

T.C.
NECMEDDİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİNİN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE OLAN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hüseyin GÜLYER

UZMANLIK TEZİ

KONYA- 2013

T.C.
NECMEDDİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK

**TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİNİN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ İLE VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE OLAN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hüseyin GÜLYER

UZMANLIK TEZİ

Danışman:Doç. Dr. Melih Cem BÖRÜBAN

KONYA- 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bizleri aydınlatan, bilgilendiren ve çalışmalarımızı destekleyen, mesleki yeteneklerimizin gelişmesi için örnek olan, deneyimlerini bizimle paylaşan tüm hocalarıma, tezimi hazırlamam esnasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Onkoloji hastaları verilerine ulaşmamda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. M. Kadri ALTUNDAĞ' a, tezimin istatistiksel ve analiz kısımlarında sürekli yardımcı olan Doç. Dr. Mehmet ARTAÇ' a, bu zorlu yolda beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personellerimize, bana tüm yaşamım boyunca daima destek olan sevgisini esirgemeyen aileme ve hep yanımda olan eşime sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Hüseyin GÜLYER

2013 KONYA

ÖZET

TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİNİN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE OLAN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu retrospektif çalışmadaki amacımız, triple reseptör negatif (östrojen, progesteron ve CerbB2 reseptörü negatif) , metastatik olmayan meme kanserli hastalarda vücut kitle indeksi ve diğer prognostik faktörlerin klinik gidiş ve hastalıksız sağ kalım üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Materyal Metod: 2000–2012 yılları arası N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi ‘ ne ve Hacettepe Üniversitesi Hastanesine başvuran toplam 3481 hasta içinden, triple negatif olan 386 hastadan boy ve kilo bilgilerine ulaşılan 291 evre 1-2-3 hasta değerlendirildi. Metastatik, bilateral meme kanseri olanlar ve erkek hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar vücut kitle indeksine göre iki gruba ayrıldı: non-obez ($VKI < 30 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Kaplan Meier metodu kullanılarak VKİ ve diğer prognostik faktörler ile hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki ve cox regresyon modeli ile prognostik faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Sonuçlar: Kriterlere uyan 291 hasta dosyası tarandı. Hastaların yaş ortalaması 49 ± 12 ve hastaların % 57.4 nonobez, % 42.6’sı obezdi. Ortalama takip süresi 130 ± 15 aydı. Nonobez grupta hastalıksız sağkalım oranına henüz ulaşamadı, obez grupta ise hastalıksız sağ kalım median 65,2 ay (güven aralığı %95 CI 48.033-82.464) olarak değerlendirildi ($p=0.062$). Multivariate analizde ise histoloji ($p=0.017$), evre ($p=0.007$) ve metastatik lenf nodu sayısı ($p=0.009$) hastalıksız sağ kalım açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu

Tartışma: Son zamanlarda hormon reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda obezitenin kötü prognostik faktör olduğu ancak triple negatif hastalarda ise prognozla ilişkisiz olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise nonobez grupta hastalıksız sağkalıma henüz ulaşamadı ve istatistiksel anlamlı olmasa da triple negatif hastalarda hastalıksız sağ kalım daha kısa olduğu anlamlı olma eğilimindeydi. Bu verileri desteklemek için daha fazla hasta gruplarının olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Triple negatif meme kanseri, vücut kitle indeksi, obezite, hastalıksız sağ kalım, prognoz

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATION BETWEEN BODY MASS INDEX AND TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER AND THE PROGNOSTIC FACTORS

Objective: In this retrospective study, we aimed to evaluate the effect body mass index and other prognostic factors on the clinical course and recurrence free survival on triple receptor-negative (estrogen, progesterone, and CerbB2 receptor negative) non-metastatic breast cancer patients.

Materials and Methods: A total of 3481 records of patients with breast cancer were evaluated in NEU Meram Faculty of Medicine and Hacettepe University Hospital between years of 2000 and 2012. 291 of 386 patients with grade 1-2-3, triple negative breast cancer whose height and weight data were available were included. Metastatic, bilateral breast cancer and male patients were excluded. Patients were divided into two groups according to body mass index: non-obese (BMI <30 kg/m²), and obese (\geq 30 kg/m²). Kaplan-Meier method was used to show the relationship between recurrence free survival and body mass index and also cox regression model to determine prognostic factors.

Results: The mean age of 291 patients was 49 ± 12 and 57.4% of patients was non-obese and 42.6% was obese. Mean follow-up time was 130 ± 15 months. In non-obese group, recurrence free survival rate has not been achieved yet. In obese group, the median disease-free survival was 65.2 months (95% confidence interval, CI 48.033-82.464) ($p = 0.062$). In multivariate analysis, histology ($p = 0.017$), stage ($p = 0.007$) and number of metastatic lymph nodes ($p = 0.009$) were found to be independent risk factors for recurrence free survival.

Discussion: In recent years, obesity has been reported as a poor prognostic factor in patients with hormone receptor-positive breast cancer but it was found to be unrelated with triple negative patients. In our study, recurrence free survival has not been achieved yet in non-obese group and in obese group it is tended to be significantly shorter. New studies with larger groups of patients are needed to confirm this data.

Keywords: Triple negative breast cancer, body mass index, obesity, recurrence free survival, prognosis

KISALTMALAR

ADK	: Alt Dış Kadran
AİK	: Alt İç Kadran
CI	: Güvenlik Aralığı
ER	: Östrojen reseptörü
GSK	: Genel Sağ Kalım
HER2 Neu	: İnsan epidermal growth faktör reseptörü
HR	: Hazard Oranı
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HSK	: Hastaliksız Sağ Kalım
İDC	: İnfiltratif Duktal Karsinom
İLC	: İnvaziv Lobuler Karsinom
KT	: Kemoterapi
OKS	: Oral Kontraseptif
PR	: Progesteron reseptörü
RT	: Radyoterapi
TNMK	: Triple Negatif Meme Kanseri
ÜDK	: Üst Dış Kadran
ÜİK	: Üst İç Kadran
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Meme Kanseri Sınıflaması	6
Tablo 2: TNMK Ve Kan Grubu Arasındaki İlişki	22
Tablo 3: VKİ İle Hasta ve Tümör İlişkisi	26
Tablo 4: Obezite İle HSK İlişkisi	29
Tablo 5: Ailede Kanser Öyküsü Olan Hastalarda Rekürrens	31
Tablo 6: Ailede Kanser Öyküsü İle HSK İlişkisi	31
Tablo 7: Tümör Çapı İle HSK İlişkisi	32
Tablo 8: Metastatik Lenf Nodu Sayısı İle Rekürrens	33
Tablo 9: Evre İle Rekürrens	34
Tablo 10: Evre İle HSK İlişkisi	35
Tablo 11: Taxan Kullanımı İle Rekürrens	36
Tablo 12: Taxan Kullanımı İle HSK İlişkisi	36
Tablo 13: Neoadjuvan KT Kullanımı İle Rekürrens	37
Tablo 14: Neoadjuvan KT Kullanımı İle HSK İlişkisi	37
Tablo 15: Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Regresyon Analizi (HSK)	38
Grafik 1: Ortalama Tanı Anındaki Yaş Dağılımı	22
Grafik 2: VKİ İle HSK İlişkisi	25
Grafik 3: Ailede Kanser Öyküsü İle HSK İlişkisi	32
Grafik 4: Tümör Çapı İle HSK İlişkisi	33
Grafik 5: Metastatik Lenf Nodu Sayısı İle HSK İlişkisi	34
Grafik 6: Evre İle HSK İlişkisi	35
Grafik 7: Taxan Kullanımı İle HSK İlişkisi	36
Grafik 8: Neoadjuvan KT Kullanımı İle HSK İlişkisi	37

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
KISALTMALAR	vi
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Anatomisi.....	3
2.2. Meme Histolojisi.....	3
2.3. Meme Kanseri.....	5
2.3.1. Epidemiyoloji.....	5
2.3.2. Patoloji.....	5
2.3.3. Etyoloji Ve Risk Faktörleri.....	7
2.3.3.1. Ailede Meme Kanseri Öyküsü.....	7
2.3.3.2. Cinsiyet.....	7
2.3.3.3. Vücut Ağırlığı.....	8
2.3.3.4. Sosyoekonomik Düzeyin Yüksekliği.....	8
2.3.3.5. Yaş.....	8
2.3.3.6. Egzersiz.....	9
2.3.3.7. Diyet Alışkanlığı.....	9
2.3.3.8. Alkol.....	9
2.3.3.9. Sigara.....	10
2.3.3.10. Radyasyon.....	10
2.3.3.11. Karşı Meme.....	10
2.3.3.12. Oral Kontraseptif (OKS) ve Hormon Replasman Tedavisi (HRT) Kullanma.....	10
2.3.3.13. Menarş Yaşı.....	11
2.3.3.14. Menopoz Yaşı.....	11
2.3.3.15. Doğum.....	12
2.3.3.16. Emzirme.....	12
2.3.4. Meme Kanseri Evrelemesi.....	12
2.3.5. Moleküler Sınıflama.....	12

2.3.6. Triple Negatif Meme Kanseri (TNMK).....	13
2.3.7. Meme Kanseri Prognostik Faktörler.....	15
2.3.7.1. Aksiller Metastaz.....	15
2.3.7.2. Tümör Boyutu.....	15
2.3.7.3. Tümör Grade.....	16
2.3.7.4. Hastanın Yaşı.....	16
2.3.7.5. Etnik Özellikler.....	16
2.3.7.6. Tümör Yerleşim Yeri.....	16
2.3.7.7. Histolojik Tip.....	17
2.3.7.8. Elastozis.....	17
2.3.7.9. Stromal Reaksiyon.....	17
2.3.7.10. Tümör Kenarı.....	17
2.3.7.11. Nekroz.....	18
2.3.7.12. Lenfovasküler İnvazyon.....	18
2.3.7.13. Tümör Proliferasyon İndeksi.....	18
2.3.7.14. ER Ve PR nin Prognostik Önemi.....	18
2.3.7.15. Tümör Angiogenezis.....	19
2.3.7.16. Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR).....	19
2.3.7.17. Transforming Growth Faktör- β	19
2.3.7.18. Bcl-2.....	19
2.3.7.19. Ps2.....	19
2.3.7.20. Katepsin D.....	19
2.3.7.21. NM23 Mutasyonu.....	20
2.3.7.22. E-kadherin, Mikrodamar Yapısı (angiogenesis).....	20
3. MATERYAL VE METOD.....	21
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	21
5. BULGULAR.....	23
6. TARTIŞMA.....	39
7. SONUÇLAR.....	47
8. KAYNAKLAR.....	48

1.GİRİŞ

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. Yedi kadından birinde tüm yaşamı boyunca meme kanseri gelişmektedir ve kadınlarda görülen kanserlerin %32 si meme kanseridir. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %15 meme kanseridir ve akciğer kanserinden sonra 2. sıradadır. Erkeklerde ise meme kanseri %1 sıklıkta görülmektedir ve kadınlarda görülen meme kanserine benzer özellikler gösterir. Tüm dünyada her yıl 1.000.000 dan fazla yeni meme kanseri vakası görüleceği tahmin edilmektedir (Lee et al. 2008).

Meme kanserine bağlı insidans ve mortalite dramatik olarak ırklara göre farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde en az iken batılı toplumlarda en yüksek insidans görülmektedir ve bu durum muhtemelen sosyodemografik, diyetel ve nutrisyonel gibi faktörlerle ilişkilidir (Lee et al. 2008).

Meme kanseri immünhistokimyasal olarak incelendiğinde çeşitli tümör alt gruplarından oluşan heterojen bir kanser türüdür. Mikroarray yöntemiyle invaziv meme kanserleri 4 gruba ayrılmaktadır. Bu gruplar; Luminal-hormon reseptör pozitif tip, normal meme dokusu benzeri, bazal hücreli, HER2 ekspresyonu gösterenler şeklindedir (Carey et al. 2006). Triple negatif meme kanserleri (TNMK) steroid hormon reseptörü olan östrojen (ÖR) ve progesteron reseptörlerinin (PR) negatif, insan epidermal growth faktör reseptörü (HER2) overekspresyonu göstermeyen alt gruptur (Millikan et al. 2008).

Bazı çalışmalarda ırklar arasında TNMK için prevalans farklı olduğu söylene de tüm meme kanserlerinin %15'i triple negatif histolojidedir (Lara-Medina et al. 2011).

Meme kanserinin diğer tiplerine göre kıyaslandığında TNMK sıklıkla agresif, invaziv, yüksek grade li ve lenf nodu pozitif olarak tanı almaktadır ve bu durum mortalite ve morbidite için artmış prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Davis et al. 2012).

Başka bir çalışmada ise TNMK olmayan grupla karşılaştırıldığında bu lezyonların genellikle genç zenci kadınlarda, yüksek grade li, uzak visseral organ metastazı için daha

eğilimli ve daha kötü klinik gidiş, adjuvan tedavi sonrası daha yüksek rekürrenslle birlikte olduğu vurgulanmıştır (Ademuyiwa et al. 2011).

TNMK değişik duktal histoloji, yüksek grade, yüksek proliferasyon ve mitotik oranla karakterize; yüksek rekürrens ve düşük kanser spesifik survey ile karakterizedir (Lara-Medina et al. 2011).

Evre, grade, tanı anındaki yaş, hormon reseptör durumu, genetik faktörler, ırk, komorbiditeler, performans durumu ve sistemik tedaviye uygunluk gibi faktörler meme kanserli hastalarda klinik gidiş etkileyen faktörlerdir (Ademuyiwa et al. 2011).

