognozla patoloji korelasyonunun bozulması
Kozmetik sonuçlar	Primer tümörün biyolojik özelliklerinde değişme
Tümör vaskülaritesini etkilenmemiş olması	Fazla tedavi
MKC şansının artması	Büyük rezidüde ne yapılacağına bilinmemesi
Hastaliksız sağkalımda uzama	Lokal tedavinin gecikmesi (%3-7)
Genel sağkalımda uzama ?	Primer tümör yanıtıyla sistemik hastalık yanıtının farklı olması

İMİK, LİMİK içinde farklı bir grup olarak ele alınmaktadır. Memenin 1/3 veya daha fazlasını kaplayan tipik deri değişiklikleri ve hızlı klinik seyirle karakterizedir. Meme derisi lenfatikleri içersinde invaziv tümör varlığı tanıyı desteklemekle beraber, tipik klinik bulgular yoksa tek başına inflamatuvar kanser tanısı koymak için yeterli değildir (Edge et al. 2010). Memede belirgin bir kitle yoktur. Tüm meme kanserlerinin %1-6'sını oluşturur. Noninflamatuvar meme kanserlerine göre daha genç yaşta görülmektedir.

Neoadjuvan Kemoterapi (NAKT) LİMİK'de, multidisipliner tedavi yaklaşımlarıyla, özellikle tedaviye KT'nin eklenmesiyle anlamlı bir sağkalım avantajı sağlanmıştır. Yalnız lokal tedavilerle 5 yıllık sağkalım %29-36 iken KT eklenmesiyle bu oran %63'lere çıkmıştır (Barni et al. 2006, Kaufmann et al. 2006).

LİMİK'de, sistemik tedavinin başarısını belirleyen prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bunlar;

- Başlangıçtaki hastalık evresi
- Primer tümörde KT ile % 50'den fazla küçülme
- Tümör grade'i
- Genç yaş
- Klinik olarak negatif aksilla
- Primer tümör ve aksiller lenf bezlerindeki patolojik yanıt olarak sıralanabilir.

Günümüzde tedavi başarısını belirleyen en önemli prognostik faktör patolojik tam yanıt (pTY) olarak kabul edilmektedir. pTY'nin tanımı değişik kaynaklarda değişik olarak yapılmaktadır (Kaufmann et al. 2006, Chavez-MacGregor M et al. 2010); NAKT sonrası meme ve /veya aksiler lenf bezi (ALB) tümör kalmaması olarak tanımlanmaktadır. En iyi sağkalım, NAKT sonrası meme ve ALB'de tümör negatif olan hastalarda görülmektedir.

LİMİK'de NAKT'ye yanıtı predikte eden faktörler tanımlanmıştır. Tablo 4'te, prediktif faktörler özetlenmiştir (Briest S et al. 2011, Kaufmann et al. 2006). Küçük tümörlerde, yüksek proliferasyon indeksi olan tümörlerde, ilaç direnç parametreleri (Multiple Drug Resistance:MDR) düşük olan tümörlerde, NAKT'ye erken yanıt veren tümörlerde, invazif duktal karsinomda, hormon reseptör(HR) negatif olan tümörlerde,

premenopozal hastalarda, yüksek apoptotik indeksi olan tümörlerde NAKT'ye yanıt daha iyi olurken HER-2 durumuna göre yanıt değişkenlik göstermektedir. Son yıllarda tek parametreler yerine biyolojik markır setleri kullanılarak NAKT'ye yanıtı belirleyebilme çalışmaları yapılmaktadır (Chavez-MacGregor M et al. 2010).

Tablo 4. NAKT'ye yanıtı belirlemede prediktif faktörler

Prediktik faktör	İyi yanıt	Kötü yanıt
Primer tümör büyüklüğü	Küçük	Büyük
Tümör grade'i	Yüksek	Düşük
Ki-67 proliferasyon indeksi	Yüksek	Düşük
S faz fraksiyonu	Yüksek	Düşük
MDR fenotipi	Düşük	Yüksek
Apoptotik indeks	Yüksek	Düşük
Tümör tipi	İnvaziv duktal	İnvaziv lobüler
Menopoz durumu	Premenopozal	Postmenopozal
NAKT'ye yanıt	Erken	Geç
ER(Östrojen reseptörü)	Negatif	Pozitif

2.1.6.1 Operabl meme kanserinde NAKT

Operabl LİMİK'de NAKT, başvurusunda operasyona uygun olan, ancak MKC isteyen T3N0M0 ve T3N1M0 hastalar veya memeye göre kitlesi büyük olan hastalar için operasyon öncesi uygulanacak KT olarak tanımlanabilir. Bir çok tedavi kılavuzu başlangıç tedavisi olarak antrasiklin içeren KT rejimlerini önermektedir (Breast Cancer In 2011, Shenkier T et al. 2004, Schwartz GF et al. 2004). Adjuvan tedavide olduğu gibi neoadjuvan tedavi olarak ta bir çok çalışmada doksorubisin ve siklofosfamid (AC)'i en sık olarak fluorourasil ile kombine şekilde (CAF veya FAC), Avrupa ve Kanada çalışmaları ise antrasiklin olarak epirubisinli rejimleri (CEF veya FEC) kullanmaktadırlar (Karlsson YA et al. 1998, Therasse P et al. 2003). Diğer etkin antrasiklin temelli rejimler ise

doksorubisin ardından CMF(Siklofosfamid-Metotreksat-Fluorourasil) ve yoğun çoklu ilaç rejimleridir (Armstrong DK et al. 1993, Somlo G et al. 2003). Adjuvan olarak uygulanan KT rejimlerinin hemen hepsi neoadjuvan olarak da uygulanabilirler.

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18 çalışmasının (preoperatif 4 kur AC sonrası cerrahi veya cerrahi sonrası 4 kur adjuvan AC) sonuçları preoperatif KT ile meme koruyucu cerrahi oranlarının %12 daha fazla olduğunu göstermiştir (Fisher B et al. 1998). Ancak evre II hastalarda preoperatif KT'nin postoperatif adjuvan KT'ye göre sağkalım farkı yarattığı gösterilememiştir. Bu çalışmanın sonucunda pTY'nin çok önemli bir prognostik parametre olduğu belirlenmiştir ve primer KT alan 683 hastanın %9'unda pTY elde edilmiştir. Klinik TY'li hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım (HS) ve genel sağkalım (GS) %56 ve %64 iken, pTY'li hastalarda bu oranlar %87 ve %89 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın 16 yıllık uzun dönem sonuçları yayınlanmıştır (Rastogi P et al 2008). On yıllık HS ve GS oranları pTY görülen ve görülmeyen hastalarda HS için sırasıyla %75-%52 ve GS için %86-%66 olup aradaki fark çok anlamlıdır ($p<0.0001$).

Taksanların adjuvan tedavide yararlı olduklarının görülmesinden sonra özellikle nod pozitif hastalarda kullanılmaları artmıştır. Bu kullanım 4 siklus antrasiklin içeren rejimi takiben 4 siklus tek ajan taksan (T: paklitaksel veya dosetaksel) şeklinde olabilir veya FAC yerine TAC, AC yerine doksorubisin+paklitaksel(AP) veya EC yerine epirubisin+dosetaksel(ED) gibi antrasiklin temelli rejimin bir parçası şeklinde olabilir (Smith IC et al. 2002- Dieras V et al. 2004). Taksanların neoadjuvan tedavi rejimlerindeki etkinliği TAX-301 (Aberdeen) çalışmasının son raporlarında sunulmuş olup, bu çalışmada 162 hastaya baştan 4 siklus CAVP (AC + vincristine ve prednisolone) rejimi verilmiş ve takiben yanıt veren hastalar 2 kola randomize edilmişlerdir: Birinci kol 4 siklus daha aynı rejime devam ederken diğer kola 4 siklus dosetaksel(D) uygulanmıştır (Smith IC et al. 2002, Heys SD et.al 2005). Yanıt vermeyen hastaların tümüne D uygulanmıştır. Ardışık D alan grupta pTY oranı daha fazla olup (%34 ve %16) CAVP ile klinik tam yanıt(kTY) ulaşamayan %55 oranındaki hasta ardından aldıkları 4 siklus D ile kTY'ye ulaşmışlardır. Bu çalışmanın son raporlarında da 5 yıllık sağkalım açısından ardışık 4 siklus D alan grubun daha avantajlı olduğu görülmektedir (%97 vs %78; $p=0.04$) (Heys SD et.al 2005).

2.1.6.2 İnooperabl Meme Kanserinde NAKT

İnooperabl meme kanseri 2010 TNM sınıflamasına göre T4 (a,b,c) ve/veya N2-N3 tümörleri kapsar (Edge et al. 2010).

Elimizde sadece inoperabl meme kanserlerine yönelik veriler olmamasına rağmen operabl neoadjuvan çalışma sonuçları pTY alınan hastalarda sağkalımın uzun olduğunu göstermiştir (Fisher B et al. 1998, Smith IC et al. 2002, Bear HD et al. 2006). Bu nedenle inoperabl hastalarda da pTY oranlarını arttırmada etkisi kanıtlanmış KT kombinasyonları kullanılmalıdır. Sistemik KT antrasiklin ve taksan içermelidir. Antrasiklinlere taksan eklenmesinin pTY'yi arttırdığı randomize çalışmalarda gösterilmiştir (Smith IC et al. 2002, Bear HD et al. 2006, Mazouni C et al. 2007, Von Minckwitz G et al. 2007). NSABP B-27 çalışmasında AC kombinasyonuna D eklenmesi klinik tam yanıt oranlarını %40'tan %65'e; pTY oranını %13'ten %26'ya; negatif aksilla oranını %51.5'ten %59'a çıkarmıştır (Bear HD et al. 2006). Bu çalışmanın 8 yıllık uzun takip sonuçlarında da tam yanıt alınan hastalardaki HS ve GS avantajı devam etmektedir ve 5 yıllık HS ve GS oranları pTY görülen ve görülmeyen hastalarda sırasıyla HS için %85 ve %67 ; GS için %93 ve %80 olup aradaki fark çok anlamlıdır ($p<0.0001$)(Rastogi P et al. 2008).

2.1.6.3 İnflamatuvar Meme Kanserinde NAKT

IMK evre IIIb olarak sınıflandırılır. Diğer inoperabl evre III meme kanserleri gibi tedavi edilir. Kombine tedavi yöntemleri öncesi yalnız radikal mastektomi ile 5 yıllık sağkalım $< \%5$ ve ortanca yaşam süresi 12-32 ay iken, neoadjuvan ve adjuvan KT, cerrahi ve RT HR (+) ise hormonal tedavi kombinasyonlarıyla 10 yıllık hastaliksız sağkalım %35'lere yükselmiştir (Barsky SH et al. 2009, Cristofanilli M et al. 2003).

IMK, sıklıkla memeyi diffüz olarak tutan bir hastalık olduğu için MKC düşünülmez, önerilmez. İlk tanıdan sonra hemen mastektomi önerilmez; NAKT sonrası mastektomi uygulanır.

Sonuç olarak neoadjuvan CMF benzeri rejimlerle elde edilen pTY oranı <%10 ve uzun süreli sağkalım %10-20 iken antrasiklin içeren rejimlerle sırasıyla %10-30 ve %20-40'a; antrasiklin ve taksan içeren rejimlerle de sırasıyla %30-40 ve %40-60'a yükselmiştir

2.1.7 Meme Kanseri Prognostik Faktörleri

2.1.7.1 Aksiller Metastaz

Sistemik hastalık olarak kabul edildiğinde meme kanserinde aksiller lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktördür (Henderson et al. 1998). Aksiler tutulumu olmayan hastalarda 10 yılda nüks oranı %20 iken, 4 veya daha fazla nod tutulumu olanlarda nüks %71, 13 veya daha fazla sayıda nod tutulumu ise nüksü %87'e çıkarmaktadır (Bath A et al. 1997).

Aksilla tutulumu olmayan hastalarda 10 yıllık sağkalım %65-83 iken, bu oran 1-3 pozitif lenf nodu varlığında %38-54 'e, 4 pozitif lenf nodu varlığında ise %13-26 'lara düşmektedir (Martin D Abelof et al. 2004).

2.1.7.2 Tümör Boyutu

Tümör büyüklüğü, primer cerrahiden sonraki yıllarda tümör nüksünde ve tümöre bağlı ölümden değişmez prognostik faktördür (Engin 2005). Yaklaşık 13.000 lenf nodu negatif meme kanserinin incelendiği bir çalışmada, hastaların %8 inde tümör boyutu 1 cm'in altında olup 5 yıllık sağ kalım %99 iken, %64 'ünde tümör boyutu 1-3 cm boyutunda olup 5 yıllık sağ kalım %91, geri kalan %28 hastada ise tümör boyutu 3 cm nin üzerinde olup 5 yıllık sağ kalım %85 olarak saptanmıştır (McGuire et al. 1992).

2.1.7.3 Tümör Grade

AJCC nin tümör gradelemesi için önerisi The Nottingham kombine histolojik gradeleme sisteminin kullanılmasıdır. Burada göz önünde tutulan faktörler; tübül formasyonu, nükleer polimorfizm ve mitoz sayısıdır. Tümöre 1-3 arasında grade verilir. Grade 1 tümörünün prognozunun grade 2-3 'e göre çok daha iyi olduğu gösterilmiştir. Grade arttıkça diferansiyasyon derecesi azalır (Elston et al. 1991). Medüller karsinom gradelenmez ama onun dışındaki tüm tümörler gradelenmelidir (Kayınhan 2005).

2.1.7.4 Hastanın Yaşı

1400 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve 35 yaşın altındaki hastalarda daha yaşlılara göre gerek lokal nüks oranı gerekse uzak metastaz oranı daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada genç hastalarda tümörün yüksek grade, lenfatik invazyon, nekroz gibi diğer kötü prognostik faktörlerle birlikte olduğu saptanmıştır (Nixon et al. 1994). Yapılan bir çalışmada 35 yaş altı hastalarda meme kanserinin kötü prognoz gösterdiği; ayrıca bu hastalarda daha sık nodal tutulum, artmış tümör boyutu ve daha sık steroid hormon negatifliği, genç hastalarda S faz fraksiyonunun arttığı ve p53 mutasyonlarının daha sık olduğu gözlemlenmiştir (Albain et al. 1994).

2.1.7.5 Etnik Özellikler

Meme kanseri prognozu siyah ırkta ve Hispaniklerde, beyaz ırka göre daha kötü prognoza sahiptir. Yapılan bir çalışmada; siyah ırka ve Hispaniklere göre beyaz ırka sahip kadınlarda var olan tümörlerin daha küçük boyutta olduğu, daha ileri yaşta ortaya çıktığı, lenf nodu tutulumunun daha az olduğu, hormon reseptör pozitifliğinin daha yüksek olduğu ve bu nedenlerle siyah ırkta daha kötü seyirli olduğunu göstermişlerdir (Elledge et al. 1994).

2.1.7.6 Tümör Yerleşim Yeri

Tümör yerleşimine göre kıyaslandığında iç kadran yerleşimli tümörlerin daha küçük olduğu ve anlamlı olarak daha az lenf nodu tutulumu gösterdiği bulunmuştur. ÜDK tümör yerleşimi olanların diğer olgulardan daha iyi prognoza sahip oldukları, sağ kalımın %15-20 daha iyi olduğu bulunmuştur (Kayıhan Engin 2005).

