

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**



**MEME KANSERİ MOLEKÜLER ALT TIPLERİNİN KLİNİK VE  
HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ**

**DR. TAHA FURKAN ERTÜRK**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**KOCAELİ/2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**MEME KANSERİ MOLEKÜLER ALT TIPLERİNİN KLİNİK VE  
HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ**

**DR. TAHA FURKAN ERTÜRK**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ANIL ÇUBUKÇU**

**Etik Kurul Onay No: GOKAEK-2021/18.05**

**Proje No: 2021/283**

**KOCAELİ/2021**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
ÖNSÖZ.....	2
KISALTMALAR.....	3
TABLO LİSTESİ.....	4
ÖZET.....	5
ABSTRACT.....	6
1.GİRİŞ.....	7
2.GENEL BİLGİLER.....	8
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4.BULGULAR.....	20
5.TARTIŞMA.....	25
6.SONUÇ.....	30
7.KAYNAKLAR.....	31

## ÖNSÖZ

Büyük bir heyecanla başladığım uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan ve yorulmadan yanımda olan, başta tezim konusunda emeklerini esirgemeyen Prof. Dr. Anıl Çubukçu ve anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Nihat Zafer Utkan hocalarım olmak üzere tüm hocalarıma,

Güler yüzünü hiçbir zaman benden ve asistan arkadaşlarımdan esirgemeyen, sosyal hayatıma renk katan, bizlere her zaman bir abi ve arkadaş gibi yaklaşan Doktor Öğretim Üyesi Ahmet Oktay Yirmibeşoğlu'na,

Bu uzun süreçte neredeyse tüm zamanımı birlikte geçirdiğim, samimiyetlerini hiç bozmayan, zorlu çalışma ortamını eğlenceli bir ortama dönüştüren ve mesleki gelişimimde çok büyük katkısı olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitim sürecimde güzel ilişkiler kurduğum ve kendilerinden birçok şey öğrendiğim hemşire arkadaşlarıma ve diğer sağlık çalışanı arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında beni koşulsuz destekleyen ve haklarını asla ödeyemeyeceğim başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme,

Her an motivasyonumu üst düzeyde tutmamı sağlayan ve hayatımı güzelleştiren, hayatı birlikte göğüslediğimiz sevgili eşim Ayça'ya teşekkür ederim.

Taha Furkan Ertürk

## KISALTMALAR

ER: Östrojen Reseptörü

PR: Progesteron Reseptörü

DCIS: Duktal karsinoma in situ

LCIS: Lobüler karsinoma in situ

İDK: İnvaziv duktal karsinom

NST: Non special tip

mm: Milimetre

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AJCC: American Joint Committee on Cancer

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Primer tümörün T sınıflaması.....	sayfa 12
<b>Tablo 2.</b> Klinik lenf nodu N sınıflaması.....	sayfa 13
<b>Tablo 3.</b> Patolojik lenf nodu N sınıflaması.....	sayfa 14
<b>Tablo 4.</b> Uzak metastaz M sınıflaması.....	sayfa 15
<b>Tablo 5.</b> AJCC'nin anatomik TNM evrelemesi.....	sayfa 16
<b>Tablo 6.</b> Moleküler alt tiplere göre ortalama yaş.....	sayfa 20
<b>Tablo 7.</b> Moleküler alt tiplerin demografik özelliklerle ilişkisi.....	sayfa 21
<b>Tablo 8.</b> Tümörün histolojik tipine göre hasta dağılımı.....	sayfa 22
<b>Tablo 9.</b> Moleküler alt tiplere göre ortalama primer tümör boyutları.....	sayfa 23
<b>Tablo 10.</b> Moleküler alt tiplerin TNM evresi ve histolojik grade ile ilişkisi.....	sayfa 24

## ÖZET

**Giriş:** Meme kanseri tedavi seçiminde son yıllarda moleküler alt tip sınıflamaları kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmanın amacı; meme kanseri prognozunda belirleyici olan faktörlerle meme kanseri moleküler alt tip sınıfları arasındaki ilişkinin saptanmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya kliniğimizde 2015-2021 yılları arasında meme kanseri tanısı almış tüm kadın hastalar dahil edildi. Hastaların klinik bilgileri hastane elektronik ortam kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Hastaların TNM evrelemesi AJCC kılavuzlarına uyarak yapıldı. Tümörün histolojik derecesi Modifiye Bloom Richardson Skorlaması ile belirlendi. Moleküler alt tip sınıflaması ER, PR ve HER2 reseptör durumları ile Ki67 proliferasyon indeksi göz önünde bulundurularak 5 grup halinde yapıldı. Moleküler alt tip grupları ile hastanın yaşı, aile öyküsü, menopoz durumu, tümörün histolojik tipi, tümör boyutu, hastalığın evresi ve tümörün histolojik derecesi arasındaki ilişkiler araştırıldı.