TNMK özellikle ilk 5 yıl içerisinde meme kanserlerinin diğer tiplerine kıyasla visseral organ metastazı ile daha sık rekürrens göstermektedir. Beş yıldan sonra ise risk dramatik olarak azalmaktadır (Davis et al. 2012). Meme kanserli hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça klinik gidişte kötüleşmektedir (Ademuyiwa et al. 2011). Meme kanserli obez hastalarda 10 yıl sonrası %46 uzak metastaz ve %38 artmış mortalite riski bulunmaktadır (Davis et al. 2012).

Bizde bu çalışmamızda daha önce literatürde yeterli bilgi birikiminin olmadığı TNMK nin VKİ ile olan ilişkisi ve diğer prognostik faktörlerle olan birlikteliğini değerlendirmek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Meme Anatomisi

Erişkin bir kadında meme glandı, genellikle ön göğüs duvarının süperfisyal pektoral fasyanın süperfisyal ve derin tabakaları arasında, 2. ve 3. kostalar ile 6. veya 7. kostalar arasında yer alır. İçte sternumun kenarından dışta ön ve orta aksiller çizgiye kadar uzanırlar. Her bir meme; üst dış kadran (ÜDK), alt dış kadran (ADK), üst iç kadran (ÜİK), alt iç kadran (AİK) ve areola olmak üzere bölümlere ayrılarak değerlendirilir. Memenin ÜDK diğer kadrana göre çok daha fazla glandüler elemanlar içerdiği için, bu kadranda benign ve malign meme tümörleri daha sık görülmektedir. Memenin yukarı aşağı çapı ortalama 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı yaklaşık 5-7 cm dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı, 150-200 gr ve laktasyonda ise 400-500 gr kadardır (Ünal C et al. 2001).

Memenin arterlerine bakıldığında kanlanması internal torasik, lateral torasik, torakoakromial arterin pektoral dalı, supreme torasik, posterior interkostal arterlerin lateral dalları, subskapsuler ve torakodorsal arter den sağlanmaktadır. Venöz sistem ise memeden kan taşıyan en büyük ven olan internal mamarian ven, aksiler ven ve interkostal venler ile sağlanmaktadır (Ünal C et al. 2001).

Mememin toplam drenajının %75'inden fazlası, özellikle memenin dış kadrana gelenden aksillada yerleşmiş aksiler lenf nodlarına, %3'ü ise internal mamarian lenf nodlarına boşalmaktadır (Ünal C et al. 2001).

2.2.Meme Histolojisi

Meme bezleri, modifiye olmuş ve oldukça özelleşmiş tipte ter bezleridir. Her bir meme bezi, bileşik tübüloalveoler tip bezler içeren 15-25 adet lobülden oluşmuştur. Her lob, yoğun bağ dokusu ve çok miktarda yağ dokusundan oluşmuş bölmelerle birbirlerinden ayrılır ve her lobun kendisine ait bir boşaltıcı laktiferöz duktusu vardır. Duktusların epitelyumu iki katlıdır; bazal tabakadaki hücreler kübik yüzeydekiler ise silindiriktir. Her duktus 4.5 cm uzunluğundadır ve meme başından dışarıya açılır. Bu bölgede çok katlı

yassı hücrelerle döşelidir. Böylece meme başında, bu duktusların açılış yeri olan, yaklaşık 0.5 mm çapında, birbirinden bağımsız delikler bulunur (E 2005; Kayınhan 2005).

Erişkine bir memede tipik bez yapısı olan lobül, en küçük duktusların (terminal interlobüler duktus) uçlarından gelişir. Bir lobül, bir terminal interlobüler duktus içine açılan, tek katlı silindirik epitelle döşeli, birkaç intralobüler duktustan oluşur. Duktusun çapı küçüldükçe, epitelyum hücrelerinin de boyu küçülür ve kübik epitelyum olurlar. Epitelyum ile bazal membran arasında miyoepitelyal hücrelerden oluşmuş bir tabaka bulunur. Her bir lobül, gevşek ve hücrelerden zengin bir intralobüler bağ doku içerisine gömülmüştür. Daha yoğun ve daha az hücreli bir interlobüler bağ dokusu ise lobülleri ayırır (Kayınhan E 2005).

Meme uçlarının açılış yerine yakın laktiferöz duktuslar, laktiferöz sinüsleri yapacak şekilde genişler ve buralar süt için rezervuar gibi fonksiyon görür (Kayınhan E 2005).

Boşaltıcı duktuslarda olduğu gibi, epitelyum hücreleri ile bazal membran arasında miyoepitelyal hücrelerden oluşmuş bir tabaka bulunur. Miyoepitelyal hücreler, ter bezlerinde olduğu gibi, alveoelleri dallanmış uzun sitoplazmik uzantıları ile çevrelerler. Boşaltıcı duktusların çevresindeki hücreler ise daha aza dallanmalar gösterir ve longitudinal yerleşmişlerdir. Alveoelleri saran intralobüler bağ dokusunda lenfositler ve yenidoğan döneminde sekretuar IgA salgılayan plazma hücreleri bulunur (Kayınhan E 2005).

Meme başları çok sayıda duyuşal sinir sonlanmaları içerir ve refleks ereksiyonunun oluşması ile anterior hipofizden prolaktin, posterior hipofizden ise oksitosin salgılanması için affarent yolları yaparlar (Kayınhan E 2005).

Areolanın periferinde yüzeye doğru çıkıntılar yaparak, nodül yada tüberkül görünümüne neden olan areolar bezler (montgomery bezleri) bulunur. Bu bezler özellikle laktasyon döneminde gelişerek, salgıladıkları yağsı bir salgıyla areolayı korurlar (Kayınhan E 2005).

2.3.Meme Kanseri

2.3.1.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 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 ve 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 batılı toplumlarda en yüksek insidans görülmektedir ve bu durum muhtemelen sosyodemografik, diyetel ve nutrisyonel faktörler gibi faktörlerle ilişkilidir (Lee et al. 2008).

Meme kanseri Türk kadınlarında da en sık gözlenen kanser olup, kansere bağlı ölümlerin en sık sebeplerinden biridir. Ülkemizde henüz düzenli bir meme kanseri kayıt programı olmadığından, kesin sıklığının belirlenmesi güçtür. Ancak mevcut verilere göre, doğu bölgelerimizde 20/100.000, batı bölgelerimizde ise 40-50/100.000 oranında bir sıklığın olduğu tahmin edilmektedir Bu sıklık farkı, batı Türkiye’deki yaşamın Avrupa’ dakine benzerliğinden kaynaklanmaktadır (Vahit 2008).

2.3.2.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 lobüler 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).

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

İnvazif Olmayan Kanseri Duktal Karsinoma in situ Lobüler Karsinoma in situ
İnvazif Kanseri İnvazif duktal karsinom İnvazif lobüler karsinom Müsinöz karsinom Medüller karsinom Papiller karsinom Tübüler karsinom Adenoid kistik karsinom Sekretuar (juvenil) karsinom Apokrin karsinom Metaplastik karsinom İnflamatuvar karsinom
Diğerleri Meme başının Paget's Hastalığı

2.3.3.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.

2.3.3.1. 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 artırmaktadır. 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).

2.3.3.2.Cinsiyet

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

2.3.3.3.Vücut ağırlığı

Yapılan çok sayıda çalışma vücut ağırlığı arttıkça postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinin artırdığını 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 siklulara neden olarak koruyucu rol oynar. Post menopozal 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 riski daha fazla olduğu görülmüştür (Bocker 2002). Postmenopozal kadınlarda androjenlerin yağ dokuda östrojene aromatisasyonu, seks hormon bağlayıcı globulindeki azalma, hiperinsülinemi ve artmış IGF-1 östrojene maruziyeti arttırarak 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.

2.3.3.4.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 büyüdüleri zaman eğitim ve iş nedeniyle daha ileri yaşta evlendikleri için ileri yaşta çocuk sahibi olmaları söz konusu olmaktadır (Wang et al. 1997).

2.3.3.5.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).

2.3.3.6.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.

2.3.3.7.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).

2.3.3.8.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).

2.3.3.9.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 karsinojenlerle ilişkili bulmuşlardır (Manjer et al. 2000).

2.3.3.10.Radyasyon

Meme dokusunun iyonize radyasyona maruz kalması meme kanseri riskini artırırken bu risk gelişmekte olan meme dokusunda özellikle 20 yaş öncesin 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 ışın tedavisi alan kadınlarda meme kanserinin en sık rastlanan solid tümör olduğu belirtilmiş ve göğüs duvarına ışın tedavisi almış vakaların meme kanseri geliştirmesi yönünden yakın takip edilmesi gerektiğinden bahsedilmiştir (Bhatia et al. 2003).

2.3.3.11.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).

2.3.3.12.Oral Kontraseptif (OKS) ve Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

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 kullanım riski daha da arttırdığı görülmüştür (Hoover et al. 1976; Cuzick 2003). Başka bir çalışmada OKS lerin meme kanserini gelişme riskini küçük oranda (1.24 kat) artırdığı belirtilmektedir. OKS kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalmaktadır (1996). Menopoz sonrası HRT meme kanseri riskini artırmaktadır. Bu risk östrojen ve progesteronun birlikte kullanımı ile daha da artmaktadır. Bu risk bu ilaçların bırakılmasıyla azalmakta ama küçükte olsa risk devam etmektedir (1997).

2.3.3.13.Menarş Yaşı:

Menarş yaşının 12 'nin altında olması meme kanseri riskini artırmaktadır. 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 risk iki katına çıkmaktadır. 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).

2.3.3.14.Menapoz

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 artışı 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 mensturasyon 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 ooferektomi 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).

2.3.3.15.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 belirtilmiştir (MacMahon et al. 1970). Doğum sayısının artmasının meme kanseri riski üzerindeki etkisini araştıran 14421 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, doğum sayısı arttıkça meme kanseri riskin azaldığı ve en düşük riskin 6 veya daha fazla doğum yapmış kadınlarda saptandığı belirtilmiştir (Mellempgaard et al. 1990).

2.3.3.16.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 .

2.3.4.Meme Kanseri Evrelemesi

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

2.3.5.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 (ÖR+ ve/veya PR+, HER2-)

Luminal B (ÖR+ ve/veya PR+,HER2+)

2-HER2+(ÖR- PR- HER2+)

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

4- Normal meme benzeri

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

2.3.6.Triple Negatif Meme Kanseri (TNMK)

Triple negatif meme kanserleri (TNMK) steroid hormon reseptörü olan ÖR ve PR negatif, HER2 overekspresyonu göstermeyen alt gruptur (Millikan et al. 2008).

Bazı çalışmalarda ırklar arasında TNMK için prevalans farklı olduğu söylene de tüm meme kanserlerinin %15'i triple negatif histolojidedir (Lara-Medina et al. 2011). Türkiye 'den TNMK ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, çalışma vakalarının %10,6'sı triple negatif olarak bildirilmiştir (Aksoy et al. 2007). TNMK 'nin %55-80'i bazaloid fenotiptedir (Rakha et al. 2007; Tischkowitz et al. 2007). Bazal benzeri meme kanseri, triple negatif fenotip ile ortak özellikler taşır. Bazaloid subtip miyoepitelyal bazal marker pozitifliği ile p53, BRCA-1 mutasyonu gibi çok sayıda kromozomal değişiklik içerir (Sorlie et al. 2001; Jones et al. 2004; Gusterson et al. 2005). Bazal miyoepitelyal hücre belirleyicisi olarak Sitokeratin 5/6 (CK), CK14, CK 17, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), p63, CD10, laminin, KIT, nestin, caveolin1 ve NGFR kullanılabilir. Gen ekspresyon profilini ortaya koyan çalışmalarda bazal benzeri tümörlerin %5-45'inin ER, %14 'ü HER2 eksprese ettiği saptanmıştır (Calza et al. 2006; Rakha et al. 2007).

Başka bir çalışmada da gen ekspresyon profili bazal benzeri olan tümörlerin %23'ü triple negatif fenotipte olmadığı gösterilmiştir (Bertucci et al. 2008). Morfolojik olarak yüksek histolojik derece, santral nekrotik alanlar, itici tümör sınırı, belirgin lenfositik infiltrat izlenir (Tsuda et al. 1999; Livasy et al. 2006).

TNMK gelişme riski ırk, yaş, genetik faktörler, bel kalça oranı, emzirme ve parite gibi etkenlere bağlı değişmektedir. Toplum kökenli çalışmalar göstermiştir ki; TNMK genç yaş, Afrikoamerikan kadınlar ve siyah etnik grupta daha sık görülmektedir (Carey et al. 2006; Bauer et al. 2007; Morris et al. 2007; Stead et al. 2009).

California Cancer Registry' nin yaptığı geniş bir çalışmada TNMK hastaların büyük çoğunluğunun 40 yaşın altında, Hispanik olmayan siyah kadınlarda beyazlara oranla iki kat daha fazla görüldüğü ve diğer meme kanseri tiplerine göre de 2 kat daha fazla TNMK morfolojisinde olduğu gösterilmiştir (Bauer et al. 2007).

Yapılan bir çalışmada TNMK, bazal benzeri meme kanseri premenopozal Afrikoamerikan kadınlarda %39 postmenopozallerde ise %14 olduğu görülmüştür (Carey et al. 2006; Millikan et al. 2008).

Kadınlarda BRCA1 mutasyonu gösteren meme kanserlerinin TNMK olduğu ve yüksek grade sahip olduğu gösterilmiştir (Lakhani et al. 2002). Genç yaşta meme kanseri olması, medüller (yada medüller benzeri) histoloji ve yüksek mitotik aktivite BRCA-1 mutasyonu için ipucu olmalıdır (Armes et al. 2002).