2.1.7.7 Histolojik Tip

İDC ve İLC arasında belirgin prognostik fark yoktur. Ancak invaziv duktal karsinomun morfolojik varyantlarından tubüler, kripriform, medüller, müsinöz, papiller, adenoid kistik karsinom ve juvenile (sekretuar) karsinomun prognozu daha iyidir. Lobuler karsinomun bir tipi olan taşlı yüzük hücreli ve inflamatuvar karsinomun prognozu kötüdür. Skuamöz ve metaplazik karsinom da duktal karsinomdan daha agresif seyreder (Ünal G et al. 2001).

2.1.7.8 Elastozis

Düşük derecede elastozis gösteren meme karsinomları, yoğun elastozis gösteren tümörlere oranla endokrin tedaviye daha az yanıt verirler. Ancak elastozisin sağ kalım ile ilişkisi bulunamamıştır (Ünal G et al. 2001).

2.1.7.9 Stromal Reaksiyon

Medüller karsinom dışındaki meme karsinomlarında, periferik iltihabi reaksiyonun olmadığı durumlarda lenf nodu metastazının daha az olduğu görülmüştür. Dolayısı ile prognoz daha iyidir. İnvaziv meme karsinomunda stromada vasküler proliferasyonun olması diğer parametrelerle birlikte prognoz üzerine etkili bir gelişimdir (Ünal G et al. 2001).

2.1.7.10 Tümör Kenarı

Tümör itici tarzda gelişim gösteriyorsa prognoz daha iyi, infiltratif tarzda gelişim gösteriyorsa prognoz daha kötüdür. İyi sınırlanmış neoplazmlarda da prognoz iyidir (Ünal G et al. 2001).

2.1.7.11 Nekroz

Meme karsinomunda artmış nekroz lenf nodu metastazı dolayısı ile de kötü prognoz ile ilişkilidir ve histolojik olarak grade yüksek olan tümörlerde nekroz bulunur (Ünal G et al. 2001).

2.1.7.12 Lenfovasküler İnvazyon

Lokal rekürrens ve uzak metastaz için değerli bir prediktif faktördür. Obo ve ark. lenfovasküler tutulumun, lenf nodüllerinin durumunu önceden belirlemek için tümör büyüklüğü, tümör konturları, histolojik grade ve histolojik tipten daha güçlü bir belirleyici olduğunu saptamışlardır (Kayınhan E. 2005).

2.1.7.13 Tümör Proliferasyon İndeksi

Yüksek proliferasyon indeksi; yüksek grade, genç yaş, hormon reseptör negatifliği ve HER2 pozitifliği ile korelasyon göstermektedir. Yüksek proliferasyon indeksine sahip tümörlerde prognoz daha kötüdür (Devita V et al. Lippincott Williams & Wilkins (LWW) Cancer of The Breast).

2.1.7.14 ER ve PR nün Prognostik Önemi

ER ve PR, meme kanserinde bağımsız prognostik faktördür. ER ve PR pozitifliği hormonal tedaviye yanıt imkanı ve daha iyi yanıtı gösterir. Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65 'i, meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55 'i ER pozitifdir. Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45-60 'ı PR pozitifdir. ER ve PR pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha fazladır. ER pozitif tümörlerde hormon sağlıtımına %55-60, ER negatif tümörlerde ise %8 yanıt alınmaktadır.

Hem ER pozitif hem de PR pozitif tümörlerde hormonal sağıltıma yanıt % 75-80 'e ulaşmaktadır. PR negatif kötü prognostik faktördür. ER negatif, PR pozitif tümörlerin yaklaşık %46'sı hormonal sağıltıma yanıt verir (Ünal G et al. 2001).

2.1.7.15 Tümör Anjiogenesis

Bazı meme karsinomlarında büyüme ve metastaz riski tümöre bitişik yeni vasküler yapıların oluşuma bağlıdır. Birkaç yayında tümör mikrodamarlarının yoğunluğu ve metastaz riski arasında paralellik olduğu gösterilmiştir (Kayınhan E. 2005).

2.1.7.16 Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR)

Hücre membran reseptörü olan EGFR ailesi; EGFR, HER2, HER3 ve HER4'den oluşur. EGFR, tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Bu aileye ait üyeler transfosforilasyon sonucu bir seri etkileşimler ile heterodimerler oluşturabilirler ve farklı protein ailelerinin aktivasyonunu düzenlerler (Klijn JGM et al. 1992). Çalışmaların bir çoğunda EGFR ile ER ekspresyonu ve relapsız sağ kalım arasında negatif bir ilişki olduğu bulunmuştur. 459 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada EGFR ekspresyonu ile hem hastalısız dönem hemde yaşam süresi arasında oldukça yakın bir bağlantı olduğu tespit edilmiştir. EGFR ekspresyonunun özellikle invazif lobular karsinomlu hastalarda daha önemli olduğu, EGFR ekspresyon seviyesi yüksek olan bu hastalarda diğer meme kanser alt tiplerine göre sağ kalımın çok kısa olduğu bildirilmiştir ve bu tip için önemli bir prognostik belirteç olabileceği vurgulanmıştır (Sainsbury JR et al. 1988).

2.1.7.17 HER-2

HER-2/Neu, diğer adı ile cerbB-2 veya p185 olarak isimlendirilen bu onkogen 17. kromozomda q12 ye yerleşmiştir ve protein ürünü hücre bölünmesi ve farklılaşmasına katılır. Ancak gen amplifikasyonu ve aşırı ekspresyon nedeniyle kanser patogenezinde katılan bu onkogen, meme kanserleri için önemli bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir. CerbB-2 onkoproteini plazma membranına yerleşmiş EGFR'ne benzer bir membran reseptörüdür (Yamamoto T et al. 1986).

Erken dönem meme kanserinde cerbB-2 gen amplifikasyonu kötü prognoz ile yakın ilişkili bulunmuştur. Çok sayıdaki çalışma ile cerbB-2 amplifikasyonunun diğer kötü prognostik faktörlerin varlığı, tedaviye düşük cevap ve lenf nodu pozitif meme kanserlerinde hastaların yaşam süreleriyle ilişkili olduğu, tek başına bir prognostik faktör olabileceği desteklenmiştir. CerbB-2 ekspresyonu ile ilgili verilerin çoğu lenf nodu pozitif hastalardan elde edilmesine rağmen uzun süreli takip sonrasında lenf nodu negatif hastalarda da cerbB-2 amplifikasyonu olanların daha kötü prognoza sahip oldukları gözlenir (Allred DC et al. 1992).

2.1.7.18 Transforming Growth Factor- β

EGFR ile sıkı ilişkili olan bir faktör olup bazı meme karsinomları üzerine büyümeyi hızlandırıcı etki oluşturduğu gözlenmiştir (Kayınhan E. 2005).

2.1.7.19 BCL-2

İyi prognostik marker olarak bildirilmiş olup tamoksifen markeri olarak da bilinir ve ER pozitiflerdir. Hastalısız sağ kalım daha uzundur (Kayınhan E. 2005).

2.1.7.20 Ps2

Sitoplazmik bir protein olup tümör davranışı veya hormonal tedaviye duyarlılığı önceden gösterdiği ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda Ps (+) tümörlerin daha iyi prognozlu olup takomsifene daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir (Kayınhan E. 2005).

2.1.7.21 Katepsin D

Lizozomal bir proteinaz olan katepsin D invazyon ile ilişkili bir enzimdir. Ekspresyonu yüksek grade, büyük tümör boyutu, nodül pozitifliği, rekürrenste artma, hastalısız sağ kalımda kısalma, metastaz yapma kapasitesinde artma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kayınhan E. 2005).

2.1.7.22 NM 23 mutasyonu

Meme karsinomu metastazları ile ilgili olduğu gösterilmiştir ve metastaz süpresör bir gendir (Kayınhan E. 2005).

2.1.7.23 E-kadherin, mikrodamar sayısı (anjiyogenezis)

E-kadherin kötü prognozlu hastalarda yüksek oranda bulunmuştur. NM23-H1 pozitiflik yüksek ve mikrodamar sayısı düşük olan hastalarda hastalısız sağ kalımın uzadığı gözlenmiştir. E-kadherin kaybının metastatik ilerlemede, anjiyogenezis ve NM-H1 ekspresyonunun kaybı ile karşılaştırıldığında daha sonraki bir adım olduğu tesbit edilmiştir (Heimann et al. 2000).

2.2 Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB)

Nükleer Faktör kappa B, ilk kez 1986 yılında Sen ve Baltimore tarafından B lenfositlerin gelişimini modüle eden transkripsiyon faktörlerinin araştırılması sırasında immünglobulin kappa hafif zincir genindeki, genin transkripsiyonunu artıran regülatör DNA dizisine bağlanan bir nükleo-protein olarak keşfedilmiştir (Sen R, et al. 1986). Rel ailesi diye adlandırılan bir grup proteinin üyesi olan NF-κB dimerik proteinler şeklinde DNA'ya bağlanan transkripsiyon faktör kompleksleridir. Memelilerde NF-κB ailesi NF-κB1 (p50=p105), NF-κB2 (p52=p100), RelA (p65), RelB ve cRel olmak üzere 5 grup alt ünitelerden ibarettir (Li Q et al. 2002). NF-κB'yi inaktif halinde sitoplazmada tutan anchorin domaini içeren proteinler gösterilmiştir; bunlar IκB alfa, IκBbeta, IκBgamma, IκBepsilon, bcl-3, p105 ve p100'dür (Karin M et al. 2000). İstirahat halinde NF-κB sitoplazmada p50, p65 ve IκB alfa'dan oluşan bir heterodimer şeklinde bulunur. NF-κB sitokinler, radyasyon ve bazı kemoterapötik ajanlarla fosforilasyon, ubiquitinasyon ve IκB'nin proteozom- aracılı degradasyonuna yol açarak aktive olur (Blackwell TS et al. 1997)

NF-κB hematopoietik veya solid çoğu tümör hücresi gelişiminde aktif rol oynamaktadır (Garg A et al. 2002). Öte yandan NF-κB normal hücrelerde nadiren aktiftir.

Proliferatif fazdayken normal T hücreleri, B hücreleri, timositler, monositler ve astrositlerde aktif NF-κB bulunur. Tümörlerde NF-κB'nin baskılanmasının proliferasyonu inhibe ettiği, hücre siklusunu durdurduğu ve apoptozise neden olduğu gösterilmiştir (Bharti AC et al. 2002). Ayrıca NF-κB inhibisyonunun tümör hücrelerini kemoterapiye duyarlı hale getirdiği belirtilmektedir (Rundall BK et al. 2004). Öte yandan, NF-κB immün sistemin normal çalışması için gereklidir (Beg AA et al. 1995). Sonuç olarak, onkogenler, viral proteinler, karsinojenler, tümör promotörleri ve inflamatuvar uyaranlar NF-κB'yi aktive etmekte, aktive NF-κB de hematopoez, transformasyon, apoptozis, proliferasyon, immünite, invazyon, anjiogenez ve metastaz ile ilgili genleri denetim altında tutmaktadır. NF-κB hem normal dokunun gelişmesinde anahtar rol almakta, hemde meme kanserini de içeren birçok tümör gelişiminde rol almaktadır.

ER pozitif hastalarda NF-κB aktivasyonunun düşük veya olmadığı, ER negatif hastalarda ise NF-κB aktivasyonunun yüksek olduğu saptanmış. Bu sonuca göre ER ve NF-κB 'nin birbirlerinin aktivasyonlarını baskıladıkları düşünülmüştür (Gionet N, et al. 2009). Ayrıca, gen transkripsiyonu artırmak için sinerjistik olarak hareket edebilirler (Frasor J et al. 2009).

Başka bir çalışmada İnflamatuvar meme kanserinde NF-κB aktivasyonu yaygın olarak saptanırken tipik olarak ER kaybı ile ilişkili bulunmuş (Van Laere SJ et a. 2007).

Preklinik çalışmalar da, NF-κB aktivasyonun çeşitli kemoterapötik ve endokrin ajanlara karşı direnç ile ilgili olduğu ve NF-κB inhibisyonu ile sitotoksitenin arttığı gösterilmiştir (Zhou Y, et al. 2007)(Tapia MA et al. 2007)(Das KC, et al. 1997).

İki küçük çalışmada NF-κB/p65 ile pTY arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Montagut C et al. 2006)(Buchholz TA et al. 2005).

Yapılan çalışmaların birinde nükleer NF-κB/p65 boyanan antrasiklin bazlı NAKT alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düşük klinik yanıt saptandı (Montagut C et al. 2006).

Robin L Jones ve arkadaşlarının neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalarda NF-κB ekspresyonunun değerlendirilmesi adlı çalışmalarında; NF-κB boyanmasını, ER negatifliği, yüksek histolojik grade, yüksek Ki-67 indeksi ve yüksek patolojik TY ile

ilişkili bulundu. Klinik cevap ve sağkalımla ilişkisi gösterilmedi (Robin L Jones et.al 2011).

2.3 Survivin

Survivin 142 amino asidden oluşan 16.5 kD olan bir proteindir. Memelilerdeki IAP (Apopitozis inhibitörleri) ailesinin en küçük üyesidir, yapısında tek bir BIR (Baculovirus tekrarlayıcı dizisi), uzatılmış karboksi terminal alfa helikal sarmallaşmış sarmal yapıda olup, halka parmak veya başka tanınan bir domen taşımamaktadır . Geni kromozom 17q25'de bulunmuştur. Üç intron ve dört exondan oluşur. Hücrenin bölünmesi ve apopitozisin inhibisyonundan sorumludur (Ambrosini G et al. 1997). Hücre siklusunun G2/M fazında nükleusta eksprese edilir ve mitotik içciklerin ve mikrotübüllerin oluşumunda kontrol noktasında görev almaktadır (Verdecia MA et al. 2002). Apopitoziste görevli proteaz, caspase 3 ile caspase 7 ve mitokondrial kaynaklı ikinci caspase aktivatörünü (Smac/DIABLO) inhibe eder (Tarnawski AS et al. 2001). Fetal gelişim döneminde ve insan kanserlerinde ekspresyonu artmaktadır. Fetal gelişim sonrası survivin transkripsiyonu durur ve erişkinlerdeki dokularda tesbit edilemeyecek kadar azalır (Li F et al. 1998).

Transkripsiyonel faktörler; örneğin p53, değişik kanserlerde survivin ekspresyonunu regüle edebilir. Mide ve pankreas kanseri, prostat, akciğer ve epidermoid kanser gibi çoğu kanserde p53 akümüasyonu ile survivin ekspresyonu arasında korelasyon gösterilmiştir. Aynı zamanda survivin; mdm2 ve proteozomların regülasyonu ile p53'ün aktivitesini etkileyebilir (Sah NK et al. 2006). Çoğu çalışmada survivin eksprese eden hücrelerin, apopitozu uyaran antikanser ilaçlara dirençli olduğu gösterilmiştir. Survivin'in artmış ekspresyonunda kemoterapi ve radyoterapiye rezistans, dolayısıyla tümör rekürrens hızında artış ve kısa sağkalım ile birliktelik saptanmıştır. Yapılan çoğu çalışmada tümörler için kötü prognostik bir gösterge olduğu bildirilmektedir (Sah NK et al. 2006).

Survivin ekspresyonunun meme, mide, kolorektal, özafagus, mesane, pankreas, karaciğer, akciğer, serviks, over, mol hidatiform, endometriyum karsinomlarında, non-Hodgkin lenfoma, lösemiler, nöroblastom, glioblastom, melanom, osteosarkom, prostat, tiroid, oral ve larinks malignitelerinde artışı saptanmıştır (Adida C et al. 1998).

Survivin hem nükleer hem de sitoplazmik olarak eksprese edilir. Nükleer ekspresyonun iyi, sitoplazmik ekspresyonun ise kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren veriler mevcuttur (Kamihara S et al. 2001, Kennedy SM et al. 2003).