**Bulgular:** Meme kanseri tanısı almış 760 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 55,5 idi. En sık görülen moleküler alt tip %42,3 oranla Luminal B HER2 (-) idi. Yapılan değerlendirmeler sonucunda meme kanseri moleküler alt tipleri ile hasta yaşı, aile öyküsü ve tümör boyutu arasında anlamlı ilişki saptandı. Genç yaş, birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü ve büyük tümör boyutu ile aralarında anlamlı ilişkiler saptanan moleküler alt tipler olduğu görüldü. Menopoz durumu, tümörün histolojik tipi, hastalığı evresi ve tümörün histolojik derecesi ile moleküler alt tipler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Moleküler alt tiplerin dağılımını inceleyen çalışmalarda; moleküler alt tipler ile demografik, klinik ve histopatolojik faktörler arasındaki ilişkiler hakkında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızın bulguları ve literatürdeki bilgilerden yola çıkarak; moleküler alt tip dağılımının ve alt tiplerin bu faktörlerle ilişkisinin bölgesel olarak değişiklik gösterebildiği görülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Meme kanseri, moleküler alt tip, luminal, tripl negatif

## ABSTRACT

**Introduction:** In recent years, molecular subtype classification has come into prominence for decision of breast cancer treatment. The aim of this study is to evaluate the relations between the prognostic factors of breast cancer and breast cancer molecular subtypes.

**Material and Method:** All female patients, with the diagnosis of breast cancer, presenting between years of 2015-2021 at our clinic were included in the study. Data were retrospectively collected from hospital electronic records. The TNM staging of the patients was defined according to AJCC guidelines. The histologic grade of the tumor was determined according to Modified Bloom Richardson Score. Molecular subtypes were classified in 5 groups considering ER, PR and HER2 receptor status and Ki67 proliferation index. The relations between molecular subtypes and age, family history, menopausal status, histologic tumor type, tumor size, stage and histologic grade were investigated.

**Results:** 760 female patient with breast cancer diagnosis were included in the study. The mean age of the patients was 55,5. The most common molecular subtype was Luminal B HER2 (-) with a rate of 42,3%. We found correlations between breast cancer molecular subtypes and patient age, family history and tumor size. The young age, history of breast cancer in a first-degree relative, and large tumor size were found to be significantly correlated with molecular subtypes. There was no significant relation between the molecular subtypes and menopausal status, histological type of the tumor, stage and histologic grade.

**Conclusion:** In studies examining the distribution of molecular subtypes, different results have been reported about the relations between molecular subtypes and demographic, clinical and histopathological factors. Based on the findings of our study and the literature; the molecular subtype distribution and the relation of subtypes with these factors were observed to be variable at different geographic regions.

**Keywords:** Breast cancer, molecular subtypes, luminal, triple negative



## 1. GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve akciğer kanseri ve kolon kanseri ile birlikte dünya genelinde en sık görülen üç kanserden biridir. Her 8 ila 10 kadından biri ömrü boyunca meme kanserine yakalanır. Hastalığın insidansı dünya genelinde artmaktadır.<sup>1</sup>

İki bin on sekiz yılında dünyada yaklaşık 18 milyon hasta kanser tanısı almıştır ve bunun 2 milyonu meme kanseridir. Kanser tanısı alan 8,6 milyon kadından 600.000'den fazlası meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu rakamlar dünya genelinde kadınlarda meme kanserinin %25 insidans ve %15 mortalite oranlarına sahip olduğunu göstermektedir.<sup>2</sup> Türkiye'de de dünya geneliyle uyumlu olarak 2017 yılında kadınlarda meme kanseri insidansı %25,5 olarak bildirilmiştir.<sup>3</sup> Meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir ve akciğer kanserinden önde gelmektedir.<sup>2</sup> Mortalite oranları ülkelerin gelişmişlik düzeyi, erken teşhis ve tedavi olanaklarına göre değişiklik gösterse de dünya genelinde artmaya devam etmektedir.<sup>4</sup>