Ailesel predispozisyon öyküsü olmayan 50 yaş öncesi TNMK tanısı alan hastalar %10-%30 oranında BRCA-1 mutasyon taşıyıcısıdır (Fulford et al. 2006; Young et al. 2009).

Parite ve ilk doğumun genç yaşta olması TNMK riskini arttırsa da emzirme, emzirme süresinin ve sayısının fazla olması riski azaltmaktadır (Millikan et al. 2008).

Menopozdan bağımsız yüksek bel kalça oranının olması TNBC gelişme riskiyle ilişkilidir (Millikan et al. 2008).

Lokorejyonel rekürrens ve uzak metastaz gelişme riski diğer meme kanserleri ile karşılaştırıldığında TNBC de daha yüksektir (Montagna et al. 2012).

Çoğunlukla deri ve kemik metastazı yapan ER pozitif meme kanseri ile karşılaştırıldığında TNBC de metastatik relaps sonrası survey, visseral ve akciğer metastazı yapması nedeni ile daha kısadır (Liedtke et al. 2008; Smid et al. 2008; Kennecke et al. 2010).

TNMK li hastalar %10-30 beyin metastazı riski taşımaktadır ve beyin metastazı gelişmiş meme kanserli hastalarda medyan survey TNMK hastalarda diğer tiplere göre daha kısadır (Lin et al. 2004; Dawood et al. 2009).

2.3.7.Meme Kanseri Prognostik Faktörleri

2.3.7.1.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 survey %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).

2.3.7.2.Tümör boyutu

Tümör büyüklüğü, primer cerrahiden sonraki yıllarda tümör nüksünde ve tümöre bağlı ölüme değişmez prognostik faktördür (Engin 2005). Yaklaşık 13.000 lenf nodu negatif meme kanserinin incelendiği bir çalışmada, hastaların %8 inde tümör boyutu 1cm 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).

2.3.7.3.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).

2.3.7.4.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).

2.3.7.5.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).

2.3.7.6.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).

2.3.7.7. Histolojik Tip

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

2.3.7.8.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).

2.3.7.9.Stromal Reaksiyon

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

2.3.7.10.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).

2.3.7.11.Nekroz

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

2.3.7.12.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).

2.3.7.13.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).

2.3.7.14.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 sağaltımına %55-60, ER negatif tümörlerde ise %8 yanıt alınmaktadır. Hem ER pozitif hem de PR pozitif tümörlerde hormonal sağaltıma yanıt % 75-80 'e ulaşmaktadır. PR negatif kötü prognostik faktördür. ER negatif, PR pozitif tümörlerin yaklaşık %46'sı hormonal sağaltıma yanıt verir (Ünal G et al. 2001).

2.3.7.15.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).

2.3.7.16.Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR)

EGFR eksprese eden tümörler ER negatiftir ve tamoksifene yanıt vermezler, hastalıksız sağ kalım daha kısadır. Bazı çalışmalar EGFR ve kısa hastalıksız sağ kalım arasında kötü korelasyon olduğunu göstermiştir (Kayınhan E. 2005).

2.3.7.17.Transforming Growth Factor- β

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

2.3.7.18.BCL-2

İyi prognostik marker olarak bildirilmiş olup tamoksifen markeri olarak da bilinir ve ER pozitifler, hastalıksız sağ kalımı daha uzundur (Kayınhan E. 2005).

2.3.7.19.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).

2.3.7.20.Katepsin D

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

2.3.7.21.NM 23 mutasyonu

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

2.3.7.22.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).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma için N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi sayılı İç Hastalıkları Akademik Kurul onayı ve sayılı Etik Kurul onayı alındı.

Bu çalışma 2004-2012 yılları arası N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi ile 2004-2012 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri' ne başvuran toplam 3481 meme kanseri tanısı alan hasta içinden triple negatif olan 386 hasta değerlendirildi. Boy, kilo, kan grubu, yaş, cinsiyet, menopoz durumu, OKS yada HRT alıp almadığı, eşlik eden hastalık varlığı, sigara kullanımı, emzirme, ikinci kanser öyküsü, ailede kanser öyküsü, yapılan cerrahi işlemin tipi, tümör lokalizasyonu, histolojik tipi, lenfovasküler perinöral invazyon varlığı, grade, hormon reseptör durumu (ER, PR) ve cerbB2, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, takipte metastaz varlığı, takipte kemik beyin ve visseral metastaz varlığı, rekürrens, tedavide taxan antrasiklin kullanıp kullanılmadığı, adjuvan/neoadjuvan KT, adjuvan RT, hastaların son durumu gibi bilgilerine N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği ve Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Tıbbi Onkoloji Kliniği meme kanseri kayıt dosyalarından ulaşıldı. Yeterli kayıdı olmayan, boy ve kilo bilgilerine ulaşılamayan, tanı anında metastazı bulunan, erkek, hormon reseptörleri pozitif olan ve bilateral meme kanseri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. TMK vakaları seçilirken moleküler özelliklerden ER ve PR negatifliği açısından sınır değeri olarak <%10 ekspresyon gösteren tümörler seçilip HER2 immünohistokimyasal olarak negatif saptanan hastalar veya immünohistokimyasal olarak 1+ veya 2+ saptanıp Fluorescence in situ hybridization (FISH) yöntemi ile negatif saptanan vakalar alındı; bunun dışındaki hastalar çalışma dışında bırakıldı. 386 TNMK hastası içinden ise toplam 291 hastanın boy ve kilo bilgilerine ulaşıldı.

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 \pm 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

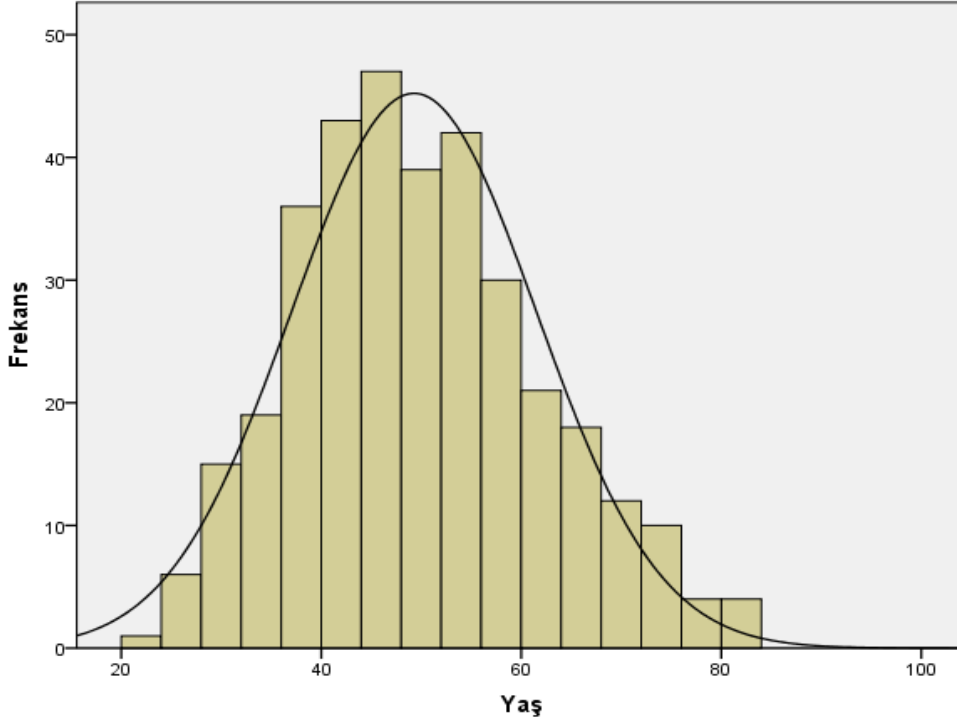
regresyondan yararlanıldı. Hastalısız sağ kalım değerlendirilirken tanıdan sonraki ilk rekürrens ya da en son takip tarihi, genel sağ kalım hesaplanırken ise ölüm tarihi yada en son takip tarihi değerlendirmeye alındı. $p < 0.05$ değerı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5.BULGULAR

386 hasta içerisinde dosya bilgilerine arşivden ulaşılan 347 meme kanserli hastanın yaş ortalaması 49 ± 12 idi. (Grafik-1) %54.2 si 50 yaş altı %45.8 i ise 50 yaş ve üzeri grupta yer almaktaydı. Kadınların %54.5'si premenopozal, %45.5' i postmenopozal bulundu. Verilerine ulaşılabilen 339 vakanın 9 'unda (%2.7) over, endometrium, kolon, beyin kanseri gibi ikinci maligniteler mevcuttu. 320 hastadan ise 136 tanesinin (%42.5) ailesinde herhangi bir kanser öyküsü mevcut olup, bunlardan 54'ünde (%16.8) ailede meme kanseri öyküsü vardı. 347 tane TNMK olan hastanın 194' ünde (%55.9) kanser sol memede saptanırken, 153' ünde (%44.1) 'inde kanser sağ memede saptandı. Kanser lokalizasyonu olarak en çok üst dış kadran bulundu (%56,7). Kan grubuna ulaşılabilen 235 hasta içinde ise en çok saptanan kan grubu %39.1 sıklıkla A kan grubu olarak tespit edildi. (Tablo-2)

Tablo 2. TNMK ve Kan Grubu Arasındaki İlişki

Kan Grubu	Kişi Sayısı	Yüzde (%)
A	92*	39.1
B	41	17.4
AB	22	9.4
0	80	34.0
Toplam	235	100



Grafik-1. Ortalama tanı anındaki yaş dağılımı

347 TNMK hastadan 291 hastanın arşiv dosyasından boy ve kilo bilgilerine ulaşıldı. Boy ve kilo bilgilerine ulaşılamayan 95 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 291 hastanın boy ortalaması $158 \text{ cm} \pm 6$ kilo ortalaması ise $73 \text{ kg} \pm 14$ olarak hesaplandı. VKİ ise ortalama 29 kg/m^2 (17.19-52.89) olarak değerlendirildi. Bunlardan 167 hastanın (%57.4) VKİ 'i obez olmayan ($\text{VKİ} < 30 \text{ kg/m}^2$) grupta iken 124 tanesi ise (%42.6) obez olan ($\text{VKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) gruptaydı.

Obezite ve yaş arasındaki ilişkiye bakıldığında tanı anında obez olan hastalar 50 yaş ve üzerindeki gruptaydı ve bu durum istatistiksel olarak yüksek anlamlı bulundu ($p=0.002$).

Tanıda obez olan ve olmayan gruplar arasında ilk adet yaşı ($p=0.06$), kan grubu ($p=0.4$), emzirme ($p=0.8$), emzirme süresi ($p=0.3$), OKS kullanımı ($p=0.3$), HRT ($p=0.5$), komorbid hastalıklar ($p=0.5$), yapılan meme cerrahisi işleminin tipi ($p=0.5$) ve sekonder kanser öyküsü ($p=0.4$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tanı anında obez olan hastalar ile menopoza arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.03$) ve obez olan hastalar postmenopozaldı. Obez olmayan grupta 3 hastanın menopoza ulaşamadığı için çalışmaya alınmadı.

Tanı anında obez olan hastalarla sigara ilişkisine bakıldığında obez olan hastaların sigara içmemiş olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). Obez olan grupta 22 hasta obez olmayan grupta ise 42 hasta toplamda 64 hastanın sigara durumu tespit edilemediği için çalışmaya alınmadı.

Tümör lokalizasyonu yani tümörün hangi memede ($p=0.8$) ve hangi kadranda yerleştiği ($p=0.2$) ile obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tümör boyutları ve lenf nodu pozitifliği TNM evresine göre sınıflandırıldı.

Meme kanserinin önemli prognostik faktörlerinden olan tümörün çapı ($p=0.3$), metastatik lenf nodu sayısı ($p=0.3$), lenfovasküler invazyon ($p=0.1$), tümörün histolojik tipi ($p=0.7$) ve grade ($p=0.8$) ile obezite arasında bir ilişki saptanmazken kanser evresi, özellikle evre 3 ile, obezite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve tanı anında obez olan hastaların evresi daha yüksek olarak saptandı ($p=0.04$). Obez olan grupta 9 hastanın obez olmayan grupta ise 5 hastanın evresine ulaşamadığı için toplam 14 hasta çalışmaya alınmadı.

Obezite ile ailede kanser öyküsü arasındaki ilişkiye bakıldığında obez olan hastaların ailesinde kanser öyküsü yoktu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.05$). Obez olan grupta 12 hastanın obez olmayan grupta ise 7 hastanın verilerine ulaşamadığı için toplam 19 hasta çalışmaya alınmadı. Ancak ailesinde meme kanseri öyküsü olanlarla obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.5$).

Tanı anında obez olanlarla olmayanlara bakıldığında takipte herhangi bir bölgeye metastaz gelişmesi ($p=0.1$), beyin metastazı ($p=0.5$), kemik metastazı ($p=0.6$), visseral metastaz ($p=0.2$), rekürrens ($p=0.2$), direkt grafide mikrokalsifikasyonun olması ($p=0.3$) arasında ilişki bulunmaz iken metastazı bulunan hastalarda obezite ile tek organ metastazı gelişmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.03$).