Meme kanserinde survivin günümüzün ilgi çekici araştırma konusudur. Memenin benign ve malign lezyonlarındaki ekspresyonu, tanısal ve prognostik önemi halen araştırılmaktadır.

İmmunhistokimyasal çalışmalarda, survivinin temel olarak sitoplazmik eksprese edildiği gösterilmiştir. Buna rağmen hepatoselüler karsinom, mide ve osteosarkom gibi bazı kanserlerde nükleer boyama gözlenmiş ve bunun iyi bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (Kamihara S et al. 2001, Kennedy SM et al. 2003). Meme kanseriyle boyanmanın yapılan çalışmalarda da sitoplazmik kötü prognozla, nükleer boyanmanın da iyi prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Kennedy SM et al. 2003). Benign lezyonların da değerlendirildiği bir çalışmada, en fazla boyanmanın yüksek gradeli DKİS ve metastatik lenf nodu vakalarında gözlendiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada malign dokunun etrafındaki neoplastik olmayan hücrelerde aynı lokalizasyonda ama daha zayıf bir survivin boyanması gözlenmiştir.

Survivinin en fazla ER(-), PR(-) veya HER2 pozitif tümörlerde boyandığı bildirilmektedir (Singh M et al. 2004). İnvitro çalışmalar survivinin östrojen ile up-regüle edildiğini göstermektedir (Frasor J et al. 2003). Premenapozal hastalarda survivin postmenapoze hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca HR(-) grupta daha yüksek oranda eksprese edildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu da yorumcular tarafından survivinin östrojen aracılı supresyon hipotezinden ziyade bu gruptaki kanser hücrelerinin orjininin farklı olmasıyla ilişkili olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir (Perou CM et al. 2000, Gruvberger S et al. 2001).

Survivinin kötü prognoz için öngördürücü özelliğinin caspase inhibisyonu yaparak, hem intrinsik hem de ekstrinsik apoptozis yolağını baskılaması ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (Altieri DC et al. 2003). Survivinin fazla eksprese edildiği hücrelerde, hücrelerin apoptozis başlatıcılarına karşı yanıtız kaldığı ve böylece sitotoksik tedaviye daha rezistans olduğu iddia edilmiştir (Zaffaroni N et al 2002). Dirençle ilgili yapılan bir

çalışmada da VEGF aracılı dirençte önemli rolü olduğu bildirilmektedir (Tran J et al. 2002). VEGF, meme kanserinde hem RT hem de endokrin tedavisi için kötü hastalık prognozu için mükemmel bir prediktif bir faktördür (Manders P et al. 2003). Bu da survivinin önemini daha da artırmaktadır.

Eralp Y ve arkadaşlarının LİMİK'li hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada NAKT sonrası survivin ekspresyonunda azalma tespit edildi fakat bu değişimin yanıt ve sağ kalım ile ilişkisi saptanmadı (Eralp Y et al.2012).

2.4 Ki-67

İlk defa 1983'te Gerdes ve arkadaşları tarafından nükleer proliferasyon belirleyicisi olarak tanımlanmıştır ve kortikal timosit, ince bağırsağın kript hücreleri gibi proliferen olan hücrelerde izole edilmiştir (Ross W et al. 1995).

Ki-67 proteini, 345-395 kilo dalton ağırlığında nonhiston nükleer bir proteindir. Orjinal antikor bu proteine karşı gelişir. Bu proteini kodlayan gen, 10. kromozomda lokalizedir (Ross W et al. 1995). Ki-67'nin MIB-1, MIB-5 ve TEC-3 olarak çeşitli epitopları tanımlanmıştır. Yapısı oldukça kompleks olup, nükleus içinde spesifik bir lokalizasyonu vardır. Hücre siklusunun G1, S, G2 ve M fazında eksprese edilir (Ross W et al. 1995, Sallien PK et al 1994, Gerdes J et al. 2000). İnterfaz boyunca Ki-67 nükleolus içinde lokalizedir. Erken G1 esnasında nukleoplazm boyunca belirgin bir fokusta tanımlanır. S ve G2 fazında antijen nükleolusta lokalizedir. M fazında ise nükleolustan perikromozomal bölgeye taşınır (Kill R et al. 1996).

Hücre proliferasyonunun morfolojik özelliklerini iyi gösteren bir protein olup, genellikle Ki-67 ve mitoz sayısı arasında iyi bir korelasyon vardır (Rosai J et al. 204). Ki-67 pozitif hücrelerin fraksiyonu (Ki-67 labelling index) hastalıkların klinik gidişi ile uyumludur. Ki-67'nin çeşitli malign tümörlerde ve prekanseröz lezyonlarda prognostik önemi bugün oldukça iyi bilinmektedir. Meme kanseri, yumusak doku tümörleri, akciğerin yassı hücreli karsinomu ve adenokarsinomu, menengiömlerde prognoz belirleyici olarak kullanılmaktadır (Koda M et al. 2004).

Ellis ve arkadaşları neoadjuvan kemoterapi veya hormonal tedavi sonrası düşük Ki-67 indeksinin iyi prognozla ilişkili olduğunu gösterdiler (Ellis et al.2008).

Jones ve ark. kemoterapi veya antrasiklin bazlı kemoendokrin tedavi alan meme kanserli hastalarda, neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası Ki-67 indeksinin anlamlı prognostik faktör olduğunu bildirdiler (Jones et al. 2008).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma için N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi B.30.2.KON.0.71.00.00/229 sayılı İç Hastalıkları Akademik Kurul onayı ve 2012-179 sayılı kararı ile Etik Kurul onayı alındı. Bu tez N. E. Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 121518025 proje numarası ile desteklenmiştir.

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinde 2004-2013 ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2007-2013 yılları arası takip edilen meme kanserli hastalar taranarak neoadjuvan kemoterapi alan hastalar saptandı. Saptanan hastaların Tıbbi Onkoloji arşivlerinden dosyalarına ulaşılarak tanı ve operasyon patolojileri olan, ilk tümör boyutu ve sağkalımı bilinen hastalar seçildi. Meram Tıp Fakültesinden 67 hasta ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinden 25 hasta olmak üzere toplam 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Cinsiyet, yaş, boy, kilo vücut kitle indeksi, menopoz durumu, patolojik tanısı, grade, tanı tarihi, ER pozitifliği, ER yüzdesi, PR pozitifliği, PR yüzdesi, cerb2 durumu, tanı esnasında evresi, herceptin alıp almadığı, operasyon tarihi, operasyon tipi, memede ki tümör yanıtı, lenf bezinde ki tümör yanıtı, adjuvan RT ve KT alıp almadığı, adjuvan KT cinsi, adjuvan hormonal tedavi, adjuvan hormonal tedavi cinsi, nüks ve metastaz durumu, son durum, son görülme tarihi gibi bilgiler onkoloji arşivlerinden kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastaların tanı biyopsi blokları ve operasyon blokları patoloji laboratuvarlarından tarandı. 92 hastanın 18 inin her iki patoloji bloğuna da ulaşamadı. 36 hastanın her iki patolojisine ulaşıldı. Patolojik tam cevap olan 8 hastanın tanı patoloji bloğuna ulaşıldı. Patolojik tam cevabı olmayan 8 hastanın tanı patoloji bloğuna ulaşıldı. 22 hastanın sadece operasyon patoloji bloğuna ulaşıldı. En az tanı anında ki patolojisi olan 52

hasta çalışmaya alındı. Hiç patolojisi olmayan ve sadece operasyon patolojisi olan 40 hasta çalışmadan çıkarıldı, İstatistiksel analizler bu 52 hasta üzerinden yapıldı.

7 hastanın patoloji bloğu Konya Numune Hastanesinden, 6 hastanın patoloji bloğu Konya Eğitim Araştırma Hastanesinden, 1 hastanın patoloji bloğu Konya Başkent Üniversitesi Hastanesinde, geriye kalan bloklarda N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinin patoloji arşivlerinden temin edildi.

%10'luk formaldehitte fiske edilip parafin bloklara gömülen dokuların tümörlü kısımlarından 5 µm kalınlıkta 3'er kesit immunohistokimyasal boyamalar için poly-L-lysine kaplı lamlara alındı. Bir gece 60 °C lık etüvde bekletildi. Lamlar Ventana BenchMark XT; USA marka, tam otomatik İHK boyama cihazına konuldu. Daha sonra balzam ile kapatılarak incelemeye hazır hale getirildi. Kullanılan İH boyaması NF-kB/p65(C22B4) Rabbit antikoru(1:100, Cell Signalling), diğer grup survivin Ab 17 antibody B0579(1:100, Assaybiotech), üçüncü grup ise Ki-67 antibody C0290(1:100, Assaybiotech) primer antikordur. Sekonder antikor olarak Ultraview Universal DAB detection Kit kullanıldı. Boyanan kesitler aynı patolog tarafından Nikon eclipse 50 i(Japan) marka mikroskopta X100 büyütmede incelendi.

Her üç boyamada da pozitif nükleer boyanma gösteren hücrelerin yüzde oranları tespit edildi.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, kayıt ve istatistiksel analiz için Excel 2007 ve SPSS 16 programı kullanıldı. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi yapılırken ortalama ± standart sapma, medyan ve yüzde (%) değer bulundu. Betimleyici istatistiklerde; ortalama standart sapma, ortalama min, max, yüzde; analitik istatistikler de, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare, prognostik faktörleri belirlemek için tek değişkenli analizlerde anlamlı sonuçlar bulunması halinde çok değişkenli lojistik regresyondan yararlanıldı. Korelasyonlar için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan 52 hastanın medyan yaşı 48,6 (26-84) idi. Medyan vücut kitle indeksi 30,6 (21-43) idi. Menapoz durumuna göre dağılım; premenapozal 29 hasta (%55,8), postmenapozal 23 hasta (%44,2) şeklindeydi. 46 hastanın (%88,5) patolojik tanısı infiltratif duktal karsinom, 6 hastanın (%11,5) patolojik tanısı infiltratif duktal karsinom dışı meme kanserleri idi. 33 (%63,5) hastada ER pozitif, 19 (%36,5) hastada ER negatif idi. 26 (%50) hastada PR pozitif, 26 (%50) hastada PR negatif idi. HER-2, 22 (%42,39) hastada negatif, 5 (%9,6) hastada bir pozitif, 5 (%9,6) hastada iki pozitif, 20 (%38,5) hastada üç pozitif saptandı. İki pozitif olan hastalardan birisinde HER-2 fish ile pozitif saptandı. Toplamda 21 (%40,4) hasta HER-2 pozitif kabul edildi. Bu hastalardan 8 (%38) hasta neoadjuvan trastuzumab aldı. Neoadjuvan trastuzumab almaya uygun 13 (%62) hasta trastuzumab tedavisi almamıştı. Tanı anında 24 (%46,2) hasta evre 2, 28 (%53,8) hasta evre 3 idi. Demografik özellikler tablo-5 de gösterildi.

Neoadjuvan kemoterapi rejimi olarak sadece antrasiklin bazlı tedavi alanlar 21 (%40,4) hasta, ardışık antrasiklin ve taksan bazlı rejim alanlar 30 (%57,7) hasta idi. Ortalama 6,23 (2-16) kere kemoterapi kürü verildi. 6 (%11,5) hastaya meme koruyucu cerrahi yapılırken, 46 (%88,5) hastaya modifiye radikal mastektomi yapıldı. NAKT sonrası operasyon patolojisinde meme de: 10 (%19,2) hastada tam yanıt, 22 (%42,3) hastada parsiyel yanıt saptanırken 20 (%38,5) hastada ise yanıt yoktu. NAKT sonrası operasyon patolojisinde lenf nodun da: 19 (%36,5) tam yanıt, 11 (%21,2) parsiyel yanıt saptanırken 22 (%42,3) hastada ise yanıt yoktu. Yanıt durumu tablo 6 da gösterilmiştir. Operasyondan sonra 40 (%76,9) hasta adjuvan radyoterapi aldı. 22 (%42,3) hasta adjuvan kemoterapi aldı. Antrasiklin bazlı KT alan 2 (%9) hasta, taksan bazlı KT alan 17 (%77,7) hasta, diğer KT türlerini alan 3 (%13) hasta vardı. Hastaların %50 si adjuvan hormonal tedavi alırken geriye kalan yarısı ise adjuvan hormonal tedavi almadı. Adjuvan hormonal tedavi olarak yalnız tamoksifen 8 (%30,8) hasta, yalnız aromataz inhibitörünü 14 (%53,8) hasta, ardışık tamoksifen ve aromataz inhibitörü alan 4 (%15,4) hasta vardı. Nüks veya metastaz 15 (%28,8) hasta da görüldü. Metastazlar en sık kemikte (%40) görülürken, sırasıyla karaciğer (%26,7), beyin (%20) ve akciğer (%13,3) de görüldü. Hastaların son durumlarına bakıldığında 37 (%71,2) hastanın hastaliksız yaşadığı, 9 (%17,3) hastanın hastalıklı yaşadığı ve 6 (%11,5) hastanın ise öldüğü saptandı.

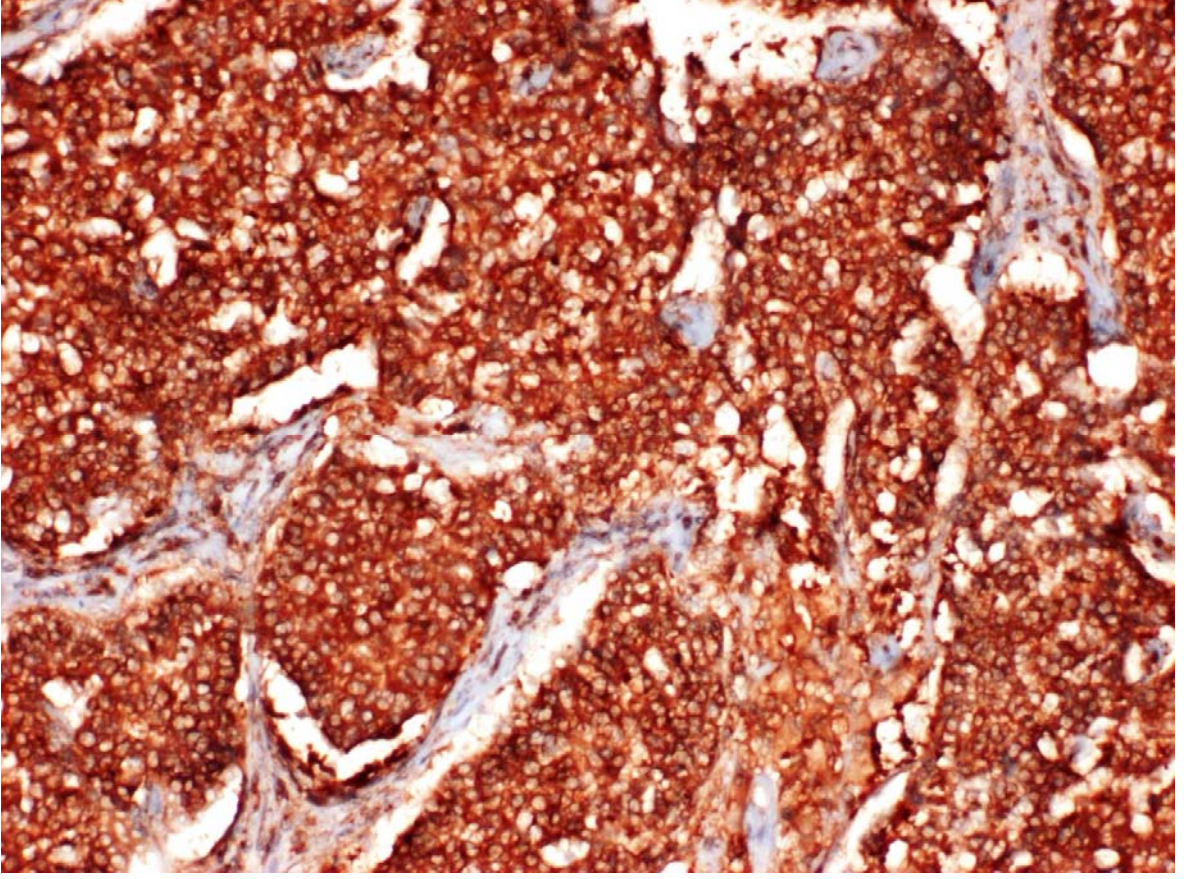
Tablo-5. Demografik özellikler

		n	Median	Min-max	%
Yaş		52	48,6	(26-84)	
VKİ		43	30,6	(21-43)	
Menopoz Durumu	Premenopozal	29			55,8
	Postmenopozal	23			44,2
Evre	Evre 2	24			46,2
	Evre 3	28			53,8
Patolojik Tanı	İnfiltratif duktal karsinom	46			88,5
	Diğer	6			11,5
ER Durumu	Pozitif	33			63,5
	Negatif	19			36,5
PR Durumu	Pozitif	26			50
	Negatif	26			50
Her-2	Pozitif	21			40,4
	Negatif	31			59,6
Grade	1	2			6,9
	2	21			72,4
	3	6			20,7
Kemoterapi Rejimi	Antrasiklin bazlı	21			41,2
	Antrasiklin ve Taksan bazlı	30			58,8
Neoadjuvan Trastuzumab	Aldı	8			15,4
	Almadı	44			84,6
Verilen kür sayısı		52	6,23	(2-16)	
Operasyon tipi	MKC	6			11,5
	MRM	46			88,5
Nüks durumu	Var	15			28,8
	Yok	37			71,2
Nüks yeri	Kemik	6			40
	Karaciğer	4			26,7
	Beyin	3			20
	Akciğer	2			13,3
Son durum	Hastalıksız yaşıyor	37			71,2
	Hastalıklı yaşıyor	9			17,3
	Exitus	6			11,5