Meme kanserinin prognozu ve mortalitesi hastaya bağlı demografik faktörlerle ilişkili olsa da esas olarak hastalığın evresine bağlıdır. Son yıllarda hastalığın seyrinin daha iyi anlaşılabilmesi ve uygun tedavi seçimi için meme kanseri moleküler alt tip sınıflaması da kullanılmaya başlanmıştır. İmmünohistokimyasal incelemelerle tümörün östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) durumu, HER2 reseptör ekspresyonu ve Ki67 proliferasyon indeks değeri kullanılarak tümörün moleküler alt tipi belirlenir.<sup>5</sup>

Meme kanserinde reseptör durumuna göre belirlenen moleküler alt tiplerin klinikte hasta yönetimi açısından önemi giderek daha fazla anlaşılmaktadır. Ancak bu sınıflamanın sonuçları bölgeden bölgeye değişmekte ve tüm dünya için genellenememektedir.<sup>6</sup>

Bu çalışmada moleküler alt tipler ile hastaya bağlı demografik faktörler arasında ilişki ve yine moleküler alt tipler ile hastalığın klinik yönetimi açısından önem arz eden faktörlerden tümörün boyutu, hastalığın evresi ve tümörün histolojik derecesi (grade) arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi.

Bu çalışmanın amacı; meme kanseri prognostik faktörleri ile moleküler alt tipler arasındaki ilişkinin saptanmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE

Meme, tarih boyunca toplumlarda doğurganlık ve bereketin sembolü olarak görülmüş ve meme hastalıkları milattan öncesine uzanan tarihlerde bile yakından incelenmiştir. Tarihte ilk kez Edwin Smith cerrahi papirüslerinde (M.Ö 3000-2500) tariflenen meme kanseri o zamanın koşullarında tedavi edilemez derecede kötü bir hastalık olarak tanımlanmıştır.<sup>7</sup> M.Ö. 1500'lü yıllara uzanan Mısır papirüslerinde de meme hastalıklarıyla ilgili veriler bulunduğu bilinmektedir.<sup>8</sup> Tıpta birçok alanda öncü hekim olan Hipokrat (M.Ö. 460-375) zamanında da meme hastalıklarından bahsedilmiş olup, Hipokrat Corpus Hipocraticum adlı kitabında menopoz sonrası dönemde meme kanserli bir hastayı tedavi ettiğini tariflemiş ve meme kanserini evrelemiştir.<sup>9</sup>

Meme kanserinde cerrahi tedaviden ilk bahseden isimlerden olan Mısırlı cerrah Leonides bazı tümörler için cerrahi tedavi yapılması gerektiğinden bahsederken, tümörün etraf dokulara ilerlemiş olduğu hastalarda cerrahi tedavi yapılmamasını önermiştir.<sup>9</sup> Meme hastalıkları için cerrahi tedaviler uygulanmaya başlandıktan sonra Galen (M.S. 131-203) hastalığın her iki yöne doğru büyümesinden dolayı hastalığı yengecin bacaklarına benzeterek ilk kez '*cancer*' terimini kullanmıştır.<sup>8</sup> Sonraki dönemlerde meme kanseri hakkında birçok hekim tarafından farklı tedaviler denenmiş ancak hastalığın agresif seyri durdurulamamıştır.

Orta Çağ'a gelindiğinde ise Hristiyanlığın yayılması ve kilise baskısı sonucu tıbbin ilerleyişi yavaşlamış ve Rönesans Dönemi'ne kadar meme kanseri ile ilgili anlamlı gelişme yaşanmamıştır. Rönesans Dönemi'nin gelmesiyle çalışmalar hızlanmış ve özellikle kadavra çalışmaları sonucunda meme anatomisi daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır. Ancak o dönemde anestezi, antisepsi gibi kavramlar henüz gelişmediğinden cerrahi uygulamalar ve sonuçları yeterince başarılı olamamıştır.<sup>8</sup>