Tablo 3. VKİ İle Hasta Ve Tümör İlişkisi

	BMI				p
	<30 (n = 167)		≥30 (n = 124)		
	N	%	N	%	
Yaş					
<50	104	62.3	55	44.4	0.002
≥50	63	37.7	69	55.6*	
Menapoz Durumu					
Pre	99	60.4	59	47.6	0.031
Post	65	39.6	65	52.4*	
Histoloji					
İnvaziv Duktal	128	76.6	98	79.7	0.738
İnvaziv Lobuler	2	1.2	2	1.6	
Mix	8	4.8	3	2.4	
Diğer Tipler	29	17.4	20	16.3	
Grade					
1	9	5.8	9	7.5	0.829
2	57	36.8	45	37.5	
3	89	57.4	66	66	
T (Tümör Çapı)					
T ₁	42	25.9	22	18.9	0.377
T ₂	96	59.3	78	67.2	
T ₃	22	13.6	13	11.2	
T ₄	2	1.2	3	2.7	
N (Metastatik LN)					
N ₀	83	50	48	40.3	0.342
N ₁	46	27.7	35	29.4	
N ₂	21	12.7	22	18.5	
N ₃	16	9.6	14	11.8	

	BMI				p
	<30 (n = 167)		≥30 (n = 124)		
	N	%	N	%	
Evre					
1	23	14.2	7	6.1	0.044
2	97	59.9	67	58.3	
3	42	25.9	41	35.6*	
Lenfovasküler İnv					
Negatif	25	26.9	11	15.4	0.098
Pozitif	68	73.1	58	84.6	
Adjuvan KT					
Evet	144	87.8	111	91	0.392
Hayır	20	12.2	11	9	
Neoadjuvan KT					
Evet	17	10.2	12	9.8	0.910
Hayır	149	89.8	110	90.2	
Adjuvan RT					
Evet	116	70.3	89	72.4	0.703
Hayır	49	29.7	34	27.6	
Taxan					
Evet	82	49.4	67	54	0.435
Hayır	84	50.6	57	46	
Antrasiklin					
Evet	147	88.6	115	93.5	0.154
Hayır	19	11.4	8	6.5	
Takipte Metastaz					
Var	34	20.7	34	27.9	0.161
Yok	130	79.3	88	72.1	
Beyin Metastazı					
Var	16	9.8	9	7.4	0.481
Yok	148	90.2	113	92.6	

	BMI				p
	<30 (n = 167)		≥30 (n = 124)		
	N	%	N	%	
Kemik Metastazı					
Var	21	12.9	18	14.8	0.649
Yok	142	87.1	104	85.2	
Visseral Metastaz					
Var	33	20.1	33	27.1	0.169
Yok	131	79.1	89	72.9	
Rekürrens					
Var	34	20.7	34	27.8	0.161
Yok	130	79.3	88	72.2	
Metastaz Sayısı(organi)					
Tek	5	15.2	13	39.4*	0.027
Çok	28	84.8	20	60.6	
Emzirme					
Evet	89	81.7	54	83.1	0.812
Hayır	20	18.3	11	16.9	
OKS					
Evet	28	23.5	19	30.2	0.331
Hayır	91	76.5	44	69.8	
HRT					
Evet	16	13.6	11	17.2	0.511
Hayır	102	86.4	53	88.8	
Komorbid Hastalık					
Var	75	45.2	60	49.6	0.460
Yok	91	54.8	61	50.4	
Cerrahi İşlem Tipi					
MRM	126	75.9	97	79.5	0.470
MKC	40	24.1	25	20.5	

	BMI				p
	<30		≥30		
	(n = 167)		(n = 124)		
	N	%	N	%	
Sekonder Kanser Öyküsü					
Var	4	2.4	5	4.1	0.421
Yok	161	97.6	117	95.9	
Hangi Meme					
Sağ	72	43.1	55	44.4	0.833
Sol	95	56.9	69	55.6	
Sigara					
Evet	26	20.8	6	5.9	0.001
Hayır	99	79.2	96	94.1*	
Aile Kanser Öyküsü					
Evet	79	49.4	42	37.5	0.05
Hayır	81	50.6	70	62.5*	
Aile Meme Kanseri Öyküsü					
Evet	31	19.3	18	16.1	0.500
Hayır	130	80.7	94	83.9	
Kan Grubu					
A	55	40.1	30	38.5	0.385
B	19	13.9	17	21.8	
AB	15	10.9	5	6.4	
0	48	35.1	26	33.3	

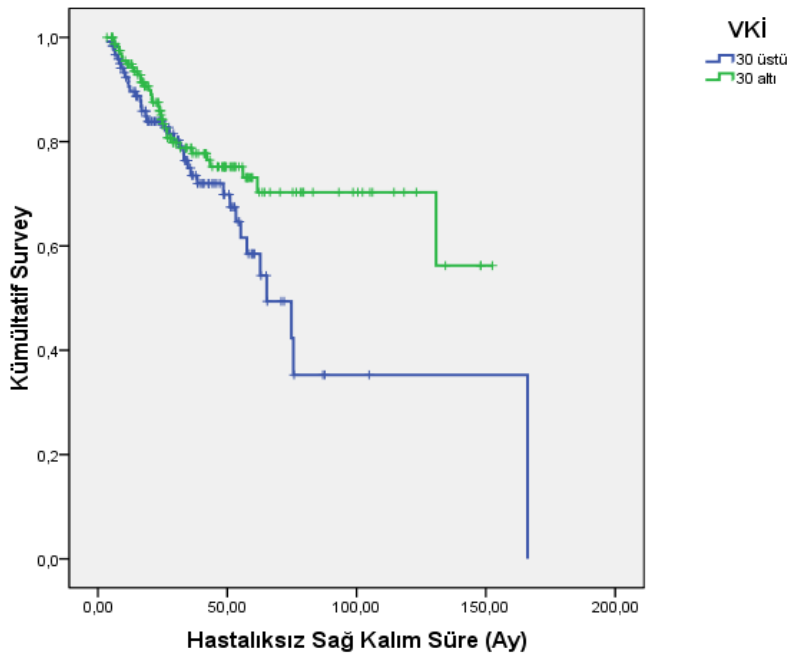
Hastaların hastalısız sağ kalım (HSK)/gelişen olay durumlarına bakıldığında takipte obez olan 122 hastanın 37' si, obez olmayan 164 hastadan ise 34 ünde nüx ya da ex gelişti. Son durumu hakkında obez olan gruptan 2 hastanın, obez olmayan gruptan ise 3 hastanın toplam da 5 hastanın bilgisine ulaşamadığı için çalışmaya alınmadı. Hastaların büyük çoğunluğu halen yaşadığı için genel sağ kalım (GSK) hesaplanamadı.

Hastaların HSK medyan takip süresi 130.76 ay \pm 15 standart hata (% 95 CI 100,435-161,085) olarak değerlendirildi.

Nonobez grupta HSK medyan değerine ulaşılamadı, obez grupta ise HSK medyan 65,2 ay \pm 8 (%95 CI 48.033-82.464) olarak daha düşük değerlendirildi. İstatistiksel anlamlı olmasa da anlamlı olma eğilimindeydi. (p=0.06). (Tablo 4) (Grafik 2).

Tablo 4. Obezite İle HSK İlişkisi

Obezite durumu	Median (Ay)		%95 CI	
	Takip süresi	Standart hata	Alt sınır	Üst sınır
VKİ \geq 30 kg/m ²	65,248	8,783	48,033	82,464
VKİ < 30 kg/m ²	ulaşılamadı	-	-	-
Toplam	130,760	15,472	100,435	161,085



Grafik-2. VKİ İle HSK İlişkisi

HSK ile 50 yaş altı ya da üstünde olma (p=0.6), menopoz durumu (p=0.9), komorbid hastalık (p=0.4), sigara (p=0.8), ailede meme ca öyküsünün olması (p=0.8), emzirme (p=0.8), tümör lokalizasyonu yani tümörün hangi memede (p=0.7) ve hangi kadranda

yerleştiği (p=0.9) ile yapılan meme cerrahisi işlemin tipiyle (p=0.2) aralarında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı.

Önemli prognosik faktörler olan histolojik tip (p=0.12), lenfovasküler invazyon (p=0.1) ve grade (p=0.7) ile HSK arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı.

Sekonder kanser öyküsü olan 9 hastadan 5' inde (%55.6) rekürrens olurken kanser öyküsü olmayan 319 hastanın 73' ünde (%22.5) rekürrens gelişmiştir. Sekonder kanser öyküsü olan hastalarda HSK medyan 75.6 ay ± 38 (%95 CI 0.000-151.731), sekonder kanser öyküsü olmayan grupta ise HSK medyan değerine ulaşamadı. Sekonder kanser öyküsü olan hastalarda HSK süresi daha kısa iken aralarında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p=0.4). Sekonder kanser öyküsüne kayıt bilgilerinden ulaşılamayan 19 hasta çalışmaya alınmadı.

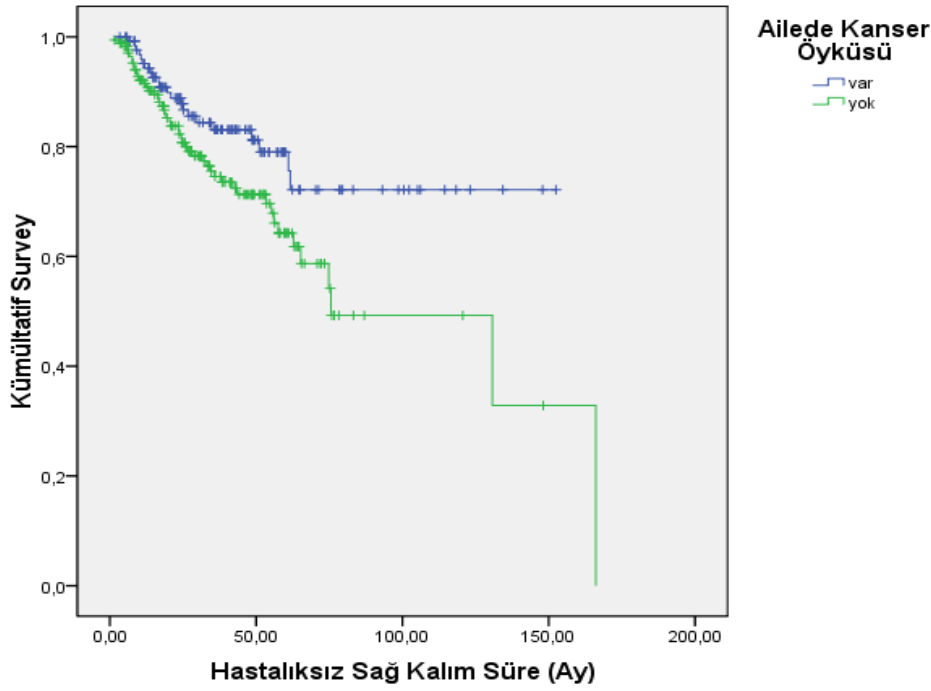
Ailesinde herhangi bir kanser öyküsü ve HSK ilişkisine bakıldığında aile öyküsü olan 132 hastanın 22 sinde (%16.7) rekürrens, aile öyküsü olmayan 176 hastanın 49 'unda (%27.8) rekürrens gelişmiştir. Ailesinde herhangi bir kanser öyküsü olan hastalarda medyan süreye ulaşamaz iken ailesinde kanser öyküsü olmayan hastaların HSK 75.57 ay ± 19 (%95 CI 101,007- 160,513) idi ve ailesinde kanser öyküsü olmayan hastaların HSK oranı daha düşüktü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.03). Verilerine ulaşılamayan 39 hasta çalışmaya alınmadı.(Tablo 5-6) (Grafik 3)

Tablo 5. Ailede Kanser Öyküsü Olan Hastalarda Rekürrens

Ailede Kanser Öyküsü	Toplam Hasta Sayısı	Olay Sayısı	Olay Gelişme Yüzdesi (%)
Var	132	22	16.7
Yok	176	49	27.8
Toplam	308	71	23.1

Tablo 6. Ailede Kanser Öyküsü İle HSK İlişkisi

Ailede Kanser Öyküsü	Medyan (Ay)		%95 CI	
	Takip süresi ulaşamadı	Standart hata	Alt sınır	Üst sınır
Evet	ulaşılamadı	-	-	-
Hayır	75,565	19,957	36,450	114,680
Toplam	130,760	15,180	101,007	160,513

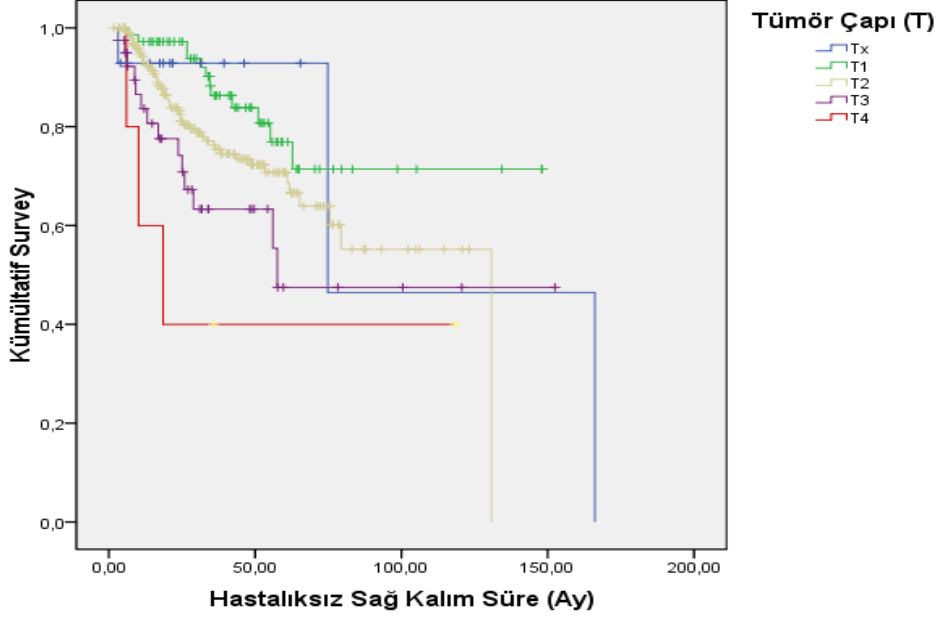


Grafik-3. Ailede Kanser Öyküsü İle HSK İlişkisi

TNM sınıflamasına göre tümör çapını gösteren T evresi arttıkça hastaliksız HSK giderek azalmakta ve özellikle T₄ te en düşük düzeye gelmekteydi. T₄ hastalarda medyan takip süresi 18.6 ay ± 9 (%95 CI 0.504-36.621) olarak daha düşüktü ve bu durum istatistiksel olarak yüksek anlamlı bulundu (p=0.01). Verilerine ulaşılamayan 12 hasta çalışmaya alınmadı.(Tablo 7) (Grafik 4)