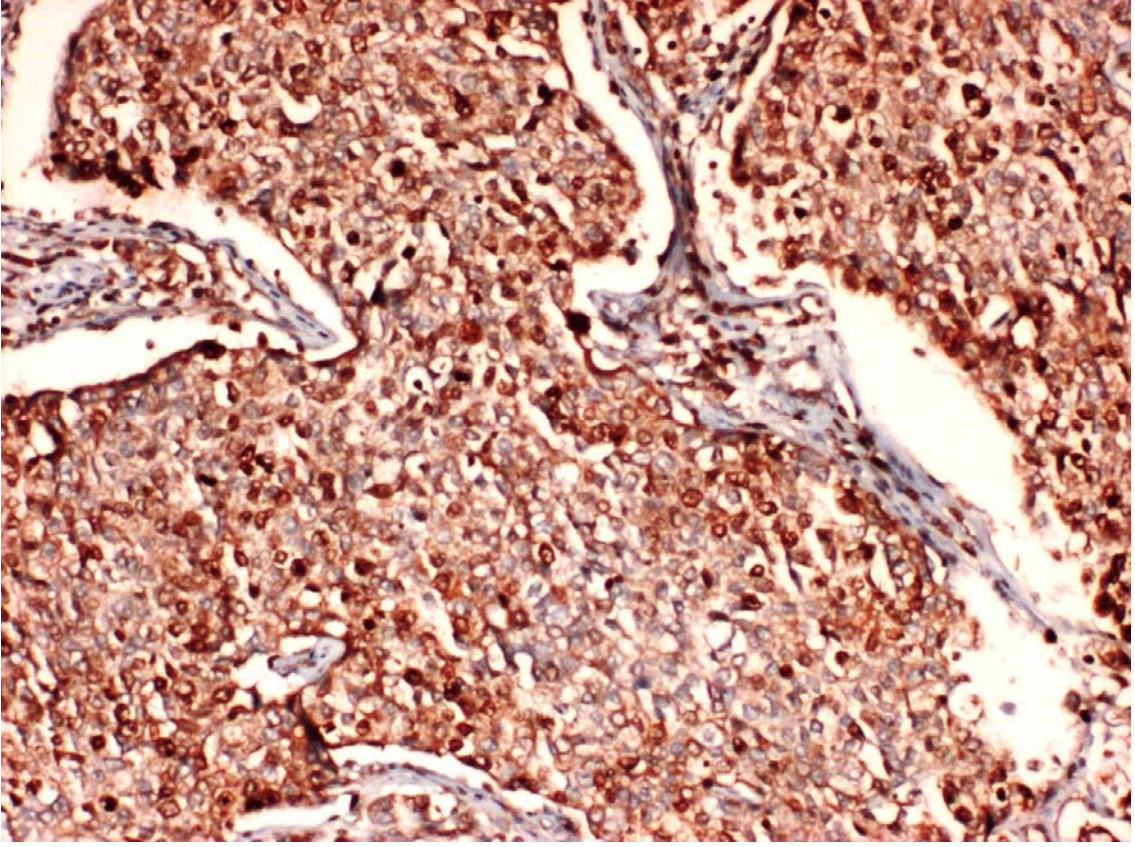
Tablo-6. Meme ve Lenf nodunda patolojik yanıt durumu

		n	%
Meme	Tam yanıt	10	19,2
	Parsiyel yanıt	22	42,3
	Yanıt yok	20	38,5
Lenf nodu	Tam yanıt	19	36,5
	Parsiyel yanıt	11	21,2
	Yanıt yok	22	42,3

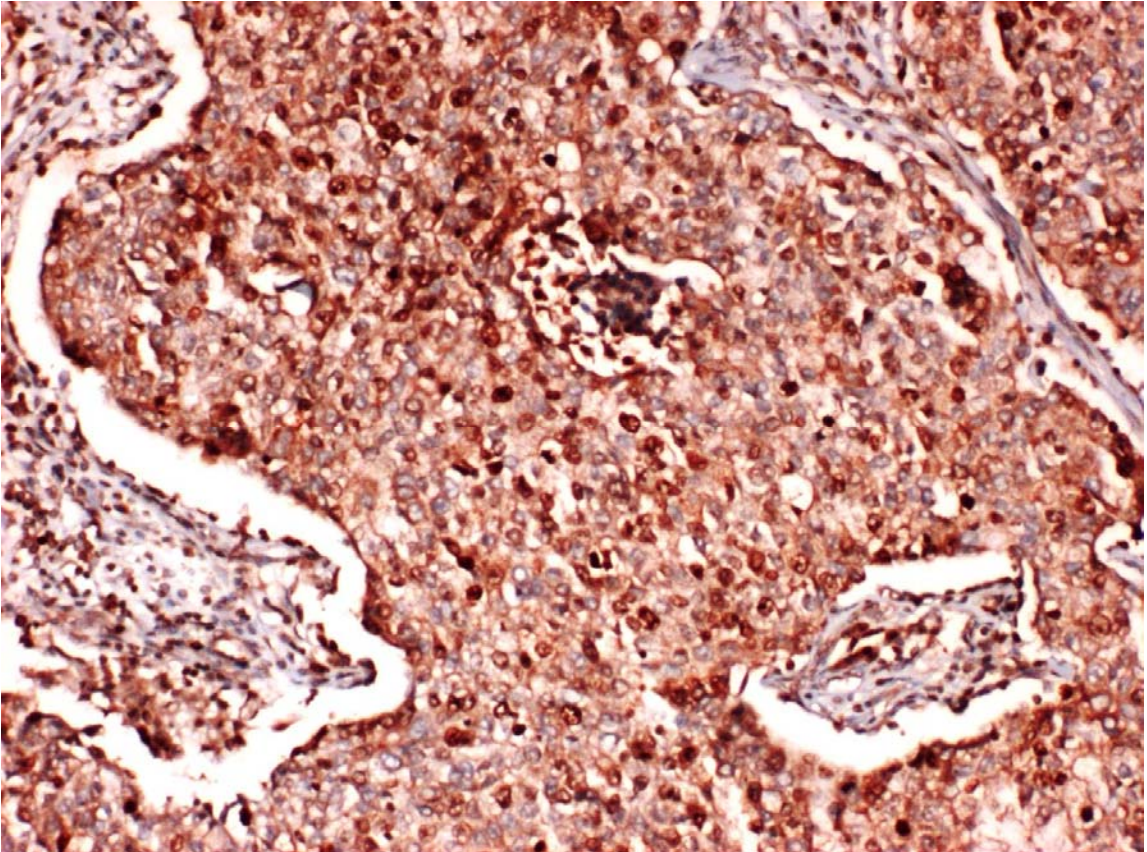
Tanı ve operasyon patolojisi olan 36 hastanın NF- κ B, survivin ve ki-67 ekspresyonları değerlendirildi. Kemoterapi sonrası meme deki yanıt değerlendirilmesinde NF- κ B de ortalama % 18,9 azalma saptandı. Kemoterapi sonrası Survivin ortalama % 13,7 azaldı. Kemoterapi sonrası Ki-67 ise ortalama % 14,5 azaldı. İki patolojisi olanlarda ekspresyon değişimleri ile yanıt arasında ilişkiyi değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldı. NF- κ B ekspresyonu yanıt olmayan hastalarda ve parsiyel yanıt olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,025$). Yanıt olmayan hastalarda NF- κ B kemoterapi sonrası %37,5 azalırken, parsiyel yanıtta azalma olmadığı, %1,9 artma olduğu saptandı (Grafik-1). Survivin ekspresyonu kemoterapi sonrası meme yanıtı olmayan hastalarda %11,1 azalırken, parsiyel yanıtı olan hastalarda %16,7 azaldı (Grafik-2). Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,61$). Ki-67 ekspresyonu kemoterapi sonrası meme yanıtı olmayan hastalarda %13,5 azalırken, parsiyel yanıtı olan hastalarda %15,7 azaldı (Grafik-3). Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,85$). (Tablo-7)



Resim-1. Yaygın nükleer NF-κB boyanması



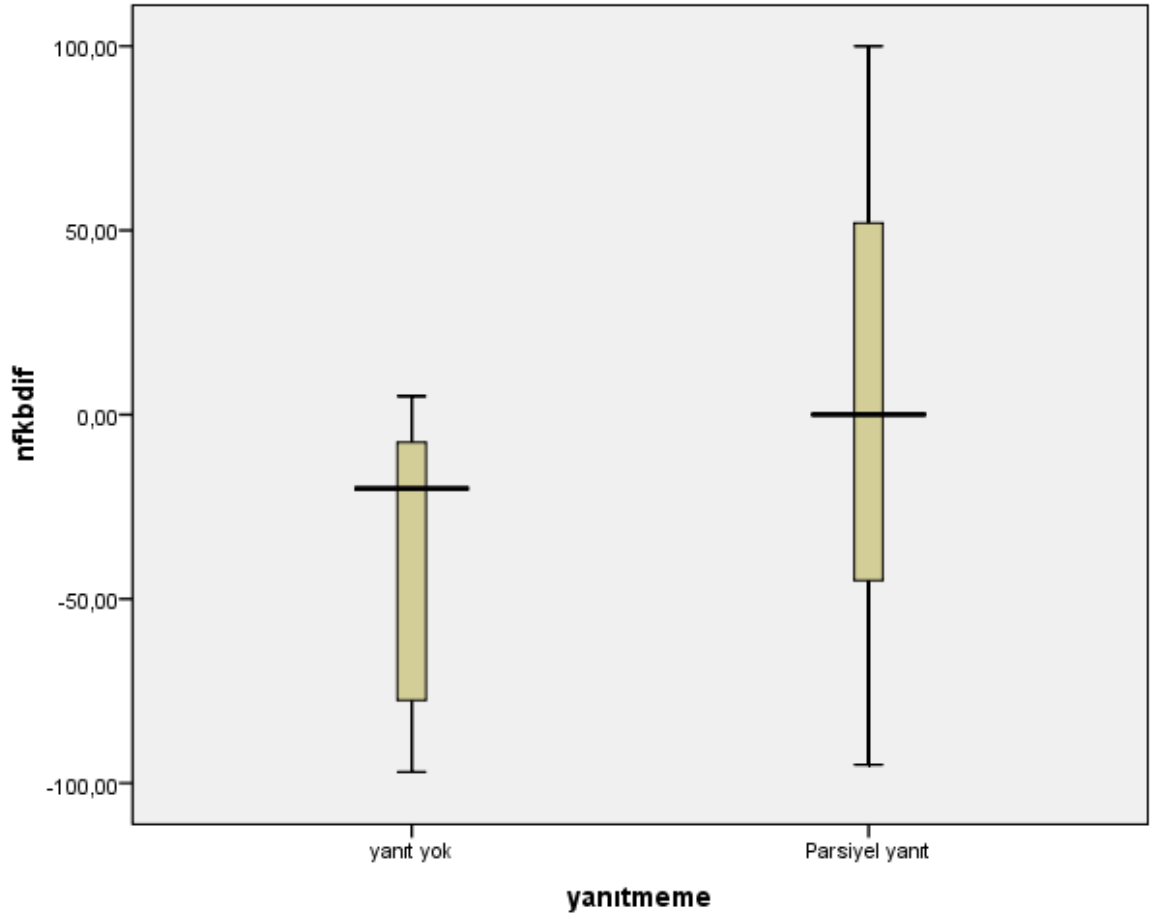
Resim-2. Yaygın nükleer survivin boyanması



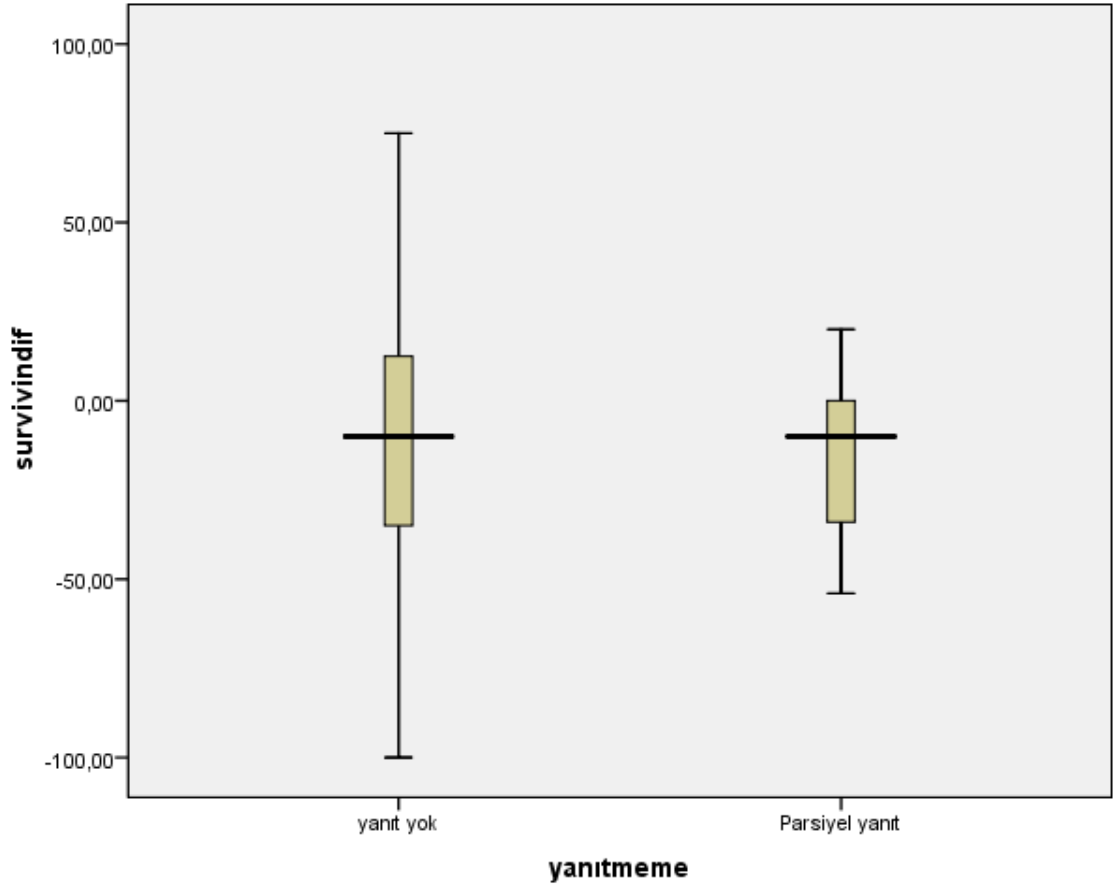
Resim-3. Yaygın nükleer Ki-67 boyanması

Tablo-7: Her iki patolojisi olan hastalarda NF-κB, Survivin ve Ki-67 ekspresyon Değişimi