Cerrahi açıdan önemli bir adım ise 19. yüzyıla gelindiğinde Moore tarafından atılmış ve Moore tümörlü dokunun tamamen rezeksiyonu ve koltuk altı lenf nodlarının temizlenmesi gerektiğini savunmuştur.<sup>10</sup> On dokuzuncu yüzyıl sonlarına doğru Halsted radikal mastektomi ameliyatını tanımlamış ve mastektomi ameliyatı tüm dünyada uygulanmaya başlanmıştır. X ışınlarının tedavi amaçlı kullanılmaya başlanması ise modifiye radikal mastektomi ameliyatına zemin hazırlamıştır.<sup>11</sup>

Birçok alanda olduğu gibi tıp alanında da bilinen en büyük gelişmelerin yaşandığı 20. yüzyılın sonları ve 21. yüzyılın başlarında ise meme kanseri hakkında daha fazla bilgi sahibi olunmuş, günümüzde uygulanan meme koruyucu cerrahi, sentinel lenf nodu biyopsisi ve onkolojik tedaviler ortaya çıkmıştır.

## **2.2. MEME KANSERİ**

### **2.2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi**

Meme kanseri dünyanın birçok bölgesinde kadınlarda en sık görülen kanserdir. Tanı yöntemlerinin gelişmesi, genel nüfus artışı ve yaşlı nüfusun fazlalaşması gibi nedenlerle insidansının artmaya devam ettiği gösterilmiştir. On yıllık süreci kapsayan incelemelerde 2005-2015 yılları arasında insidansın %33 arttığı görülmüştür. Dünya genelinde her yıl 1,5 milyondan fazla kadın meme kanseri tanısı almaktadır. İnsidans artışıyla beraber mortalite artışı olduğu da saptanmış ve 2005 yılında meme kanserinden yaklaşık 440.000 insan hayatını kaybederken bu sayı 2015 yılında yaklaşık 533.000 olmuştur.<sup>12</sup>

Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2017 yılında yayınlanan istatistiklere göre 25-49 yaş arası kadınlarda %35,6 oranı ile en sık görülen kanser meme kanseri iken bu oran 50-69 yaş arası kadınlarda %26,3 olarak bildirilmiştir.<sup>3</sup>

### **2.2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri**

Meme kanseri ile ilişkilendirilmiş birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi kadın cinsiyette olmaktır. Artmış östrojen maruziyeti meme kanseri için önemli bir diğer risk faktörüdür.<sup>13</sup> Maruziyet artışının nedenlerinden olan erken menarş, ilk gebeliğin geç yaşta olması, doğum yapmamış ve emzirmemiş olmak ile geç menopoz gibi faktörler de kanser riskini artırır.<sup>14</sup> Endojen östrojenin yanı sıra kontrasepsiyon ya da hormon replasman tedavisi amaçlı 10 yıldan uzun süre östrojen kullanımının da meme kanseri riskini artırdığı bilinmektedir. Kadın cinsiyet ile birlikte yaşlanma da en önemli risk faktörlerinden biridir.<sup>13</sup> İki bin yirmi yılında yayınlanan bir çalışmada yaşa göre meme kanserine yakalanma riski 0-49 yaş aralığında %2, 50-59 yaş aralığında %2,3, 60-69 yaş aralığında %3,5, 70 yaşından sonra %6,7 olarak belirtilmiştir.<sup>15</sup>

Meme kanseri riskini artıran yaşam tarzına bağlı faktörler de tanımlanmıştır. Sigara ve alkol kullanımı, yağlı beslenme ve obezite yaşam tarzına bağlı önemli faktörlerdir.

Bunların arasında alkol kullanımının meme kanseri riskini %30'a yakın arttırdığını gösteren çalışmalar olup alkol kullanımı diyetle alakalı en önemli risk faktörüdür. Obezitenin ise özellikle postmenopozal kadınlarda östrojen artışına sebebiyet vererek, her bir birim vücut kitle indeksi artışı için meme kanseri riskini %2 oranında arttırdığı gösterilmiştir.<sup>16</sup>

Çevresel faktörlerden radyasyon maruziyetinin meme kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Kesin olarak kanıtlanmamış olsa da deodorant kullanımının meme kanseri ile ilişkili olabileceğine ilişkin yayınlar vardır.<sup>16</sup>

Ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda meme kanseri riski artmıştır. Birinci derece akrabalarından birinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda risk %80 artmışken, iki akrabasında öykü varsa risk 3 kat, 3 veya daha fazla akrabasında öykü varsa risk 4 kat artmıştır.<sup>17</sup> En önemli genetik faktörlerden olan BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları bulunan bireylerde ise ömür boyu meme kanserine yakalanma riski %80-85 olup bu bireyler çok yüksek risk altındadır.<sup>18</sup>

### **2.2.3. Meme Kanseri Histopatolojisi**

Meme kanseri, kanser hücrelerinin bazal membranı aşmadığı durumlarda non invaziv ya da in situ, aştığı durumlarda ise invaziv olarak isimlendirilir. Yani in situ kanserler duktus veya lobüllerin doğal sınırlarını aşmayan kanserlerdir. İn situ kanserler duktal ve lobüler olarak ikiye ayrılır:

- 1- Duktal karsinoma in situ (DCIS): Küçük duktuslarda epitelin lümen içine doğru papiller formda proliferasyonu sonucu gelişir. Tümör hücreleri zamanla çoğalıp kendi kanlanmalarını sağlamaya başlar ve komedo paternde nekroz oluşturabilir. Oluşan nekrotik alanlarda kalsiyum birikmesi sonucu mikrokalsifikasyonlar oluşur ve mamografide bu alanlar görülebilir. DCIS'li hastalarda invaziv meme karsinomu gelişme riski 5 kat artmıştır. DCIS %5 oranında erkeklerde de görülmektedir.
- 2- Lobüler karsinoma in situ (LCIS): Terminal duktus lobüllerinde gelişen kanser hücrelerinin distansiyon ve distorsiyon yaratmasıyla karakterizedir. Tanı genel olarak rastlantısal olarak konulur. Beyaz kadınlarda 12:1 oranında daha fazla görülür. Erkeklerde görülmez.

DCIS ve LCIS tanıları için mamografi önemli bir yer tutar ve DCIS saptanma oranı LCIS'ye göre 2 kat fazladır. Aralarındaki belirgin başka bir fark ise LCIS'nin bilateral görülme oranı %60-70 iken bu oran DCIS'de %10-20'dir.<sup>19</sup>

Kanser hücrelerinin bazal membranı aşması invaziv kanser olarak adlandırılır ve invaziv kanserler lenfatik yollarla uzak metastaz yapabilir. En sık görülen histolojik tip invaziv duktal karsinomdur (İDK) ve İDK'lar tüm invaziv meme kanserlerinin %80'ini oluşturur. İnvaziv lobüler karsinom ise %10 oranla ikinci sıklıkta görülen invaziv meme kanseridir.

İnvaziv meme kanseri histolojik sınıflamasını Foote ve Stewart<sup>19</sup> şu şekilde yapmıştır:

- 1- Meme başının Paget hastalığı
- 2- İnvaziv duktal karsinom - Produktif fibrozis ile karakterize adenokarsinom (skiröz, simpleks veya non special tip: NST)
- 3- Medüller karsinom
- 4- Papiller karsinom
- 5- Müsinöz karsinom
- 6- Tübüler karsinom
- 7- İnvaziv lobüler karsinom
- 8- Nadir histolojik tipler (sarkom, apokrin, skuamöz hücreli, adenoid kistik)

İnvaziv duktal karsinom meme kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturur ve genellikle 50-60 yaş arası kadınlarda tek bir lezyon olarak görülür. Aksiller metastaz görülme oranı %60'tır.

Medüller karsinom %4 sıklıkta görülür ve BRCA-1 geniyle ilişkili sık görülen tiplerdendir. Genellikle memenin derinlerinde yerleşir ve %20 oranında bilateral gelişir. Bu tümörler kanamaya meyillidir ve tümör boyutu hızlı büyür. Prognozu NST'ye kıyasla daha iyidir.

Papiller karsinomlar genellikle küçük boyutlu tümörlerdir ve boyutlarının 3 cm'yi geçtiği durumlar nadirdir. Aksiller metastaz nadir görülür ve 5 yıllık sağ kalım oranları yüksektir.