Tablo 7. Tümör Çapı İle HSK İlişkisi

Tümör Çapı	Medyan (ay)		%95 CI	
	Takip Süresi	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
T _x	74,809	57,918	0,000	188,328
T ₁	ulaşılamadı	-	-	-
T ₂	130,760	,000	-	-
T ₃	57,593	-	-	-
T ₄	18,563	9,213	0,504	36,621
Toplam	130,760	14,638	102,069	159,451

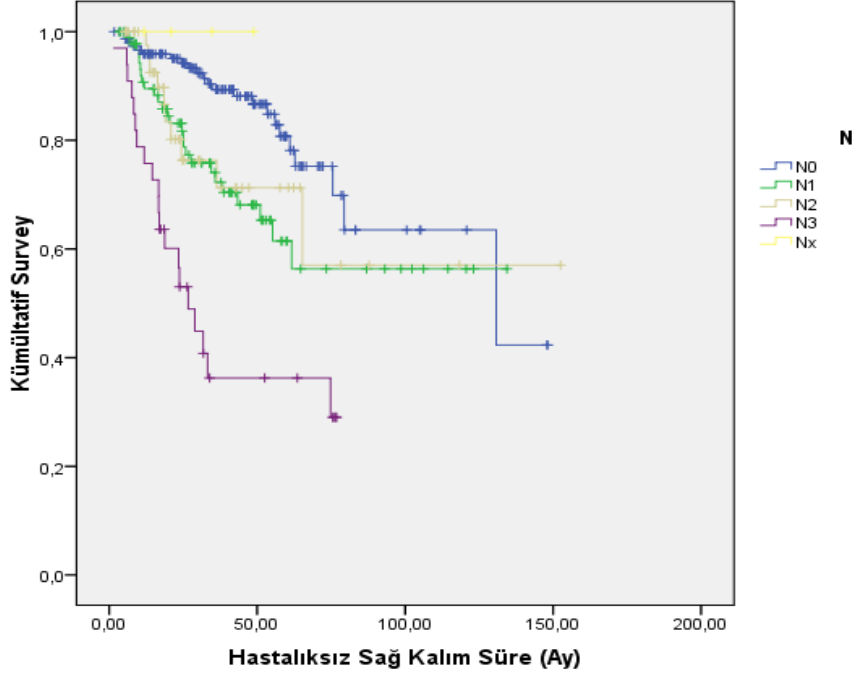


Grafik-4. Tümör Çapı İle HSK İlişkisi

TNM sınıflamasına göre metastatik lenf nodu sayısını gösteren N evresi ile HSK ilişkisine bakıldığında N_0 olan 153 hastanın 23'ünde (%15.3) rekürrens gelişirken N_3 hastalarda 33 hastanın 20'sinde (%60.6) rekürrens gelişmiştir ve N evresi arttıkça hastaliksız sağ kalım oranı giderek azalır özellikle N_3 te en düşük düzeye gelmekteydi. Bu durum istatistiksel olarak yüksek anlamlı bulundu ($p < 0.0001$). 15 hastanın metastatik lenf nodu verilerine ulaşılamadığı için çalışmaya alınmadı. (Tablo 10) (Grafik 5)

Tablo 8. Metastatik Lenf Nodu Sayısı İle Rekürrens

Metastatik Lenf Nodu Sayısı (N)	Toplam Hasta Sayısı	Olay Sayısı	Olay Gelişme Yüzdesi (%)
N_x	4	0	0
N_0	153	23	15.3
N_1	94	26	27.7
N_2	48	10	20.8
N_3	33	20	60.6
Toplam	332	79	23.8



Grafik-5. Metastatik Lenf Nodu Sayısı (N) İle HSK İlişkisi

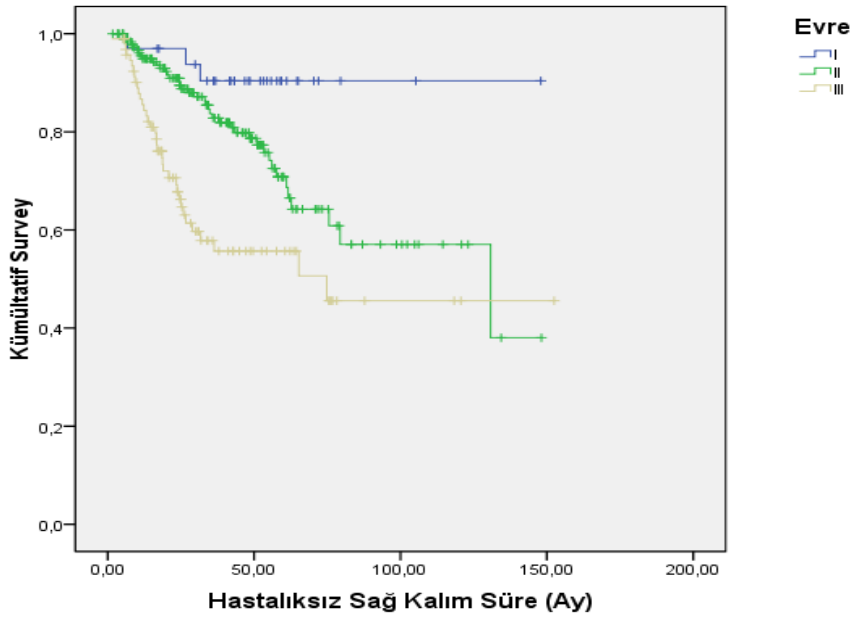
Kanser evresi ile HSK ilişkisine bakıldığında Evre I 33 hastanın 3'ünde (%9.1) rekürrens gelişirken Evre III olan 95 hastadan 36'sında (%37.9) rekürrens gelişmiştir. Evre I hastalar için medyan takip süresine ulaşılamazken Evre II hastalar için medyan takip süresi 130,760 ay \pm 43 ve Evre III hastalar içinse medyan süre 74,809 ay olarak en düşük saptandı. Kanser evresi arttıkça HSK oranı giderek azalıyor özellikle Evre III te en düşük düzeye gelmekteydi; bu durum istatistiksel olarak yüksek anlamlı bulundu ($p < 0.0001$). 27 hastanın evre bilgisine ulaşılamadığı için çalışmaya alınmadı. (Tablo 9-10) (Grafik 7)

Tablo 9. Evre İle Rekürrens

Evre	Toplam Hasta Sayısı	Olay Sayısı	Olay Gelişme Yüzdesi (%)
I	33	3	9.1
II	192	40	20.8
III	95	36	37.9
Toplam	320	79	24.7

Tablo 10. Evre İle HSK İlişkisi

Evre	Medyan (Ay)		%95 CI	
	Takip süresi	Standart hata	Alt sınır	Üst sınır
I	ulaşılamadı	-	-	-
II	130,760	43,762	44,985	216,534
III	74,809	-	-	-
Toplam	130,760	-	-	-



Grafik-6. Evre İle HSK İlişkisi

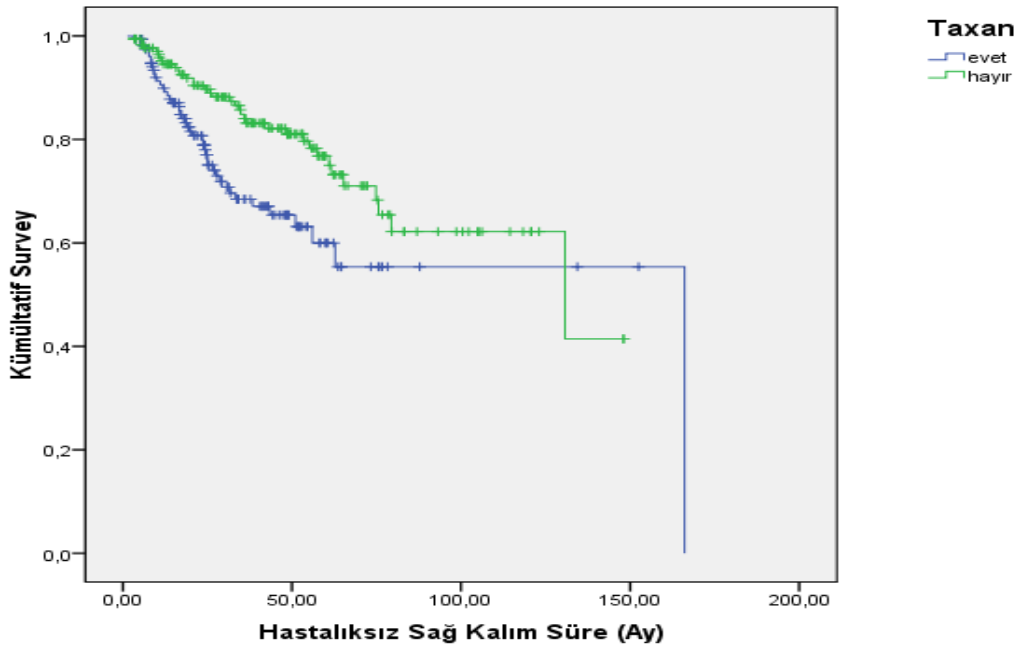
Kemoterapi alan hastalarda tedavisinde taxan kullanılan hastalar ile HSK ilişkisine bakıldığında 158 taxan kullanılan hastanın 45 'inde (%28.5) rekürrens gelişirken taxan verilmeyen 175 hastanın 36 'sında (%20.8) rekürrens gelişmiştir. Taxan kullananlarda medyan takip süresine ulaşamazken taxan kullanmayan hastaların medyan takip süresi 130.760 ay \pm 43 olarak değerlendirildi. Tedavide taxan kullanılan hastaların taxan kullanmayan hastalara göre HSK oranı daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.005$). Taxan alıp almadığı belirlenemeyen 14 hasta çalışmaya alınmadı.(Tablo 11-12) (Grafik 7)

Tablo 11. Taxan Kullanımı İle Rekürrens

Taxan	Toplam Hasta Sayısı	Olay Sayısı	Olay Gelişme Yüzdesi (%)
Evet	158	45	28.5
Hayır	175	36	20.8
Toplam	333	81	24.3

Tablo 12. Taxan Kullanımı İle HSK İlişkisi

Taxan Kullanımı	Median (Ay)		%95 CI	
	Takip süresi	Standart hata	Alt sınır	Üst sınır
Evet	ulaşılamadı	-	-	-
Hayır	130,760	43,294	45,903	215,616
Toplam	130,760	14,638	102,068	159,451

**Grafik-7. Taxan Kullanımı İle HSK İlişkisi**

Tedavide antrasiklin kullanılması ($p=0.8$) ve adjuvan KT ($p=0.2$) verilmesiyle HSK arasında istatistiksel anlamlılık bulunamazken neoadjuvan kt alan 29 hastadan 10 'unda (%34.5) rekürrens gelişirken neoadjuvan KT verilmeyen 303 hastadan 81 'inde rekürrens gelişmiştir. Neoadjuvan KT alan hastalarda medyan takip süresi 56 ay (%95 CI hesaplanamadı) iken neoadjuvan KT almayan hastaların medyan takip süresi 130.76 ay \pm

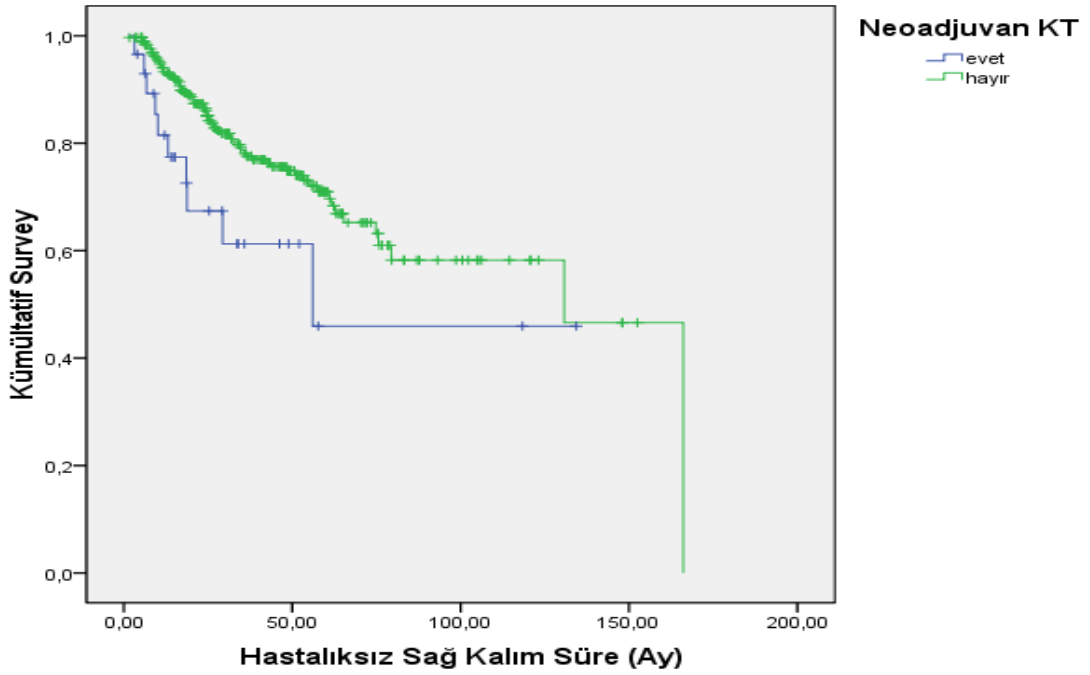
16 olarak değerlendirildi. Neoadjuvan KT verilen hastaların HSK oranı daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.04$). Neoadjuvan KT durumu bilinmeyen 15 hasta çalışmaya alınmadı.(Tablo 13-14) (Grafik 8)

Tablo 13. Neoadjuvan KT İle Rekürrens

Neoadjuvan KT	Toplam Hasta Sayısı	Olay Sayısı	Olay Gelişme Yüzdesi (%)
Evet	29	10	34.5
Hayır	303	71	23.4
Toplam	332	81	24.4

Tablo 14. Neoadjuvan KT İle HSK İlişkisi

Neoadjuvan KT	Median (Ay)		%95 CI	
	Takip süresi	Standart hata	Alt sınır	Üst sınır
Evet	56,049	-	-	-
Hayır	130,760	16,784	97,862	163,657
Toplam	130,760	14,659	102,028	159,492



Grafik-9. Neoadjuvan KT Kullanımı İle HSK İlişkisi

Adjuvan RT alanlarla almayanlar arasında (p=0.3) ve tanı anında direkt grafide mikrokalsifikasyon olup olmaması arasında (p=0.4) HSK arasında anlamlı istatistiksel farklılık yoktu.