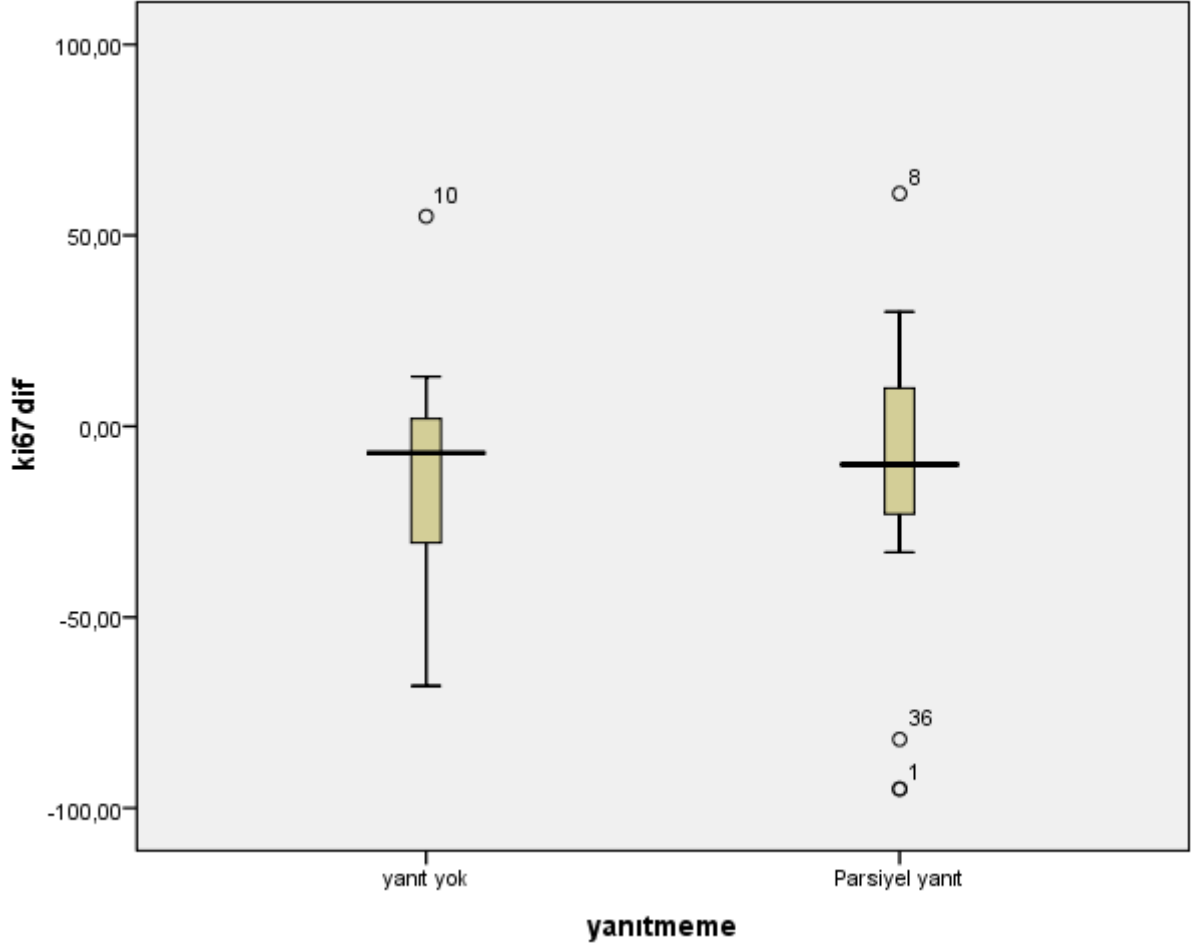
yanıtmeme		N	Mean	Std. Deviation
Ki-67 değişimi	yanıt yok	19	↓13,5263	28,37520
	Parsiyel yanıt	17	↓15,7647	42,06324
NF-κB değişimi	yanıt yok	19	↓37,5789	37,00648
	Parsiyel yanıt	17	↑1,9412	62,48247
Survivin değişimi	yanıt yok	19	↓11,1579	40,65336
	Parsiyel yanıt	17	↓16,7059	21,27723



Grafik-1. NF-κB'nin KT sonrası yanıt olmayan ve parsiyel yanıt olan meme deki ekspresyon değişimi

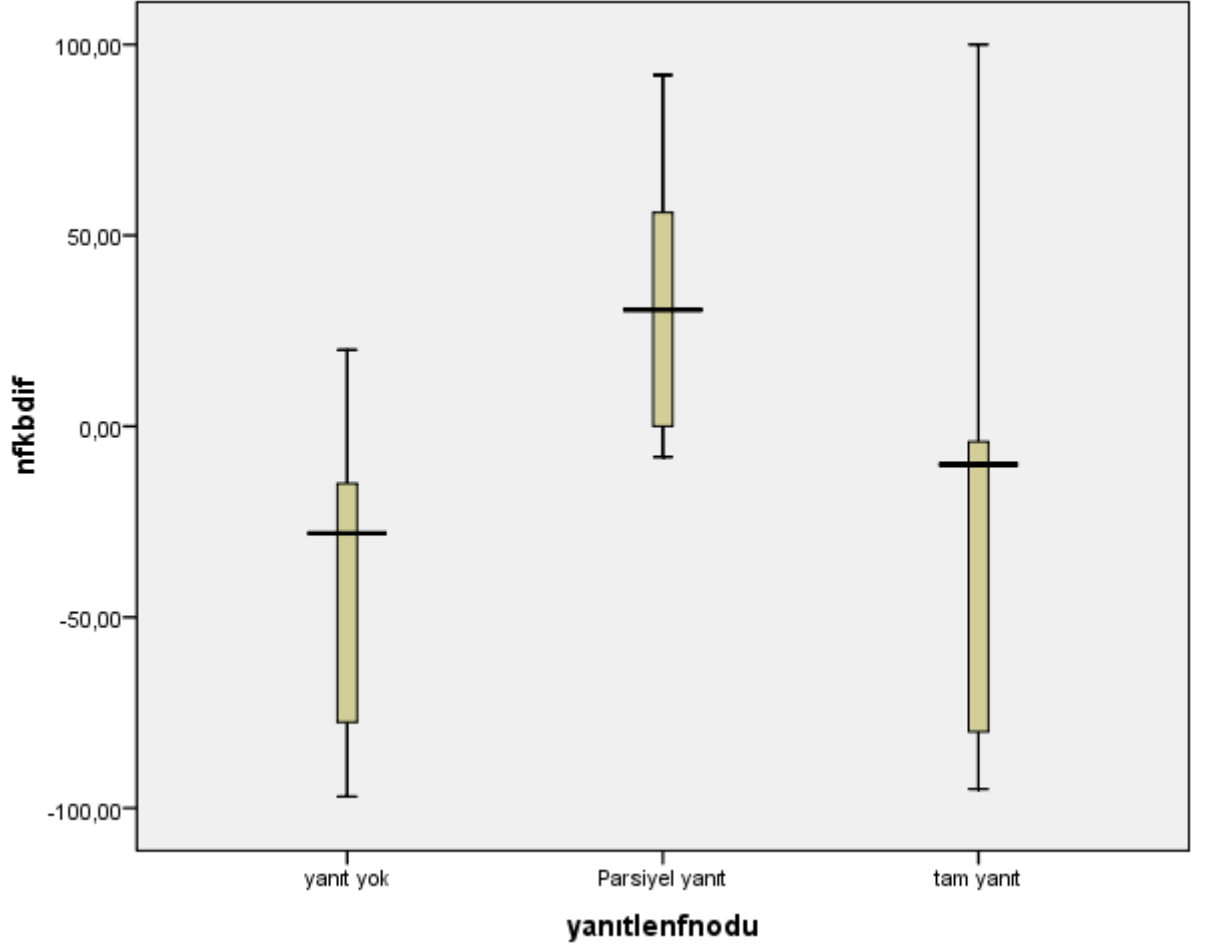


Grafik-2. Survivin'in KT sonrası yanıt olmayan ve parsiyel yanıt olan meme deki ekspresyon değişimi

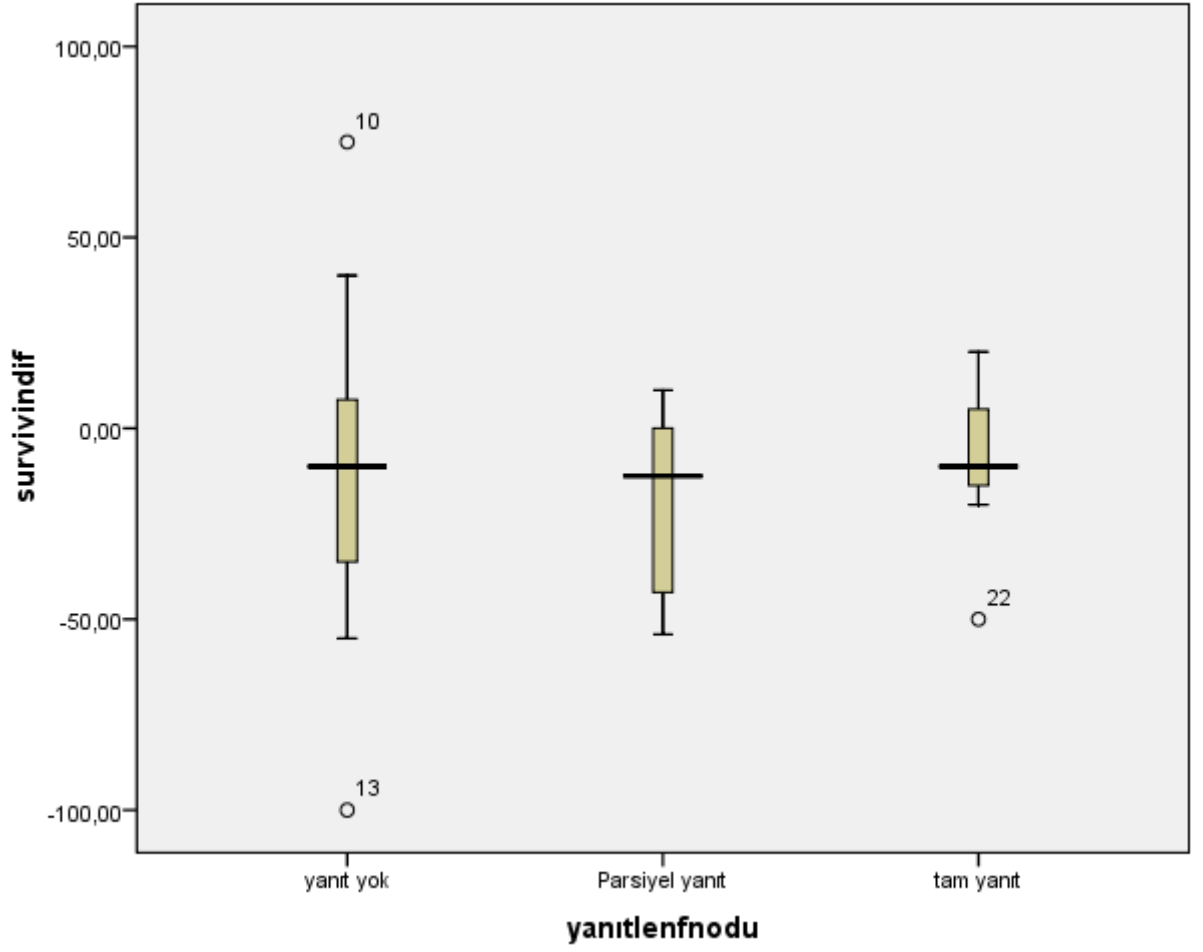


Grafik-3. Ki-67 nin KT sonrası yanıt olmayan ve parsiyel yanıt olan meme deki ekspresyon değişimi

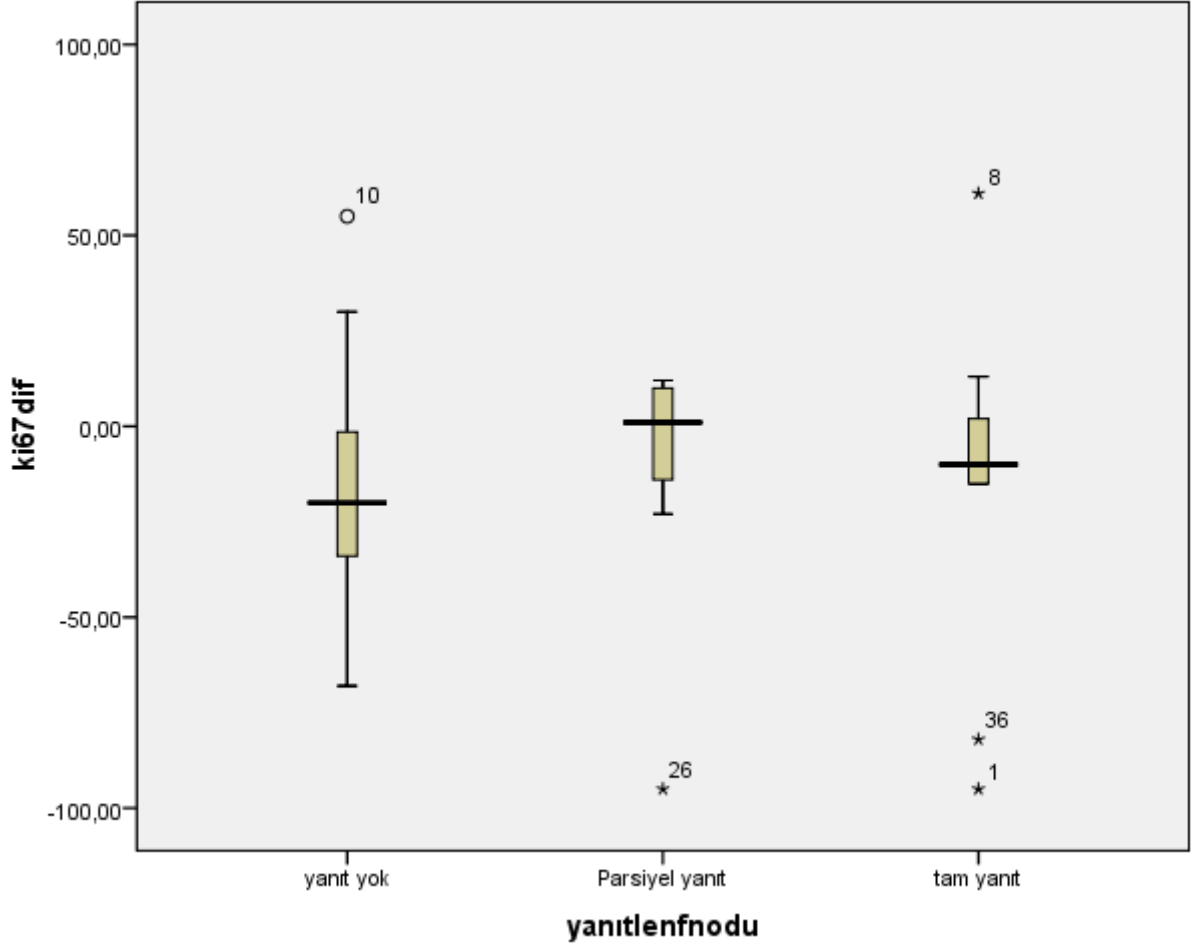
Her iki patolojisi olanların KT sonrası lenf nodu yanıtı ile NF- κ B, survivin ve Ki-67 ekspresyonu değerlendirildi. NF- κ B ekspresyonu lenf nodu yanıtı olmayan hastalarda ortalama %40,2 azalırken, parsiyel lenf nodu yanıtı olan hastalarda %32,1 arttığı görüldü. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,02$)(Grafik-4). Survivin ekspresyonu, kemoterapi sonrası lenf nodu yanıtı olmayan hastalarda %14,2 azalırken, parsiyel yanıtı olan hastalarda %19,3 azaldı (Grafik-5). Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1,00$). Ki-67 ekspresyonu, kemoterapi sonrası lenf nodu yanıtı olmayan hastalarda %15,2 azalırken, parsiyel yanıtı olan hastalarda %11,1 azaldı (Grafik-6). Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1,00$).