Müsinöz karsinom, adını kanser hücrelerinin müsin gölcükleri etrafında toplanmasından alır. Genellikle yaşlı kadınlarda görülür ve 5 yıllık sağ kalım oranı %70'in üzerindedir. NST'ye kıyasla daha iyi prognozlu olup hastaların 2/3'ünde hormon reseptörleri pozitifdir.

Tübüler karsinom ve kribriform karsinom %2 sıklıkta görülen invaziv kanser tipleri olup uzak metastaz oranları çok düşüktür. Aksiller metastaz oranı %10 civarında olan bu tümörlerde uzun süre sağ kalım oranları %100'e yakındır.

İnvaziv lobüler karsinom invaziv meme kanserlerinin %10'unu oluşturan, tanı konması güç olan bir kanserdir. Memede çok küçük alanları tutabileceği gibi tüm memeyi tutacak kadar büyük boyutlara da ulaşabilir. Çoğunlukla memede birden çok alanı tutar ve hastaların yarısında bilateraldir.<sup>19</sup>

#### 2.2.4. Meme Kanseri TNM Evrelemesi

İlk olarak 1959 yılında "American Joint Committee for Cancer (AJCC)" tarafından tanımlanan TNM evreleme sistemi meme kanseri için son olarak 2017 yılında güncellenmiştir. Tümör boyutu ve invazyon derinliği (T), bölgesel lenf nodu durumu (N) ve uzak metastaz (M) kriterlerinden oluşur. Bu kriterlerin birlikte değerlendirilmesiyle kanserin evresi belirlenir ve uygun tedavi seçiminde kullanılır.

Meme kanseri evrelemesi için 2017 yılında yapılan değerlendirmeler tablo 1, tablo 2, tablo 3, tablo 4 ve tablo 5'te gösterilmiştir.<sup>20</sup>

**Tablo 1.** Primer tümörün T sınıflaması

<b>Tx</b>	Primer tümör değerlendirilemiyor
<b>T0</b>	Primer tümöre ait kanıt yok
<b>Tis (DCIS)</b>	Duktal karsinoma in situ
<b>Tis (Paget)</b>	Meme invaziv karsinomu ya da DCIS ile ilişkili olmayan meme başının Paget hastalığı
<b>T1</b>	Tümör çapı $\leq 20$ mm
<b>T1mi</b>	Tümör çapı $\leq 1$ mm
<b>T1a</b>	Tümör çapı $>1$ mm ve $\leq 5$ mm
<b>T1b</b>	Tümör çapı $>5$ mm ve $\leq 10$ mm
<b>T1c</b>	Tümör çapı $>10$ mm ve $\leq 20$ mm

<b>T2</b>	Tümör çapı >20 mm ve ≤50 mm
<b>T3</b>	Tümör çapı >50 mm
<b>T4</b>	Göğüs duvarı ve/veya cilt tutulumu (nodül, ülserasyon) olan herhangi bir boyutta tümör varlığı (sadece dermis tutulumu T4 olarak kabul edilmez)
<b>T4a</b>	Göğüs duvarı invazyonu varlığı (diğer yapıları tutmadan sadece pektoral kas invazyonu varlığı T4 olarak kabul edilmez)
<b>T4b</b>	Ciltte inflamatuvar karsinom özelliklerini karşılamayan ülserasyon ve/veya satellit nodül ve/veya ödem varlığı
<b>T4c</b>	T4a ve T4b özelliklerinin bir arada bulunması
<b>T4d</b>	İnflamatuvar karsinom

LCIS, AJCC'nin son baskısında benign olarak kabul edilerek TNM sınıflamasından çıkartılmıştır.

**Tablo 2.** Klinik lenf nodu N sınıflaması

<b>cNx</b>	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
<b>cN0</b>	Görüntüleme ve muayenede bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>cN1</b>	İpsilateral seviye I, II aksiller lenf nodlarına metastaz (lenf nodları mobil)
<b>cN2</b>	İpsilateral, fikse seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarında metastaz varlığı
<b>cN2a</b>	İpsilateral, konglomere olmuş ya da diğer dokulara fikse olmuş seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığı
<b>cN2b</b>	İpsilateral, aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian nodlarında metastaz varlığı