HSK için etkili olan faktörlerin yapılan çok değişkenli analizi sonrası histoloji HR: 0.74 (%95 CI 0.56-0.97), metastatik lenf nodu sayısı HR: 1.055 (%95 CI 1.02-1.09) ve evre HR: 2.14 (%95 CI 1.22-3.74) tek başlarına HSK için en önemli bağımsız prognostik faktörler olduğu bulundu. (Tablo 15)

Tablo 15. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Regresyon Analizi (HSK)

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	Hazard Oranı (HR)	%95 CI	p	Hazard Oranı (HR)	%95 CI	p
Obezite Durumu	1.56	0.97-2.50	0.065			
Ailede Ca Öyküsü	1.77	1.07-2.93	0.027			
Histoloji	0.76	0.60-0.96	0.021	0.74	0.56-0.97	0.029
T	1.06	1.01-1.11	0.012			
N	1.56	1.30-1.87	<0.0001			
Metastatik LN Sayısı	1.07	1.04-1.09	<0.0001	1,055	1.02-1.09	0.004
Evre	2.38	1.63-3.50	<0.0001	2.14	1.22-3.74	0.03
Taxan	0.53	0.34-0.84	0.006			
Neoadjuvan KT	0.45	0.26-0.97	0.04			

6.TARTIŞMA

Bu çalışmada triple negatif meme kanserli hastanın yaş ortalaması 49 +/- 12, %54.2 si 50 yaş altı %45.8 i ise 50 yaş ve üzeri grupta yer almaktaydı. %54.5 'sı premenapozal, %45.5 'i postmenapozal olarak bulundu. Yakın tarihli 2074 kişilik yapılan çalışma da ise TNMK li hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 49.2±12 premenapozal %54.4 , postmenapozal %42.6 olarak bizim çalışmamızla benzer bulunmuştur (Lara-Medina et al. 2011). Yine 117 kişilik triple negatif hastayla yapılan bir başka çalışmada ortalama yaş 51.7 ve toplam hastaların da %44.5 i 50 yaşından önce TNMK tanısı almışlardı (Vona-Davis et al. 2008) ve bizim çalışmamızla benzerdi. TNMK diğer tip meme kanserlerine göre kıyaslandığında daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda hastaların %42.5 'inde ailesinde herhangi bir kanser öyküsü mevcut iken %57.5 'inde ailesinde kanser öyküsü yoktu. Ailesinde herhangi bir kanser öyküsü olan hastaların 54 'ünde (%16.8) ailede meme kanseri öyküsü vardı. Yaptığımız çalışmada hastaların %2.7 'sinde over, endometrium, kolon, beyin kanseri gibi ikinci maligniteler varken %96.3 ünde ikinci malignite öyküsü yoktu. Birinci derecede akrabalarında meme kanserinin olması meme kanseri riskini arttırırken 2 veya daha fazla aile bireyinde meme kanseri öyküsü varsa bu risk diğer tip meme kanserlerinde olduğu gibi TNMK riskini de belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (Phipps et al. 2011). Yapılan başka bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde TNMK hastalarının %13 'ünde birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü vardı (Phipps et al. 2008).

TNMK hastalarda lokalizasyon olarak sağ ya da sol meme de gelişmesi yönüyle bir ilişki saptanmaz iken kadran yerleşim yeri olarak en çok %56.7 oranında ÜDK bulundu. 13984 kişilik yapılan bir çalışmada %58 oranında en sık ÜDK da görüldüğü ve ÜDK yerleşimli tümörlerin survey üzerine daha olumlu olduğu gösterilmiştir (Sohn et al. 2008). Yine medial yerleşimli tümörlerin lateral yerleşimli tümörlere göre internal mamarian lenf nodu tutulumu nedeni ile daha kötü olduğu (Levi et al. 2003), %50 sistemik relaps ve meme kanserine bağlı ölüm riski olduğundan bahsedilmiştir (Lohrisch et al. 2000).

Kan grubuna ulaşılabilen 235 hasta içinde ise en çok saptanan kan grubu %39.1 sıklıkla A kan grubu olarak bulundu (Tablo 1). 283 tane TNMK hasta içinde yapılan bir çalışmada ise en sık kan grubu olarak %43 sıklıkla 0 olarak bulmuşlardır (Yu et al. 2012).

Retrospektif olarak boy ve kilo bilgilerine ulaşılan 291 hastanın 167 tanesi (%57.4) obez olmayan ($VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$) grupta iken 124 tanesi ise (%42.6) obez olan ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) gruptaydı. Yapılan bir çalışmada 86 tane TNMK hastanın %67.4 'ü $VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ olarak (Maiti et al. 2010), başka bir çalışmada ise toplam 418 hasta içinde 14 tanesi %39.2 sıklıkla $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$, %31.1 sıklıkla $VKİ 25-29.9 \text{ kg/m}^2$, %29.7 si ise $VKİ < 24.9$ olarak bizim çalışmamıza benzer şekilde değerlendirilmiştir (Ademuyiwa et al. 2011).

Obez olan ve olmayan TNMK hastalar arasında ilk adet yaşı ($p=0.07$), kan grubu ($p=0.4$), emzirme ($p=0.8$), emzirme suresi ($p=0.3$), komorbid hastalıklar ($p=0.5$), yapılan meme cerrahi işleminin tipi ($p=0.5$) ve sekonder kanser öyküsü (p=0.4) yönünden istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Yapılan bir çalışmada 1 yıl ve zeri OKS ve HRT kullanımının TNMK için 2.5 kat risk taşıyıp TNMK olmayanlar için risk teşkil etmediği (Dolle et al. 2009) ancak başka bir yayında ise OKS kullanımı ile TNMK riskinin artmadığı gösterilmiştir (Kabat et al. 2011). Bizim alışmamızda ise TNMK hastalarda obez olup olmamakla OKS kullanımı ($p=0.3$) ve HRT ($p=0.5$) arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı.

Tanı anında obez olan hastalar ile menopoz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.03$) ve obez olan hastalar postmenopozaldı. Obezite ve yaş arasındaki ilişkiye bakıldığında da tanı anında obez olan hastalar 50 yaş ve üzerindeki gruptaydı yani daha yaşlıydı ve bu durum istatistiksel olarak yüksek anlamlı bulundu ($p=0.002$). Yakın tarihli 2311 kişilik bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer obez olan hastaların daha yaşlı ve postmenopozal olduğu bulunmuştur (Dawood et al. 2012). Yine aynı şekilde toplam 290 hastanın yapıldığı bir çalışmada da %70 sıklıkla 50 yaş üzeri ve postmenopozal olduğu gösterilmiştir (Stead et al. 2009). Bu durumun tam tersine Kwan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise TNMK hastaların eğer premenopozalse obez olduğu vurgulanmıştır (Kwan et al. 2009). TNMK hastalar erken yaşta tanı almakta iken obez olan hastalarda ise ilginç olarak daha ileri yaşta görülmüştür.

Yapılan çalışmaların birinde alkol ve sigara kullanımının ER pozitif meme kanseri için risk oluşturduğu ancak TNMK için risk teşkil etmediği anlatılmıştır (Kabat et al. 2011) ancak bizim çalışmamızda obez olan hastalarla sigara ilişkisine bakıldığında TNMK obez olan hastaların sigara içmemiş olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Tümör lokalizasyonu yani tümörün hangi memede ($p=0.8$) ve hangi kadranda yerleştiği ($p=0.2$) ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Meme kanserinin önemli prognostik faktörlerinden olan tümörün çapı ile VKİ ilişkisine bakıldığında 418 kişilik TNMK hastalarda yapılan bir çalışmada 164 hasta obez grupta olduğu ve ortalama tümör çapı 2.5 cm olarak obez olmayanlarla istatistiksel anlamlı ilişkinin olmadığı (Ademuyiwa et al. 2011), başka bir çalışmada ise TNMK olan hastalarla olmayan hastalar arasında tümör çapı ile anlamlı ilişkinin olmadığı (Maiti et al. 2010) gösterilmiştir. Ancak çalışmanın birinde ise TNMK hastaların ortalama VKİ 'i 30.49 ± 0.67 olarak obez ve de obezitenin özellikle T₂ evresi ile ilişkili olduğu hastalığa bağlı kilo kaybına sekonder T₃ evresi ile ilişkili olmadığından bahsedilmiştir (Vona-Davis et al. 2008). Bizim çalışmamızda ise TNMK hastalarında VKİ ile tümör çapı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulamadık ($p=0.3$).

Bizim çalışmamızda TNMK hastalarda VKİ ile metastatik lenf nodu sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmaz iken ($p=0.3$) obez olanlarla olmayan TNMK hastaların yapıldığı bir çalışmada lenf nodu tutulumu bakımından bizim çalışmamıza benzer anlamlı ilişkinin olmadığı (Vona-Davis et al. 2008), yine bizim çalışmamıza benzer olarak 86 tane TNMK hasta ile 90 triple negatif olmayan hasta arasında lenf nodu tutulumu ile anlamlı ilişkinin olmadığı (Maiti et al. 2010), aynı şekilde yakın tarihli çalışmada TNMK hastalarında VKİ ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişkinin olmadığı gösterilmiş (Ademuyiwa et al. 2011) ve bizim çalışmamızla aynı sonucu paylaşmıştır.

TNMK hastalarda VKİ ile histolojik tip arasındaki ilişkiye bakıldığında 418 kişilik çalışmada en sık görülen histolojik tip obez olsun olmasın IDC olmasına rağmen diğer histolojik tiplerde dahil olmak üzere aralarında anlamlı istatistiksel ilişkinin olmadığı (Ademuyiwa et al. 2011), yine aynı şekilde başka bir çalışmada da histolojik tip ile TNMK hastalarda VKİ ile anlamlı ilişki bulunamamıştır (Dawood et al. 2012). Bizim çalışmamızda da TNMK hastaların VKİ ve histolojik tip arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu ($p=0.7$).

Yaptığımız çalışmada TNMK hastalarda VKİ ile grade arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmaz iken ($p=0.8$) 164 obez TNMK hastanın 145 i grade 3 olup diğer gruplara

göre istatistiksel anlamlı olduğu (Ademuyiwa et al. 2011), bizim çalışmamızla benzer olarak başka bir çalışmada ise nükleer grade ile VKİ arasında TNMK hastalarda anlamlı istatistiksel ilişkinin olmadığı (Dawood et al. 2012), histolojik grade ile VKİ arasında TNMK hastalar içinde yine bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı istatistiksel ilişkinin olmadığı vurgulanmıştır (Vona-Davis et al. 2008).

TNMK obez hastalarda obez olmayanlara göre kanser evresi, özellikle evre 3 ile, obezite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve tanı anında obez olan hastaların evresi daha ileri olarak saptandı ($p=0.04$). 164 obez hastanın incelendiği bir çalışmada ise obez grupta %32.3 evre 1, %50.6 evre 2 ve %17.1 evre 3 olarak bulunmuş ve obez olmayan gruplara göre anlamlı ilişki bulunmaz iken (Ademuyiwa et al. 2011) bizim çalışmamıza benzer olarak 825 obez hastanın incelendiği çalışmada ise obez olan grupta özellikle evre 2 ile hastaların %53.9 'u ile istatistiksel anlamlılık bulunmuştur (Dawood et al. 2012). Obez olan hastalar daha yüksek evrede oldukları için obez olma kötü prognostik faktör olarak kabul edilebilir.

Obezite ile ailede kanser öyküsü arasındaki ilişkiye bakıldığında ilginç olarak obez olan hastaların ailesinde kanser öyküsü yoktu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.05$). Oysa yapılan birçok çalışmada aile öyküsünün pozitif tüm meme kanserlerinde olduğu gibi TNMK de de risk teşkil etmektedir. Yapılan 705 kişilik çalışmada 40-84 yaş arası hastalarda aile öyküsü ile TNMK riski değerlendirilmiş ve tüm alt tipler dahil TNMK için aile öyküsü pozitif olan hastalarda 1.5 kat risk daha fazla bulunmuştur (Phipps et al. 2011). Bilindiği üzere aile öyküsü olan hastalarda sağlıklı popülasyona oranla meme kanseri gelişme riski daha yüksek olup genetik yatkınlığı, erken yaşta kanser gelişimini ve kötü prognozla birlikte dir.