Grafik-4. NF-κB'nin KT sonrası yanıt olmayan ve parsiyel yanıt olan Lenf nodun daki ekspresyon değişimi



Grafik-5. Survivin'in KT sonrası yanıt olmayan ve parsiyel yanıt olan Lenf nodun daki ekspresyon değişimi



Grafik-6. Ki-67 nin KT sonrası yanıt olmayan ve parsiyel yanıt olan Lenf nodundaki ekspresyon değışimi

En az bir patolojisi olan 52 hastada NF- κ B, survivin, Ki-67 ekspresyonlarının ve diğer faktörlerin patolojik parsiyel (pPY) ve ya tam yanıtla (pTY) ilişkisini saptamak için logistik regresyon analizi yaptık.

Meme de patolojik yanıt ile yaş (p=0,18), vücut kitle indeksi (p=0,8), menapoz durumu (p=0,68), ER pozitifliği (p=0,33), ER yüzdesi (p=0,47), PR pozitifliği (p=0,48), PR yüzdesi (p=0,77), CerbB-2 pozitifliği (p=0,49), ilk patolojide ki NF- κ B (p=0,64), ilk patolojide ki survivin (p=0,11), ilk patolojide ki Ki-67 (p=0,26), neoadjuvan KT türü (p=0,99), verilen neoadjuvan KT kür sayısı (p=0,24) arasında istatistiksel olarak bir anlamlı ilişki saptanmadı.

Meme de patolojik yanıt oranı, neoadjuvan trastuzumab alan hastalarda diğer cerbB-2 pozitif ama neoadjuvan trastuzumab almayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0,03$).

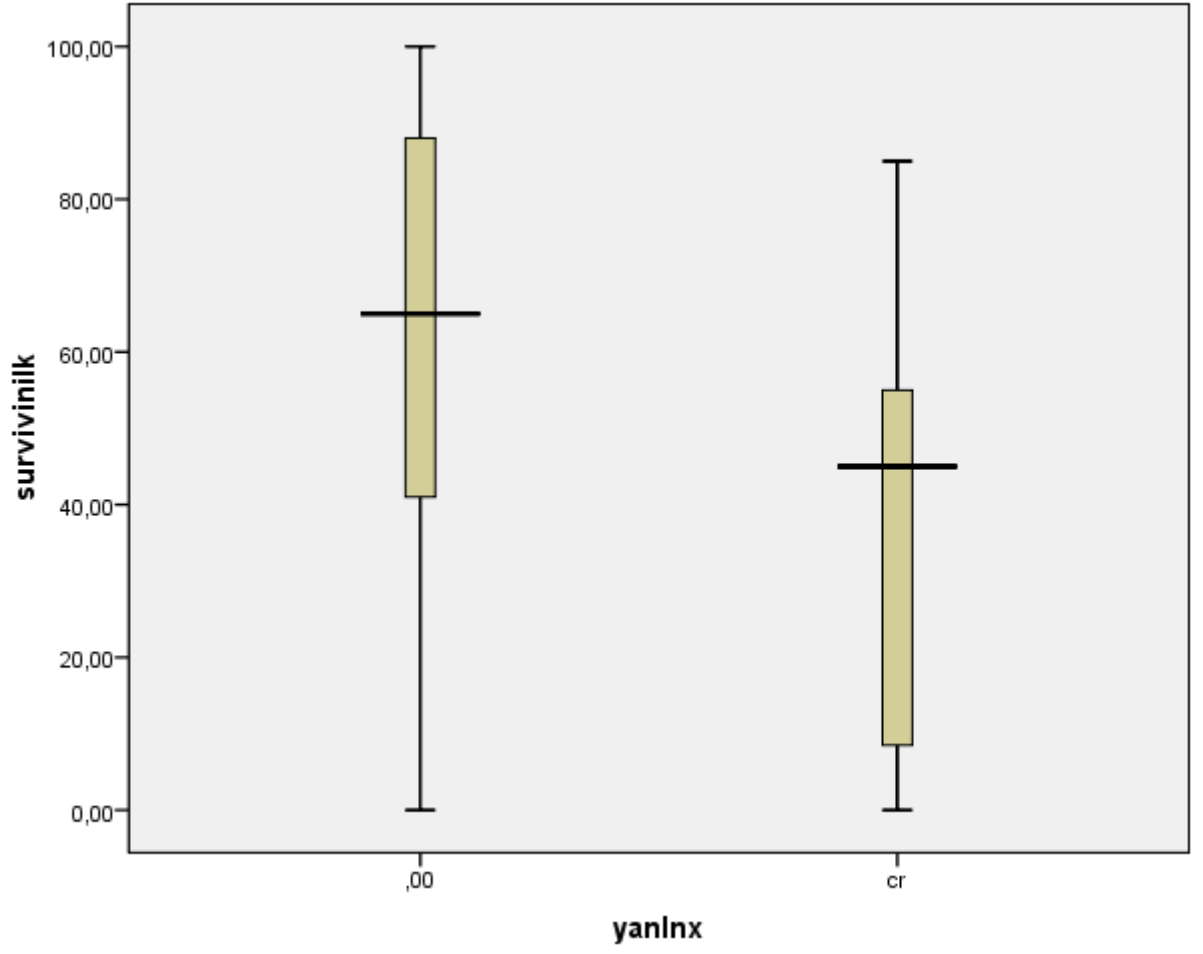
Lenf nodunda patolojik yanıt ile yaş ($p=0,18$), vücut kitle indeksi ($p=0,5$), menapoz durumu ($p=0,41$), ER pozitifliği ($p=0,52$), ER yüzdesi ($p=0,25$), PR pozitifliği ($p=0,77$), PR yüzdesi ($p=0,18$), CerbB-2 pozitifliği ($p=0,49$), ilk patolojide ki NF- κ B ($p=0,96$), ilk patolojide ki Ki-67 ($p=0,55$), neoadjuvan trastuzumab almak ($p=0,95$), neoadjuvan KT türü ($p=0,26$), arasında istatistiksel olarak bir anlamlı ilişki saptanmadı.

Lenf nodunda patolojik yanıt oranı cerbB-2 pozitif hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,037$).

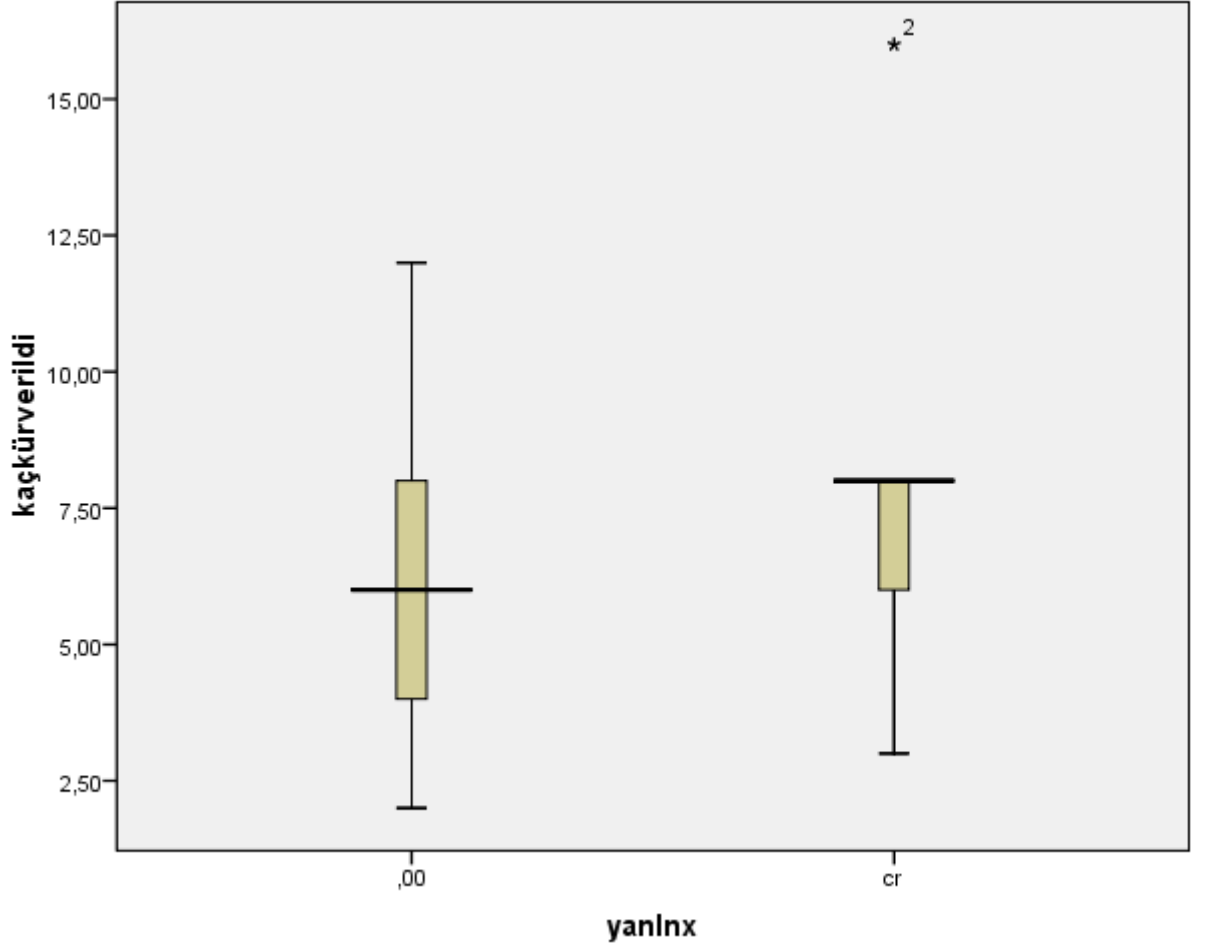
İlk patolojideki survivin boyanma yüzdesinin düşük olması, lenf nodunda patolojik yanıt oranı artışı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulundu ($p=0,009$).

Lenf nodunda patolojik yanıt oranı, verilen neoadjuvan KT kür sayısı artışı ile istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0,034$).

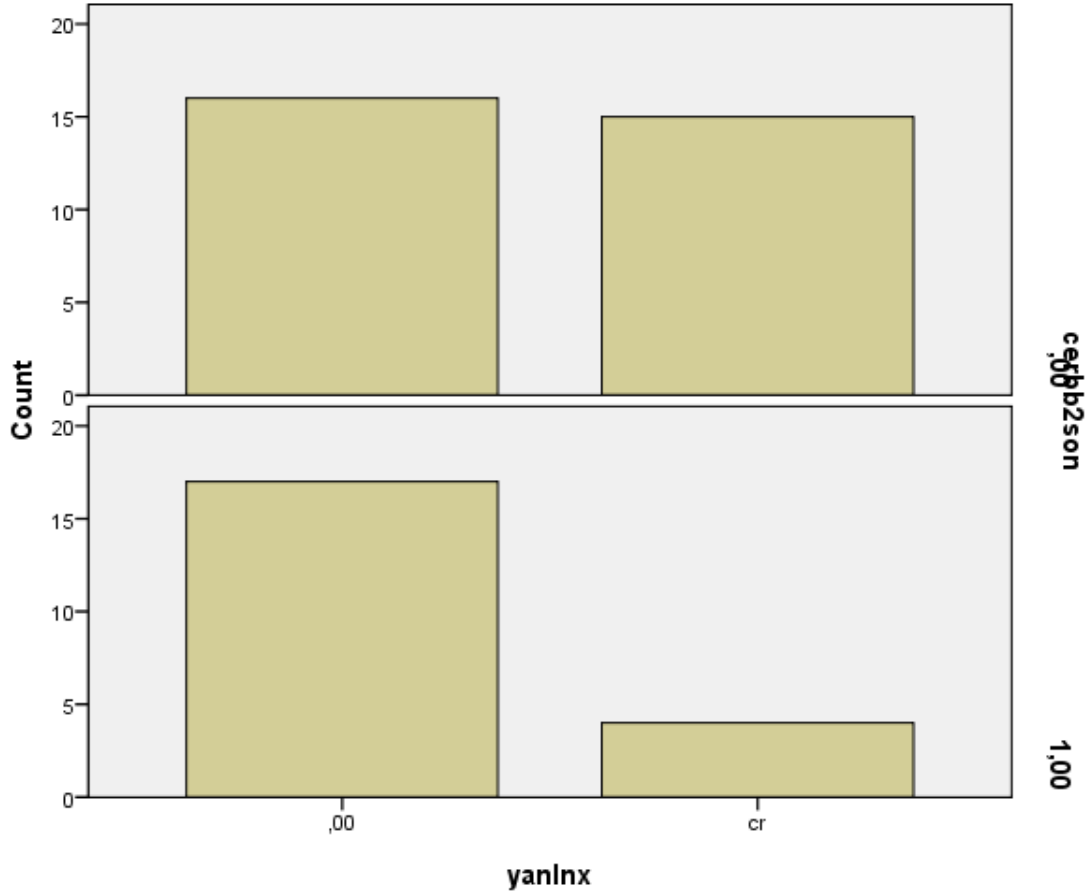
Lenf nodunda HER-2 pozitifliği (Grafik-9), ilk survivin boyanması (Grafik-7) ve neoadjuvan KT kür sayısı (Grafik-8) değişkenlerine multivariate analizi yapıldı. Multivariate analizi sonucunda her 3 faktör için anlamlı sonucu bulundu.



Grafik-7. Lenf nodu yanıtı ile survivin ekspresyonu ilişkisi



Grafik-8. Lenf nodu yanıtı ile verilen kür sayısı ilişkisi



Grafik-9. HER-2 ile lenf nodu yanıtı ilişkisi

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda patolojik tümör yanıtı ile NF-κB, survivin, Ki-67 ekspresyonları arasındaki ilişki literatürde ilk defa olarak birlikte incelenmiştir. Kemoterapi kür sayısı artışı ve trastuzumab kullanımı ile patolojik tümör yanıtı arasında literatür ile uyumlu olarak istatistiksel anlamlı ilişki gösterilmiştir. Ayrıca kemoterapi öncesi biyopside survivin ekspresyonu düşük olmasının lenf nodu yanıtı ile ilişkili olduğu literatürde ilk olarak gösterilmiştir.