Tanı anında obez olanlarla olmayanlara bakıldığında tedavide taxan ($p=0.4$) yada antrasiklin kullanımı ($p=0.8$), adjuvan kemoterapi ($p=0.4$), neoadjuvan kemoterapi ($p=0.9$), adjuvan radyoterapi ($p=0.7$), takipte herhangi bir bölgeye metastaz gelişmesi ($p=0.2$), beyin metastazı ($p=0.48$), kemik metastazı ($p=0.7$), visseral metastaz ($p=0.2$), rekürrens ($p=0.2$) ile anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı. Bizim çalışmamıza benzer toplam 2311 kişilik yapılan çalışmada da bu parametrelerle ilişkili obezite arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır (Dawood et al. 2012).

Obezite ile direkt grafide mikrokalsifikasyonun olması arasında ilişki bulunmaz iken ($p=0.3$) metastazı bulunan hastalarda obezite ile tek organ metastazı gelişmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.02$). Literatür tarandığında bununla ilgili bir veri olmayıp ilk kez bizim çalışmamızda ortaya kondu. TNMK obez hastalarda metastazın multiple bölgeye nazaran tek organ tutulumu göstermesi ilginç bir bulgu olmuştur.

Yapılan bir çalışmada obezitenin leptin ve kronik inflamatuvar proangiogenetik adipokinlerin ve insülin resistansına bağlı TNMK gelişebileceği vurgulanmıştır (Phipps et al. 2008). Dawood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kötü prognozlu olduğu bilinen erken evre TNMK hastalarda obezitenin prognostik indikatör olmadığını (Dawood et al. 2012), başka bir çalışmada ise toplam 418 hasta medyan 37.2 ay takip edilmiş 105 inde rekürrens, 87 'si de ex olmuştur; obez olanlarla olmayanların yapılan karşılaştırma sonrası hastaliksız ve genel sağ kalımla obezite arasında ilişki olmadığı ortaya konmuştur (Ademuyiwa et al. 2011). Yine bir çalışmada obezitenin hormon reseptörü pozitif olan hastalarda kötü prognostik faktör olduğu ancak HER-2 neu pozitif olanlarla TNMK hastalarda böyle bir ilişkinin olmadığı vurgulanmıştır (Sparano et al. 2012). Ancak bizim çalışmamızda, obezitenin TNMK hastalarda prognozla ilişkisiz olduğu söylene de HSK medyan takip süresi 65.2 ay (%95 CI 48.033-82.464) ile daha kısa olması nedeniyle ilişki anlamlı olma eğilimindeydi.

TNMK hastalara bakıldığında diğer grup meme kanserlerine göre ≤ 40 olan hastalarda GSK' nın kötü olduğu gösterilmiş (Abulhair et al. 2012), başka bir çalışmada ise tanı anındaki yaşın GSK (hazard ratio (HR) oranı: 1.00 (0.99-1.02) $p:0.641$) ve HSK ile (HR: 1.00 (0.98-1.02) $p=0.9$) ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (Ademuyiwa et al. 2011). Bizim çalışmamızda da yaş ile HSK arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı.

Yaptığımız çalışmada menapoz durumu ile HSK arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0.9$). Yapılan başka bir çalışmada TNMK hastalarda menapoz ile kanser spesifik survey ilişkisine bakılmış ve menapoz durumu ile ilişki saptanmamış ($p=0.4$) (Lara-Medina et al. 2011), başka bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer VKİ nin menapoz olsun olmasının TNMK hastalarda prognozla ilişkisinin olmadığı vurgulanmıştır (Dawood et al. 2012).

Çalışmaların birinde hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, eski sigara içenlerde TNMK riski artmış iken (hazard ratio 1.56, 95% CI 1.14–2.14), aktif sigara içicilerinde ise

riskin azaldığından (odds ratio 0.53, 95% CI 0.34–0.82) bahsedilmiştir (Trivers et al. 2009). Başka bir çalışmada ise alkol ve sigara içmenin TNMK için artmış risk faktörü olmadığı anlatılmıştır (Kabat et al. 2011). Bizim çalışma da ise komorbid hastalık (p=0.4), sigara (p=0.8) ile TNMK hastalarında HSK ile anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır.

Ailesinde meme kanseri öyküsü olan 1987 tane TNMK hastanın yapıldığı bir çalışmada aile öyküsü pozitif olan hastalarda en yüksek ölüm (p:<0.0001) ve rekürrens riski (p:<0.0001) taşıdığı gösterilmiştir (Turkoz et al. 2012). Yine TNMK için birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsünün olması tüm histolojik tipler için artmış risk (HR = 1.56, 95% CI: 1.15-2.13) taşıdığı anlatılmıştır (Phipps et al. 2011). Bizim çalışmamızda ise TNMK hastalarda aile öyküsü ile HSK arasında ilişki bulunmaz iken (p=0.8), sekonder kanser öyküsü olan hastaların kanser öyküsü olmayan hastalara göre HSK oranı daha düşük ama aralarında anlamlı istatistiksel fark yoktu (p=0.4).

HSK ile emzirme (p=0.8), tümör lokalizasyonu yani tümörün hangi memede (p=0.7) ve hangi kadranda yerleştiği (p=0.9), yapılan meme cerrahisi işlemin tipiyle (p=0.2) aralarında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı.

Önemli prognosik faktörler olan histolojik tip ile HSK ilişkisine bakıldığında; yapılan bir çalışmada TNMK hastalarda duktal morfolojinin diğer tiplere göre kıyaslandığında HSK ile ilişkisinin olmadığı HR:0.63 (0.33-1.20) (p=0.2), lenfovasküler invazyon ile HSK ile ilişkisinin olmadığı HR:1.49 (0.91-2.44) (p=0.1) yine aynı şekilde grade ile HSK arasında ilişkisinin olmadığı HR: 0.79 (0.36-1.73) (p=0.6) bahsedilmiştir (Ademuyiwa et al. 2011). Bizim çalışmamız da da bu çalışmaya benzer şekilde histolojik tip (p=0.1), lenfovasküler invazyon (p=0.1) ve grade ile (p=0.7) anlamlı istatistiksel ilişki HSK için bulunamamıştır.

TNM sınıflamasına göre tümör çapını gösteren T evresi arttıkça HSK giderek azalmakta ve özellikle T₄ te en düşük düzeye gelmekteydi ve medyan takip süresi 18.6 ay (%95 CI 0.51-36.6) idi. Bu durum istatistiksel olarak yüksek anlamlı bulundu (p=0.01). Bir çalışmada ise tümör çapı arttıkça GSK için HR:1.19 (%95 CI 1.09-1.30) (p=<0.001) azalmakta HSK içinse HR:1.12 (%95 CI 1.03-1.22) (p=0.007) azalmakta olduğu bizim çalışmamıza benzer olduğu bulunmuştur (Ademuyiwa et al. 2011). Yine başka bir çalışmada tümör büyüklüğü > 2 cm olan TNMK hastalarda progresyonsuz sağ kalım için prognostik olduğu (p=0.02) (Giraldo-Jimenez et al. 2012), Dawson ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada da TNMK 'nin 2 cm den büyük ve yüksek oranda lenf nodu pozitifliği ile birlikte olduğu vurgulanmıştır (Dawson et al. 2009; Gluz et al. 2009).

Metastaz birçok tümör için köşe taşı olup kansere bağlı ölümlerde majör sebeptir. Meme kanseri lenfatik dolaşım ile kendi rejyonel lenf nodlarına yayılır ve axiller lenf nodu tutulumu meme kanserinde en önemli prognostik faktörlerden olup evreleme de de değerlidir. Lenf nodu metastazı ile kötü prognoz ve kısa survey ile ilişki bilinse de kanser metastazında aktif lenfatik sistem tutulumu net olarak bilinmemektedir, ayrıca TNMK lenf nodu, kemik ya da karaciğer metastazından ziyade beyin akciğer gibi visseral metastaz yapma eğilimindedir (Dent et al. 2009). Her ne kadar metastatik lenf nodu sayısı ile prognoz etkilenmese de TNMK lenf nodu metastazı nod tutulumu olmayan hastalara göre daha kısa GSK ve HSK oranları ile ilişkilidir (Hernandez-Aya et al. 2011). Bizim çalışmada TNM sınıflamasında metastatik lenf nodu sayısını gösteren N evresi arttıkça HSK oranı giderek azalmakta idi ve özellikle N₃ te en düşük düzeye gelmekteydi ve bu durum istatistiksel olarak yüksek anlamlı bulundu (p<0.0001).

Kanser evresi ile hastalısız sağ kalım ilişkisine bakıldığında kanser evresi arttıkça HSK oranı giderek azalmakta ve özellikle Evre 3 hastalığı olanlarda en kısıydı, medyan takip süresi 74.8 ay (%95 CI ulaşılamadı) (p<0.0001) olarak bulundu ve bu durum istatistiksel olarak yüksek anlamlıydı. 255 hastanın incelendiği çalışmada TNMK hastalar %12.3 rekürrens oranı ile vakaların %76.5 'ini oluşturmakta ve evre 2-3 hastalarında en kötü GSK ve HSK oranlarına sahip olduğu buna bağlı olarak ta klinik evrenin meme kanserinin tüm tipleri için bağımsız risk faktörü olduğu anlatılmıştır (Elnashar et al. 2012). Çalışmaların birinde evre 3 hastaların evre 1 'e göre GSK açısından HR:3.50 (%95 CI 1.35-9.06) (p=0.01) olarak daha az, HSK içinse HR:3.56 (%95 CI 1.52-8.34) (p=0.004) olarak bizim çalışmamızla benzer daha düşük olduğu ortaya konmuştur (Ademuyiwa et al. 2011). Bizim çalışmada ise KT alan hastalarda tedavisinde taxan alan hastaların almayan hastalara göre HSK daha düşüktü ortalama takip süresi 104.8 ay (%95 CI 88.08-121.45) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.005). Bu durumun taxan tedavisi alan hastaların tanı anında ileri evre de olmasına bağlı gelişebileceği düşünüldü. Yine benzer şekilde neoadjuvan KT verilen hastalarda HSK, verilmeyen hastalara göre daha kısıydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu durumda muhtemel tanı anında hastaların lokal ileri evre yani ileri evrede olmasına bağlı olmuş olabilir.

Tedavide antrasiklin kullanılması ($p=0.8$), adjuvan KT ($p=0.2$) verilmesiyle, adjuvan rt alanlarla almayanlar arasında ($p=0.3$) ve tanı anında direkt grafide mikrokalsifikasyon olup olmaması arasında ($p=0.4$) HSK arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı.

7.SONUÇLAR

- 1- TNMK en sık görülen kan grubunun A olduğu bulundu.
- 2- TNMK tanısı genç yaşta daha sık görülmesine rağmen obez olan TNMK hastalarda başka çalışmalarla benzer şekilde anlamlı olarak daha ileri yaşta ve postmenopozal dönemde görüldüğü bulundu.
- 3- Tanı anında obez olan TNMK hastaların kanser evresi anlamlı olarak daha ileri olduğu bulundu. Obezite TNMK için kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebilir.
- 4- Aile öyküsünde kanser olması meme kanseri için risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen bizim çalışmamızda ilginç şekilde obez olan TNMK hastalarda anlamlı olarak aile öyküsünde kanser olmadığı bulundu.
- 5- Metastaz gelişen TNMK hastalarda birden fazla bölgeye metastazdan ziyade tek organ metastatazı gelişmesi anlamlı bulundu ve ilk kez bizim çalışmamızla ortaya konmuş oldu.
- 6- İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da obez olan TNMK hastalarda HSK daha kötü olduğu bulundu ve bu bulgu diğer çalışmaların aksine anlamlı olma eğilimindeydi.
- 8- Sekonder kanseri bulunan TNMK hastalarda anlamlı olmasa da sekonder kanseri bulunmayan hastalara göre HSK daha kısa olarak bulundu.
- 9- İlginç olarak ailesinde kanser öyküsü olmayan hastalarda HSK oranının daha düşük olduğu bulundu.
- 10- TNMK hastalarda diğer çalışmalarla benzer şekilde evre, metastatik lenf nodu sayısı ve tümör çapı arttıkça anlamlı olarak HSK azalmakta olduğu bulundu.
- 11- Tedavisinde taxan kullanılan ya da neoadjuvan KT verilen hastalarda HSK anlamlı olarak daha kısa bulundu. Muhtemel bu durum hastaların tanı anında ileri evrede olmasına bağlı gelişmiş olabileceği düşünüldü.
- 12- HSK için metastatik lenf nodu sayısı, histoloji ve evre tek başlarına bağımsız prognostik faktörler olduğu bulundu.

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.
- Abulkhair, O., J. S. Moghraby, M. Badri and A. Alkushi (2012). "Clinicopathologic features and prognosis of triple-negative breast cancer in patients 40 years of age and younger in Saudi Arabia." *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 5(2): 101-106.
- Ademuyiwa, F. O., A. Groman, T. O'Connor, C. Ambrosone, N. Watroba and S. B. Edge (2011). "Impact of body mass index on clinical outcomes in triple-negative breast cancer." *Cancer* 117(18): 4132-4140.
- Aksoy, S., O. Dizdar, H. Harputluoglu and K. Altundag (2007). "Demographic, clinical, and pathological characteristics of Turkish triple-negative breast cancer patients: single center experience." *Ann Oncol* 18(11): 1904-1906.
- 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.
- Armes, J. E. and D. J. Venter (2002). "The pathology of inherited breast cancer." *Pathology* 34(4): 309-314.
- 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.
- Bath A, Craig PH and S. MJ. (1997). "Predictors of axillary lymphnode metastases in patients with T1 breast carcinoma." *Cancer* 79: 1918-1922.
- Bauer, K. R., M. Brown, R. D. Cress, C. A. Parise and V. Caggiano (2007). "Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry." *Cancer* 109(9): 1721-1728.

- 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.
- Bertucci, F., P. Finetti, N. Cervera, B. Esterni, F. Hermitte, P. Viens, et al. (2008). "How basal are triple-negative breast cancers?" *Int J Cancer* 123(1): 236-240.
- 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.
- 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.
- 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.
- Calza, S., P. Hall, G. Auer, J. Bjohle, S. Klaar, U. Kronenwett, et al. (2006). "Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients." *Breast Cancer Res* 8(4): R34.
- Campbell, J. B. (2002). "Breast cancer-race, ethnicity, and survival: a literature review." *Breast Cancer Res Treat* 74(2): 187-192.
- Carey, L. A., C. M. Perou, C. A. Livasy, L. G. Dressler, D. Cowan, K. Conway, et al. (2006). "Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study." *JAMA* 295(21): 2492-2502.
- Casciato DA and T.M. (2009). "Manual of Clinical Oncology 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins " *Breast Cancer*: 237-265.
- Cil, T., E. Fishell, W. Hanna, P. Sun, E. Rawlinson, S. A. Narod, et al. (2009). "Mammographic density and the risk of breast cancer recurrence after breast-conserving surgery." *Cancer* 115(24): 5780-5787.
- 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.
- Cuzick, J. (2003). "Epidemiology of breast cancer--selected highlights." *Breast* 12(6): 405-411.
- Davis, A. A. and V. G. Kaklamani (2012). "Metabolic syndrome and triple-negative breast cancer: a new paradigm." *Int J Breast Cancer* 2012: 809291.

- Dawood, S., K. Broglio, F. J. Esteva, W. Yang, S. W. Kau, R. Islam, et al. (2009). "Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases." *Ann Oncol* 20(4): 621-627.
- Dawood, S., X. Lei, J. K. Litton, T. A. Buchholz, G. N. Hortobagyi and A. M. Gonzalez-Angulo (2012). "Impact of body mass index on survival outcome among women with early stage triple-negative breast cancer." *Clin Breast Cancer* 12(5): 364-372.
- Dawson, S. J., E. Provenzano and C. Caldas (2009). "Triple negative breast cancers: clinical and prognostic implications." *Eur J Cancer* 45 Suppl 1: 27-40.
- Dent, R., W. M. Hanna, M. Trudeau, E. Rawlinson, P. Sun and S. A. Narod (2009). "Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer." *Breast Cancer Res Treat* 115(2): 423-428.
- Devita V, Lawrence T and R. S. (Lippincott Williams & Wilkins (LWW) Cancer of The Breast). "Principles and Practice of Oncology." *Cancer* 7th: 1399-1487.
- 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.
- Dolle, J. M., J. R. Daling, E. White, L. A. Brinton, D. R. Doody, P. L. Porter, et al. (2009). "Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(4): 1157-1166.
- E, K. (2005). "Meme Kanserleri." *Nobel Tıp Kitabevleri*: 37-42.
- 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.
- Elnashar, A. T., S. M. Ali el and A. Gaber (2012). "The prognostic value of triple negative in stage II/III breast cancer." *J Oncol Pharm Pract* 18(1): 68-75.
- 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.
- Feinleib, M. (1968). "Breast cancer and artificial menopause: a cohort study." *J Natl Cancer Inst* 41(2): 315-329.

- Fulford, L. G., D. F. Easton, J. S. Reis-Filho, A. Sofronis, C. E. Gillett, S. R. Lakhani, et al. (2006). "Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast." *Histopathology* 49(1): 22-34.
- Garber, J., Silva EO and Z. S. (Eds.) (2005). "Risk Factors In Breast Cancer." Elsevier Saunders 3rs Edition: 26-53.
- Giraldo-Jimenez, M. Y., F. Cabanillas, V. Negron, M. Echenique, P. Mojica, K. Santiago, et al. (2012). "Triple negative breast cancer: a retrospective study of Hispanics residing in Puerto Rico." *P R Health Sci J* 31(2): 45-51.
- Gluz, O., C. Liedtke, N. Gottschalk, L. Pusztai, U. Nitz and N. Harbeck (2009). "Triple-negative breast cancer--current status and future directions." *Ann Oncol* 20(12): 1913-1927.
- 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.
- 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.

- Hernandez-Aya, L. F., M. Chavez-Macgregor, X. Lei, F. Meric-Bernstam, T. A. Buchholz, L. Hsu, et al. (2011). "Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer." *J Clin Oncol* 29(19): 2628-2634.
- 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.
- 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, C., A. Mackay, A. Grigoriadis, A. Cossu, J. S. Reis-Filho, L. Fulford, et al. (2004). "Expression profiling of purified normal human luminal and myoepithelial breast cells: identification of novel prognostic markers for breast cancer." *Cancer Res* 64(9): 3037-3045.
- Kabat, G. C., M. Kim, A. I. Phipps, C. I. Li, C. R. Messina, J. Wactawski-Wende, et al. (2011). "Smoking and alcohol consumption in relation to risk of triple-negative breast cancer in a cohort of postmenopausal women." *Cancer Causes Control* 22(5): 775-783.
- Kayihan Engin (2005). "Meme Kanserleri." *Nobel Tıp Kitabevleri*: 207-211.
- Kayınhan, E. (2005). "Meme Kanserleri." *Nobel Tıp Kitabevleri*: 201-206.
- Kennecke, H., R. Yerushalmi, R. Woods, M. C. Cheang, D. Voduc, C. H. Speers, et al. (2010). "Metastatic behavior of breast cancer subtypes." *J Clin Oncol* 28(20): 3271-3277.
- 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.
- Kuzey, G. M. (2007). "Temel Patoloji ": 705-719

- Kwan, M. L., L. H. Kushi, E. Weltzien, B. Maring, S. E. Kutner, R. S. Fulton, et al. (2009). "Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors." *Breast Cancer Res* 11(3): R31.
- Lakhani, S. R., M. J. Van De Vijver, J. Jacquemier, T. J. Anderson, P. P. Osin, L. McGuffog, et al. (2002). "The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2." *J Clin Oncol* 20(9): 2310-2318.
- Lara-Medina, F., V. Perez-Sanchez, D. Saavedra-Perez, M. Blake-Cerda, C. Arce, D. Motola-Kuba, et al. (2011). "Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity." *Cancer* 117(16): 3658-3669.
- Lee, G. and A. Dennis (2008). "Cecil's Textbook Of Medicine." 23rd Edition: Chapter 208.
- Lee, G. and A. Dennis (2008). Cecil's Textbook of Medicine 23rd Edition: Chapter 208
- Levi, F., L. Randimbison, V. C. Te and C. La Vecchia (2003). "Influence of tumor location on breast cancer prognosis." *Int J Cancer* 107(4): 683-684.
- Liedtke, C., C. Mazouni, K. R. Hess, F. Andre, A. Tordai, J. A. Mejia, et al. (2008). "Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer." *J Clin Oncol* 26(8): 1275-1281.
- Lin, N. U., J. R. Bellon and E. P. Winer (2004). "CNS metastases in breast cancer." *J Clin Oncol* 22(17): 3608-3617.
- Livasy, C. A., G. Karaca, R. Nanda, M. S. Tretiakova, O. I. Olopade, D. T. Moore, et al. (2006). "Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma." *Mod Pathol* 19(2): 264-271.
- Lohrisch, C., J. Jackson, A. Jones, D. Mates and I. A. Olivotto (2000). "Relationship between tumor location and relapse in 6,781 women with early invasive breast cancer." *J Clin Oncol* 18(15): 2828-2835.
- 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.

- 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.
- Maiti, B., M. N. Kundranda, T. P. Spiro and H. A. Daw (2010). "The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer." *Breast Cancer Res Treat* 121(2): 479-483.
- 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
- 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.
- 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.
- Millikan, R. C., B. Newman, C. K. Tse, P. G. Moorman, K. Conway, L. G. Dressler, et al. (2008). "Epidemiology of basal-like breast cancer." *Breast Cancer Res Treat* 109(1): 123-139.
- Montagna, E., V. Bagnardi, N. Rotmensz, G. Viale, G. Renne, G. Canello, et al. (2012). "Breast cancer subtypes and outcome after local and regional relapse." *Ann Oncol* 23(2): 324-331.
- 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.
- Morris, G. J., S. Naidu, A. K. Topham, F. Guiles, Y. Xu, P. McCue, et al. (2007). "Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database." *Cancer* 110(4): 876-884.
- 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.
- Phipps, A. I., D. S. Buist, K. E. Malone, W. E. Barlow, P. L. Porter, K. Kerlikowske, et al. (2011). "Family history of breast cancer in first-degree relatives and triple-negative breast cancer risk." *Breast Cancer Res Treat* 126(3): 671-678.
- Phipps, A. I., K. E. Malone, P. L. Porter, J. R. Daling and C. I. Li (2008). "Body size and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in postmenopausal women." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(8): 2078-2086.
- Pike, M., L. Bernstein and D. Spicer (1993). "Exogenous hormones and breast cancer risk. In Neiderhuber, J. (ed.)." *Current Therapy in Oncology*. BC Decker, St Louis: 292-302.
- 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.
- Rakha, E. A., M. E. El-Sayed, A. R. Green, A. H. Lee, J. F. Robertson and I. O. Ellis (2007). "Prognostic markers in triple-negative breast cancer." *Cancer* 109(1): 25-32.
- Rakha, E. A., D. S. Tan, W. D. Foulkes, I. O. Ellis, A. Tutt, T. O. Nielsen, et al. (2007). "Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous?" *Breast Cancer Res* 9(6): 404; author reply 405.
- 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.
- Smid, M., Y. Wang, Y. Zhang, A. M. Sieuwerts, J. Yu, J. G. Klijn, et al. (2008). "Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse." *Cancer Res* 68(9): 3108-3114.
- Sohn, V. Y., Z. M. Arthurs, J. A. Sebesta and T. A. Brown (2008). "Primary tumor location impacts breast cancer survival." *Am J Surg* 195(5): 641-644.
- Sorlie, T., C. M. Perou, R. Tibshirani, T. Aas, S. Geisler, H. Johnsen, et al. (2001). "Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications." *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(19): 10869-10874.

- Sparano, J. A., M. Wang, F. Zhao, V. Stearns, S. Martino, J. A. Ligibel, et al. (2012). "Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer." *Cancer* 118(23): 5937-5946.
- Stead, L. A., T. L. Lash, J. E. Sobieraj, D. D. Chi, J. L. Westrup, M. Charlot, et al. (2009). "Triple-negative breast cancers are increased in black women regardless of age or body mass index." *Breast Cancer Res* 11(2): R18.
- Stenberg, S. (1999). "Diagnostic Surgical Pathology." Lippincot Williams and Wilkins Philadelphia Vol I: 319-379.
- 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.
- Tischkowitz, M., J. S. Brunet, L. R. Begin, D. G. Huntsman, M. C. Cheang, L. A. Akslen, et al. (2007). "Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer." *BMC Cancer* 7: 134.
- Topuz E, Aydiner A and Dinçer M (2003). "Meme Kanseri." Nobel Tıp Kitabevi.
- Topuz E., Aydiner A. and D. 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.
- Trivers, K. F., M. J. Lund, P. L. Porter, J. M. Liff, E. W. Flagg, R. J. Coates, et al. (2009). "The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race." *Cancer Causes Control* 20(7): 1071-1082.
- Tsuda, H., T. Takarabe, T. Hasegawa, T. Murata and S. Hirohashi (1999). "Myoepithelial differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas with large central acellular zones." *Hum Pathol* 30(10): 1134-1139.
- Turkoz, F. P., M. Solak, S. Aksoy, I. Petekkaya, O. Keskin, N. Kertmen, et al. (2012). "Association between family history and clinicopathologic characteristics in 1987 breast cancer patients: single institution experience from Turkey." *J BUON* 17(4): 649-657.
- Ünal C and Ü. H (2001). "Meme Hastalıkları." Nobel Tıp Kitabevleri: 10-34.
- Ünal G and Ü. H (2001). "Meme Hastalıkları." Nobel Tıp Kitabevleri: 306-309.
- Ünal G and Ü. H (2001). "Meme Hastalıkları." Nobel Tıp Kitabevleri: 208-300.
- Vahit, Ö. (2008). "Breast Cancer In The World And Turkey." *The Journal Of Breast Health* 4(2): 7-12.

- Vona-Davis, L., D. P. Rose, H. Hazard, M. Howard-McNatt, F. Adkins, J. Partin, et al. (2008). "Triple-negative breast cancer and obesity in a rural Appalachian population." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(12): 3319-3324.
- 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.
- Young, S. R., R. T. Pilarski, T. Donenberg, C. Shapiro, L. S. Hammond, J. Miller, et al. (2009). "The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer." *BMC Cancer* 9: 86.
- Yu, J., F. Gao, V. S. Klimberg and J. A. Margenthaler (2012). "ABO blood type/Rh factor and the incidence and outcomes for patients with triple-negative breast cancer." *Ann Surg Oncol* 19(10): 3159-3164.