Hormon reseptörü pozitif hastaların prognozlarının iyi olduğu bilinmektedir. ER negatif hastaların NAKT'a iyi cevap verdiği gösterilmiştir (Chavez-MacGregor M et al. 2010). Bizim çalışmamızda meme ve lenf nodu yanıtı ile ER pozitifliği (p=0,33), ER yüzdesi (p=0,47), PR pozitifliği (p=0,48), PR yüzdesi (p=0,77) arasında istatistiksel ilişki saptanmadı.

Operabl LİMİK de NAKT verilmesinde ki amaç meme koruyucu cerrahi oranını artırarak mastektomiye azaltmak, böylece meme korunmasını sağlamaktır. İnoperabl olgularda ise rezeksiyonu mümkün olmayan memeyi rezektobl hale getirmek temel hedefdir. Bununla birlikte ilaç duyarlılığının in vivo test edilebilmesi mümkün olur ve etkisiz tedavi kullanımının engellenmesi sağlanır. Ayrıca sistemik hastalığın erken kontrolüyle mikrometastazların eliminasyonu sağlanır. NAKT ta ki hedef patolojik tam yanıtıdır. pTY alınan hastalarda HS ve GS'nin anlamlı derecede uzadığı birçok çalışmada gösterilmiştir.

Farklı NAKT rejimleri alan hastalarda yapılan çalışmalarda pTY %10 ile %40-60 arasında değişmektedir. En yüksek pTY antrasiklin ve taksan bazlı NAKT alan çalışmalarda elde edilmiştir. Bizim çalışmamız, pTY oranı %19,2 olarak saptandı. Neoadjuvan kemoterapi rejimi olarak %40,4 hasta sadece antrasiklin bazlı tedavi aldı, %57,7 si ardışık antrasiklin ve taksan bazlı tedavi aldı. Neoadjuvan KT türü (p=0,99) ile patolojik yanıt arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Günümüzde primer tedavinin optimal süresi bilinmemektedir. Ancak kür sayısının 6'ya uzatılması ile pTY'ta artış saptanmıştır (M. S. Mano et al. 2004). S.Han ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 4 kür ET ile pTY %11 iken 6 kür ET sonunda pTY'ın %24'e kadar arttığı (p=0.047) gözlenmiştir. Ayrıca 6 kür ET ile meme koruyucu cerrahi oranı da daha yüksektir (%58 & %47, p=0.17)(Han S et al.2009). Bizim çalışmamızda ise ortalama 6,23 kür kemoterapi verildi. Lenf nodunda patolojik yanıt oranı verilen neoadjuvan KT kür sayısı artışı ile doğru orantılı olarak istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek çıktı (p=0,034). Meme patolojik yanıt oranı ile verilen neoadjuvan KT kür sayısı (p=0,24) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Petit ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yüksek Ki-67 indeks oranları gösteren tümörlerin klinik tam cevap için bir prediktif faktör olduğu ve bu indeksin yüksek olduğu tümörlerde kemoterapiye hassasiyetin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Petit T et al. 2004).

Yin HF ve arkadaşlarının çalışmasında ise neoadjuvan kemoterapi sonrasında Ki-67 proliferasyon indeksinde de belirgin bir düşme olduğu saptanmıştır (Yin HF et al. 2009).

Burcombe ve arkadaşlarının çalışmasında da buna benzer olarak, neoadjuvan tedavi sonrasında Ki-67 indeksinin %75'den fazla düştüğü gösterilmiştir. Başlangıç Ki-67 indekslerinin patolojik yanıtı predikte etmediğini, ancak yinede patolojik tam yanıt elde edilen vakaların daha çok, başlangıca göre Ki-67 indeksi azalmış olan vakalardan oluştuğunu rapor etmişlerdir (Burcombe RJ et al. 2002).

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NAKT sonrası düşük Ki-67 indeksinin iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lee J et al. 2008).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Ki-67 indeksinin tanı biyopsisin deki oranı NAKT sonrası azalmıştır. Fakat parsiyel yanıt olanlar ve yanıt olmayan hastalar arasında bu azalma ile istatistiksel ilişki saptanmamıştır ($p=0,85$).

Tanı patolojileri olan 52 hastada Ki-67 indeksi ile meme ($p=0,26$) ve lenf nodunda ki ($p=0,55$) patolojik yanıt arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı.

NF- κ B nükleer boyanması yukarıda bahsedildiği gibi özellikle prelinik çalışmalarda pTY'nin azalması ve kemoterapiye direncin artması ile ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ilişki kurulamazken, birkaç çalışmada ise pTY'ın arttığı görülmüştür.

Her iki patolojisi olup yanıt olmayan veya parsiyel yanıt olan 36 hastaya baktığımızda yanıt olmayanlarda NAKT sonrası NF- κ B ekspresyonunun azaldığını, parsiyel yanıt olanlarda NAKT sonrası NF- κ B ekspresyonunun arttığı saptandı ($p=0,025$). Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tanı patolojileri olan 52 hastada NF- κ B ekspresyonu ile meme ($p=0,64$) ve lenf nodunda ki ($p=0,96$) patolojik yanıt arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı.

Montagut C ve arkadaşları antrasiklin ve/veya taksan bazlı NAKT alan 51 meme kanserli hastada tanı ve postoperatif NF- κ B ekspresyonu değerlendirdiklerinde; NF- κ B boyanan hastalarda klinik yanıt hızının (%20), NF- κ B boyanmayan hastalara (%91) göre

azaldığını saptadılar. NF-κB aktivasyonu olan hastaların bunun NAKT sonrası ortaya çıktığını gösterdiler. Bu sonuçlara dayanarak NF-κB aktivasyonu kemoterapi rezistansı ile ilişkilendirip, NF-κB inhibitörlerinin kemorezistansı engellemek için kullanılabileceğini ileri sürdüler (Montagut C et al. 2006).

Buchholz TA ve arkadaşları doxoburisin bazlı NAKT alan 82 meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada NF-κB boyanmasını NAKT a kötü cevapla ilişkili buldular (Buchholz TA et al. 2005).

Robin L Jones ve arkadaşları ise çeşitli NAKT rejimleri alan 104 meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada NF-κB boyanmasını; ER negatifliği, yüksek histolojik grade, yüksek Ki-67 indeksi ve yüksek patolojik TY ile ilişkili buldular (Robin L Jones et.al 2011).

Bizim çalışmamızda Montagut C ve arkadaşlarının çalışmasının aksine yanıt olmayan hastalarda NF-κB ekspresyonu azaldı. Bu veri de bizim çalışmamızda NF-κB ile kemorezistans arasında ilişki olmayabileceğini gösteriyor. Ancak hasta sayımızın azlığı ilişkiyi ortaya koymama nedenimiz olabilir.

Ayrıca bizim çalışmamızda pPY ta NF-κB ekspresyonunun artması Robin L Jones ve arkadaşlarının çalışmasını destekler nitelikte görülüyor.

Tanaka K ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada survivin ekspresyonu meme kanserinde kötü prognostik faktör olarak gösterildi (Tanaka K et al. 2000).

Yamashita S ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada, lenf nodu pozitif hastalarda lenf nodu negatiflere göre, grade 3 hastalarda grade 1 ve 2 ye göre yüksek survivin ekspresyonu saptandı. Düşük survivin eksprese eden hastalar da, yüksek survivin eksprese eden evre 1-2 hastalara göre daha iyi hastaliksız sağkalım saptandı. Bu çalışma sonucunda da survivin erken evre meme kanserinde nüks göstergesi olabileceği sonucuna varıldı (Yamashita S et al. 2007).

Tanı biyopsisi ve NAKT sonrası biyopsisin de survivin immunohistokimyasal boyama yaptığımız 36 hastada NAKT sonrası survivin ekspresyonunun azaldığını saptadık. Fakat bu azalma ile yanıt arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,61$).

Tanı patolojileri olan 52 hastada survivin ekspresyonu ile meme de ($p=0,11$) patolojik yanıt arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı.

Lenf nodunda ($p=0,009$) survivin ile patolojik yanıt arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı. İlk patoloji de survivin boyanma yüzdesi düşük olanlarda patolojik cevap yüksek bulundu. Literatürde ilk olarak saptandı.

Literatür ile uyumlu olarak memede HER-2 pozitif olup trastuzumab alanlar, HER-2 pozitif trastuzumab alamayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek patolojik yanıt saptandı ($p=0,03$).

Literatür ile uyumlu olarak lenf nodunda patolojik yanıt oranı verilen neoadjuvan KT kür sayısı artışı ile doğru orantılı olarak istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0,034$).

Yine literatürle uyumlu olarak lenf nodunda patolojik yanıt oranı HER-2 pozitif hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,037$).

Sonuç olarak bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalarda, literatürde ilk defa NF- κ B, survivin ve Ki-67 indeksinin tümör yanıtı ile ilişkisi birlikte incelenmiştir. Kemoterapi öncesi survivin ekspresyonu ile lenf nodu yanıtı arasında ilişki ortaya kondu. NAKT sonrası NF- κ B ekspresyonun yanıt olmayanlarda azaldığı, parsiyel yanıt olanlarda ise arttığı gösterildi. Ki-67 ile meme ve lenf nodu yanıtı arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu konu ile ilgili daha geniş hasta serilerinde prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

(1996). "Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer." *Lancet* 347(9017): 1713-1727.

(1997). "Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer." *Lancet* 350(9084): 1047-1059.

Adida C, Crotty PL, McGrath J, et al. Developmentally regulated expression of the novel cancer anti-apoptosis gene survivin in human and mouse differentiation. *Am J Pathol* 1998; 152: 43–49.

Albain, K. S., D. C. Allred and G. M. Clark (1994). "Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials?" *J Natl Cancer Inst Monogr*(16): 35-42.

Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, et al. Her-2/neu in node-negative breast cancer: Prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 10:599-605,1992

Altieri DC. Validating survivin as a cancer therapeutic target. *Nat Rev Cancer* 2003;3: 46–54.

Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997; 3:917-921.

Armstrong DK, Fetting JH, Davidson NE, Gordon GB, Huelskamp AM, Abeloff MD. Sixteen week dose intense chemotherapy for inoperable, locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28:277-284.(PMID: 8018956).

Banelli, B., I. Casciano, A. Di Vinci, B. Gatteschi, A. Levaggi, F. Carli, et al. (2010). "Pathological and molecular characteristics distinguishing contralateral metastatic from new primary breast cancer." *Ann Oncol* 21(6): 1237-1242

- Barni S, Mandala M. Locally advanced breast cancer. *Current Opinion in Obstet and Gynecol* 2006;18:47-52. (PMID:16493260).
- Barsky SH, MRGozek E, Love R. Inflammatory Breast Cancer. In *The Breast*. Bland KI, Copeland EM (eds) Fourth ed. Volume II, Elsevier - Canada 2009:1393-1404.
- Bath A, Craig PH and S. MJ. (1997). "Predictors of axillary lymphnode metastases in patients with T1 breast carcinoma." *Cancer* 79: 1918-1922.
- Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, Paik S, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019-2027. (PMID: 16606972).
- Beg AA, Sha WC, Bronston RT, Ghosh S, et al. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NFkB. *Nature* 1995; 376: 167-170.
- Bernstein, L., B. E. Henderson, R. Hanisch, J. Sullivan-Halley and R. K. Ross (1994). "Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women." *J Natl Cancer Inst* 86(18): 1403-1408.
- Bharti AC, Aggarwal BB. Nuclear factor-kappa B and cancer: its role in prevention and therapy. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 883-888.
- Bhatia, S., Y. Yasui, L. L. Robison, J. M. Birch, M. K. Bogue, L. Diller, et al. (2003). "High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group." *J Clin Oncol* 21(23): 4386-4394.
- Blackwell TS, Christman JW. The role of nuclear factor-kappa B in cytokine gene regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17(1):3-9.

- Bocker, W. (2002). "[WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs:pathology and genetics]." *Verh Dtsch Ges Pathol* 86: 116-119.
- Briest S, Stearns V. Neoadjuvant Therapy. In *Early Diagnosis and Treatment of Breast Cancer*. Jacobs L, Finlayson CA (eds) Saunders- Elsevier Philadelphia, 2011:261-279.
- Breast Cancer In: *NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology v.2.2011*.
- Brinton, L. A., R. Hoover and J. F. Fraumeni, Jr. (1983). "Reproductive factors in the aetiology of breast cancer." *Br J Cancer* 47(6): 757-762.
- Buchholz TA, Garg AK, Chakravarti N, et al. The nuclear transcription factor kappaB/bcl-2 pathway correlates with pathologic complete response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:8398e402.
- Burcombe RJ, Makris A, Richman PI et al. Evaluation of Ki67 proliferation index before and during neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 2002; 76:(Abstr 229).
- Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:1606-1645
- Campbell, J. B. (2002). "Breast cancer-race, ethnicity, and survival: a literature review." *Breast Cancer Res Treat* 74(2): 187-192.
- Casciato DA and T.M. (2009). "Manual of Clinical Oncology 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins " *Breast Cancer*: 237-265.
- Chavez-MacGregor M, Gonzales-Angulo AM. Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy and residual disease. *Clin Transl Oncol* 2010;12:461-467. (PMID:20615822).

- Clavel-Chapelon, F. and M. Gerber (2002). "Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis?" *Breast Cancer Res Treat* 72(2): 107-115.
- Cristofanilli M, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Update on the Management of Inflammatory Breast Cancer. *The Oncologist* 2003; 8:141-148.(PMID:12697939).
- Cuzick, J. (2003). "Epidemiology of breast cancer--selected highlights." *Breast* 12(6): 405-411.
- Das KC, White CW. Activation of NF-kappaB by antineoplastic agents. Role of protein kinase C. *J Biol Chem* 1997;272:14914-20.
- Devita V., Lawrence T and Rosenberg S (2003). "Principles and Practice of Oncology." Lippincott Williams & Wilkins (LWW) *Cancer of The Breast* 7th Edition: 1399-1487.
- Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana-Hulin M, Namer M, Mauriac L, Guastalla JP, Pujade-Lauraine E, Kerbrat P, Maillart P, Penault-Llorca F, Buyse M, Pouillart P. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4958-4965.(PMID: 15611510).
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Grene FI, Trotti A (Eds). *Breast in AJCC Cancer Staging Manual*. Seventh Edition. Springer, Chicago, IL 2010:345-377.
- Elledge, R. M., G. M. Clark, G. C. Chamness and C. K. Osborne (1994). "Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States." *J Natl Cancer Inst* 86(9): 705-712.
- Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1380-8.

- Elston, C. W. and I. O. Ellis (1991). "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* 19(5): 403-410.
- Engin, K. (2005). "Meme Kanserinde Klinik prognostik faktörler." *Meme Kanserleri, Nobel Tıp Kitabevleri*: 207-211
- Yeşim Eralp, Serkan Keskin, Ebru Akışık, Elif akışık et al. 'Predictive Role of Midtreatment Changes in Survivin, GSTP1, and Topoisomerase 2a Expressions for Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Breast Cancer' *Am J Clin Oncol* 2012;00:000–000
- Feinleib, M. (1968). "Breast cancer and artificial menopause: a cohort study." *J Natl Cancer Inst* 41(2): 315-329.
- Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic.M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2672-2685.(PMID:9704717).
- Frasor J, Danes JM, Komm B, Chang KC, Lyttle CR, Katzenellenbogen BS. Profiling of estrogen up- and down-regulated gene expression in human breast cancer cells: insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype. *Endocrinology* 2003;144:4562–74.
- Frasor J, Weaver A, Pradhan M, et al. Positive cross-talk between estrogen receptor and NF-kappaB in breast cancer. *Cancer Res* 2009;69:8918e25.
- Garber, J., Silva EO and Z. S. (Eds.) (2005). "Risk Factors In Breast Cancer." Elsevier Saunders 3rs Edition: 26-53.
- Garg A, Aggerwal BB. Nuclear transcription factor-kappaB as a target for cancer drug development. *Leukemia* 2002; 16: 1053-1068.
- Gerdes J, Scholzen T. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell*

Physiol. 2000; 182 (3): 311-322.

Gionet N, Jansson D, Mader S, et al. NF-kappaB and estrogen receptor alpha interactions: Differential function in estrogen receptor-negative and -positive hormone-independent breast cancer cells. *J Cell Biochem* 2009;107:448e59.

Gruvberger S, Ringner M, Chen Y, et al. Estrogen receptor status in breast cancer is associated with remarkably distinct gene expression patterns. *Cancer Res* 2001;61:5979–84.

Gusterson, B. A., D. T. Ross, V. J. Heath and T. Stein (2005). "Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer." *Breast Cancer Res* 7(4): 143-148.

Han S, Kim J, Lee J, et al. Comparison of 6 cycles versus 4 cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel chemotherapy in stages II and III breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(6):583.

Hankey, B. F., R. E. Curtis, M. D. Naughton, J. D. Boice, Jr. and J. T. Flannery (1983). "A retrospective cohort analysis of second breast cancer risk for primary breast cancer patients with an assessment of the effect of radiation therapy." *J Natl Cancer Inst* 70(5): 797-804.

Hankinson, S. E., W. C. Willett, G. A. Colditz, D. J. Hunter, D. S. Michaud, B. Deroo, et al. (1998). "Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer." *Lancet* 351(9113): 1393-1396.

Heimann, R., F. Lan, R. McBride and S. Hellman (2000). "Separating favorable from unfavorable prognostic markers in breast cancer: the role of E-cadherin." *Cancer Res* 60(2): 298-304.

Henderson, B. E., M. C. Pike and J. T. Casagrande (1981). "Breast cancer and the oestrogen window hypothesis." *Lancet* 2(8242): 363-364.

Henderson, B. E., R. Ross and L. Bernstein (1988). "Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture." *Cancer Res* 48(2): 246-253.

- Henderson, I. C. and A. J. Patek (1998). "The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer." *Breast Cancer Res Treat* 52(1-3): 261-288.
- Herrinton, L. J., A. F. Saftlas, J. L. Stanford, L. A. Brinton and J. N. Wolfe (1993). "Do alcohol intake and mammographic densities interact in regard to the risk of breast cancer?" *Cancer* 71(10): 3029-3035.
- Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:169-185. (PMID:15803364).
- Hislop, T. G., P. R. Band, M. Deschamps, V. Ng, A. J. Coldman, A. J. Worth, et al. (1990). "Diet and histologic types of benign breast disease defined by subsequent risk of breast cancer." *Am J Epidemiol* 131(2): 263-270.
- Hoover, R., L. A. Gray, Sr., P. Cole and B. MacMahon (1976). "Menopausal estrogens and breast cancer." *N Engl J Med* 295(8): 401-405.
- Howe, H. L., X. Wu, L. A. Ries, V. Cokkinides, F. Ahmed, A. Jemal, et al. (2006). "Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations." *Cancer* 107(8): 1711-1742.
- Jones RL, Salter J, A'Hern R, et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008.
- Kamihara S, Yamada Y, Hirakata Y, et al. Aberrant expression of caspase cascade regulatory genes in adult T-cell leukemia: survivin is an important determinant for prognosis. *Br J Haematol* 2001;114:63-69.
- Karin M, Delhase M. The I κ B kinase (IKK) and NF- κ B: key elements of proinflammatory signalling. *Semin Immunol* 2000; 12: 85- 98.
- Karlsson YA, Malmstrom PO, Hatschek T, Fornander TG, Soderberg M, Bengtsson NO, Jansson TE, Sjoberg SM, Bergh JC. Multimodality treatment of 128 patients with

locally advanced breast carcinoma in the era of mammography screening using Standard polychemotherapy with 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide: prognostic and therapeutic implications. *Cancer* 1998;83:936-947. (PMID:9731898).

Kayihan Engin (2005). "Meme Kanserleri." *Nobel Tıp Kitabevleri*: 207-211.

Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *J Clin Oncol* 2006; 24:1940-1949. (PMID:16622270).

Kennedy SM, O'Driscoll L, Purcell R, et al. Prognostic importance of survivin in breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 88:1077-83.

Kill R. Localisation of the Ki-67 antigen within the nucleolus. *Journal of Cell Science*. 1996; 19: 1253-1263

Klijn JGM, Berns PMJJ, Schmits PLM, Foekens JA. The Clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocr Rev* 13:3-17,1992

Knekt, P., A. Aromaa, J. Maatela, G. Alfthan, R. K. Aaran, M. Hakama, et al. (1990). "Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women." *J Natl Cancer Inst* 82(10): 864-868.

Koda M, Sulkowski S, Kanczuga-Kuda L. Expression of ER alpha, ER beta and Ki-67 in primary tumors and lymph node metastases in breast cancer. *Oncol Rep*. 2004; 11: 753-759.

Kuzey, G. M. (2007). "Temel Patoloji ": 705-719

- Lee, G. and A. Dennis (2008). "Cecil's Textbook Of Medicine." 23rd Edition: Chapter 208.
- Lee J, Im YH, Lee SH, et al. Evaluation of ER and Ki-67 proliferation index as prognostic factors for survival following neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/docetaxel for locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:569–77.
- Li F, Ambrosini G, Chu EY, et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature* 1998; 396:580–584.
- Li Q, Verma IM. NF- κ B regulation in the immun system. *Nature Reviews* 2002; 2: 725-735.
- Lundin, J., M. Lundin, K. Holli, V. Kataja, L. Elomaa, L. Pylkkanen, et al. (2001). "Omission of histologic grading from clinical decision making may result in overuse of adjuvant therapies in breast cancer: results from a nationwide study." *J Clin Oncol* 19(1): 28-36.
- Lynch, H. T., G. M. Mulcahy, P. Lynch, H. Guirgis, F. Brodkey, J. Lynch, et al. (1976). "Genetic factors in breast cancer: a survey." *Pathol Annu* 11: 77-101.
- McGuire, W. L. and G. M. Clark (1992). "Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer." *N Engl J Med* 326(26): 1756-1761.
- MacMahon, B., P. Cole, T. M. Lin, C. R. Lowe, A. P. Mirra, B. Ravnihar, et al. (1970). "Age at first birth and breast cancer risk." *Bull World Health Organ* 43(2): 209-221.
- Manders P, Sweep CGJ, Tjan-Heijnen VCG, et al. Vascular endothelial growth factor independently predicts the efficacy of postoperative radiotherapy in nodenegative breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9:6363–70.
- Manjer, J., G. Berglund, L. Bondesson, J. P. Garne, L. Janzon and J. Malina (2000). "Breast cancer incidence in relation to smoking cessation." *Breast Cancer Res Treat* 61(2): 121-129.
- Martin D Abelof, James O. Armigate, John E Niederhuber, Michael B Kastan and W. G. McKenna (2004). *Clinical Oncology* 3rd Edition: 2369-2471

- Mazouni C, Kau SW, Frye D, Andre F, Kuerer HM, Buchholz TA, Symmans WF, Anderson K, Hess KR, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Pusztai L. Inclusion of taxanes, particularly weekly paclitaxel in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen receptor positive breast cancers. *Ann Oncol* 2007;18:874-880.(PMID: 17293601).
- Mellemgaard, A., M. Ewertz and E. Lynge (1990). "The association between risk of breast cancer and age at first pregnancy and parity in Maribo County, Denmark." *Acta Oncol* 29(6): 705-708.
- Montagut C, Tusquets I, Ferrer B, et al. Activation of nuclear factor-kappa B is linked to resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:607e16.
- Morimoto, L. M., E. White, Z. Chen, R. T. Chlebowski, J. Hays, L. Kuller, et al. (2002). "Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States)." *Cancer Causes Control* 13(8): 741-751.
- M. S. Mano, A. Awada. Primary chemotherapy for breast cancer: the evidence and the future. *Ann Oncol* 2004; 15: 1161–71.
- Nguyen, P. L., A. G. Taghian, M. S. Katz, A. Niemierko, R. F. Abi Raad, W. L. Boon, et al. (2008). "Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy." *J Clin Oncol* 26(14): 2373-2378.
- Nixon, A. J., D. Neuberg, D. F. Hayes, R. Gelman, J. L. Connolly, S. Schnitt, et al. (1994). "Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer." *J Clin Oncol* 12(5): 888-894.
- Page, D. L., K. E. Salhany, R. A. Jensen and W. D. Dupont (1996). "Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma." *Cancer* 78(2): 258-266.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
- Petit T, Wilt M, Velten M, Millon R, Rodier JF, Borel C et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status

as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2004; 40: 205–211.

Pike, M., L. Bernstein and D. Spicer (1993). "Exogenous hormones and breast cancer risk. In Neiderhuber, J. (ed.)." *Current Therapy in Oncology*. BC

Pike, M. C., B. E. Henderson, J. T. Casagrande, I. Rosario and G. E. Gray (1981). "Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women." *Br J Cancer* 43(1): 72-76.

Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-785.(PMID: 18258986).

Robin L Jones, Federico Rojo, Roger A'Hern, Nadia Villena, Janine et al (2011). 'Nuclear NF-kB/p65 expression and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer' *J Clin Pathol* 2011;64:130e135

Ronckers, C. M., C. A. Erdmann and C. E. Land (2005). "Radiation and breast cancer: a review of current evidence." *Breast Cancer Res* 7(1): 21-32.

Rosai J. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*. Ninth ed. New York: Mosby, 2004; 65, 1361-1411, 2817.

Ross W, Hall P.A. Ki-67: From antibody to molecule to understanding? *J Clin Pathol: Mod Pathol*. 1995; 48: 113-117.

Rundall BK, Denlinger CE, Jones DR. Combined histone deacetylase and NF-kB inhibition sensitizes non-small cell lung cancer to cell death. *Surgery* 2004; 136: 416-425.

Sah NK, Khan Z, Khan GJ, Bisen PS. Structural, functional and therapeutic biology of survivin. *Cancer Letters* 2006;1-8.

Sainsbury JR, Nicholson S, Angus B, Farndon JR, Malcolm AJ, Harris AL: *Epidermal*

growth factor receptor status of histological sub-types of breast cancer. *Br J Cancer* 8:458-460,1988

Sallinen PK, Haapasalo HK, Visakorpi T and ark. Prognostication of astrocytoma patient survival by Ki-67 (MIB-1), PCNA ve S-phase fraction using archival paraffin-embedded samples. *J Pathol.* 1994; 174: 275-282.

Sen R, Baltimore D. Inducibility of immunoglobulin enhancer-binding protein NF- κ B by a posttranslational mechanism. *Cell* 1986;47: 921-928.

Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivetto I, Whelan T, Reyno L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170:983-994. (PMID: 15023926).

Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004; 100:2512-2532. (PMID: 15197792).

Silva OE, Zurida S. Stage III disease In *Breast Cancer. A Practical Guide* 3rd edition, Elsevier Saunders, Toronto,2005:230-237.

Singh M, Bleile MJ, Shroyer AL, Heinz D, Jarboe EA, Shroyer KR. Analysis of survivin expression in a spectrum of benign to malignant lesions of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004;12(4):296-304.

Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, Ah-See AK, Eremin O, Walker LG, Sarkar TK, Eggleton SP, Ogston KN. Neoadjuvan chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20:1456-1466.(PMID:11896092).

Somlo G, Frankel P, Margolin K, et al. Favorable outcome in inflammatory stage IIIB breast cancer following dose-intense chemotherapy (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:35a.

- Stenberg, S. (1999). " Diagnostic Surgical Pathology." Lippincot Williams and Wilkins Philadelphia Vol I: 319-379.
- Tanaka K, Iwamoto S, Gon G, et al. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2000;6:127–134.
- Tapia MA, Gonzalez-Navarrete I, Dalmases A, et al. Inhibition of the canonical IKK/ NF kappa B pathway sensitizes human cancer cells to doxorubicin. *Cell Cycle* 2007;6:2284e92.
- Tarnawski AS, Szabo I: Apoptosis-programmed cell death and its relevance to gastrointestinal epithelium: survival signal from the matrix. *Gastroenterology*, 2001;120:294-298
- Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H, Tomiak E, Pritchard KI, Hamilton A, Piccart MJ; EORTC. Final Results of a Randomized Phase III Trial Comparing Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil With a Dose- Intensified Epirubicin and Cyclophosphamide + Filgrastim as Neoadjuvant Treatment in Locally Advanced Breast Cancer: An EORTC-NCIC-SAKK Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:843-850.(PMID:12610183).
- Thune, I. and A. S. Furberg (2001). "Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific." *Med Sci Sports Exerc* 33(6 Suppl): S530-550; discussion S609-510.
- Tran J, Master Z, Yu JL, Rak J, Dumont DJ, Kerbel RS. A role for survivin in chemoresistance of endothelial cells mediated by VEGF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:4349–54.
- Topuz E., Aydın A. and Dinçer M. (2003). " Meme Kanseri.", Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul: 224-225.
- Trichopoulos D, Mac Mahon B and Cote P (1972). "The menopause and breast cancer risk." *JNCI* 48: 605-609.
- Ünal C and Ü. H (2001). "Meme Hastalıkları." Nobel Tıp Kitabevleri: 10-34.

- Van Laere SJ, Van der Auwera I, Van den Eynden GG, et al. NF-kappaB activation in inflammatory breast cancer is associated with oestrogen receptor downregulation, secondary to EGFR and/or ErbB2 overexpression and MAPK hyperactivation. *Br J Cancer* 2007;97:659e69.
- Verdecia MA, Huang H, Dutil E, Kaiser DA, Hunter T, Noel JP. Structure of the human anti-apoptotic protein survivin reveals a dimeric arrangement. *Nat Struct Biol* 2002;7: 620–3.
- Von Minckwitz G. Docetaxel /antracycline combinations for breast cancer treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 485-495. (PMID:17309343).
- Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T, Semba K, Nomura N, Miyajima N, Saito T, Toyoshima K. Similarity of protein encoded by the human cerbB2 gene to epidermal growth factor receptor. *Nature* 319,230-234,1986.
- Yamashita S, Masuda Y, Kurizaki T, et al. Survivin expression predicts early recurrence in early-stage breast cancer. *Anticancer Res.* 2007;27:2803–2808.
- Yin HF, Wang YH, Qin XQ, Zhang H, Li T, Ye JM, Liu YH[Effect of neoadjuvant chemotherapy on histologic grade and expression of biological markers in breast cancer *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2009;31(11):858-62.
- Zaffaroni N, Daidone MG. Survivin expression and resistance to anticancer treatments: perspectives for new therapeutic interventions. *Drug Resist Updat* 2002;5:65–72.
- Zhou Y, Yau C, Gray JW, et al. Enhanced NF kappa B and AP-1 transcriptional activity associated with antiestrogen resistant breast cancer. *BMC Cancer* 2007;7:59.
- Wang, D. Y., B. L. DeStavola, D. S. Allen, I. S. Fentiman, R. D. Bulbrook, J. L. Hayward, et al. (1997). "Breast cancer risk is positively associated with height." *Breast Cancer Res Treat* 43(2): 123-128.