<b>cN3</b>	Seviye I, II aksiller lenf nodu tutulumu varlığı fark etmeksizin ipsilateral seviye III (infraklavikular) lenf nodu metastazı veya seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammarian lenf nodu metastazı birlikteliği veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu fark etmeksizin supraklavikular lenf nodu metastazı
<b>cN3a</b>	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı varlığı
<b>cN3b</b>	İpsilateral aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammarian lenf nodu metastazı birlikteliği
<b>cN3c</b>	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı

**Tablo 3.** Patolojik lenf nodu N sınıflaması

<b>pNx</b>	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
<b>pN0</b>	Tanımlanan bölgesel lenf nodu metastazı olmaması veya izole tümör hücreleri görülmesi
<b>pN0 (i+)</b>	Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük olmayan izole tümör hücreleri varlığı
<b>pN0 (mol+)</b>	Moleküler bulguların pozitif ancak bölgesel lenf nodu metastazı saptanmamış
<b>pN1</b>	Mikrometastaz veya 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı ve/veya SLNB ile saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazı
<b>pN1mi</b>	Mikrometastaz varlığı (0,2 mm-2 mm boyut aralığında 200'den fazla hücre)
<b>pN1a</b>	En az biri 2 mm'den büyük olan 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı



<b>pN1b</b>	İnternal mammarian sentinel lenf nodlarında izole tümör hücreleri dışında metastaz varlığı
<b>pN1c</b>	pN1a ve pN1b özelliklerinin birlikteliği
<b>pN2</b>	4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntülemeye internal mammarian lenf nodu metastazı saptanması
<b>pN2a</b>	En az birinin boyutu 2 mm'den büyük 4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı
<b>pN2b</b>	Aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntülemeye internal mammarian lenf nodu metastazı saptanması
<b>pN3</b>	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz varlığı veya infraklavikular lenf nodu metastazı veya seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığında görüntülemeye ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı saptanması veya 3' ten fazla aksiller lenf nodu mikrometastazı veya klinik olarak saptanamayan ancak sentinel lenf nodu biyopsisinde saptanmış ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
<b>pN3a</b>	En az birinin boyutu 2 mm'den büyük 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz varlığı veya infraklavikular lenf nodu metastazı
<b>pN3b</b>	cN2b bulguları varlığında pN1a veya pN2a bulgularının olması veya pN1b varlığında pN2a bulgularının da olması
<b>pN3c</b>	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı varlığı

**Tablo 4.** Uzak metastaz M sınıflaması

<b>M0</b>	Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaza ait kanıt yok
-----------	--

<b>cM0 (i+)</b>	Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaza ait kanıt olmayan ve metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada dolaşımda, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den küçük boyutta moleküler depozitler veya tümör hücreleri varlığı
<b>M1</b>	Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz saptanması veya histolojik olarak kanıtlanmış 0,2 mm'den büyük uzak metastaz varlığı

**Tablo 5.** AJCC'nin anatomik TNM evrelemesi

<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>1A</b>	T1	N0	M0
<b>1B</b>	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
<b>2A</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>2B</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>3A</b>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>3B</b>	T4	N0	M0

	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>3C</b>	Herhangi T	N3	M0
<b>4</b>	Herhangi T	Herhangi N	M1

### 2.2.5. Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri

Meme kanserinin prognozunu belirlemede geleneksel olarak TNM sınıflaması ve histolojik derece (grade) kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda meme kanserinin biyolojik davranışlarını daha iyi anlamamıza olanak sağlayan, moleküler çalışmalar sonucu ortaya çıkmış alt tipler prognoz ve tedavi seçimi konusunda bizlere daha iyi fikir vermektedir.

Alt tipleri belirlemek için tümörün ER, PR, HER2 reseptör durumu ve Ki67 proliferasyonu birlikte değerlendirilmektedir. Bu belirteçler kullanılarak meme kanseri beş alt tipe ayrılır:<sup>21</sup>

- 1-) Luminal A: ER+ ve/veya PR+, HER2-, Ki67  $\leq$  14%
- 2-) Luminal B HER2 negatif: ER+ ve/veya PR+, HER2-, Ki67  $>$  14%
- 3-) Luminal B HER2 pozitif: ER+ ve/veya PR+, HER2+, herhangi Ki67
- 4-) Non luminal HER2 pozitif: ER- ve PR-, HER2+, herhangi Ki67
- 5-) Tripl negatif: ER-, PR-, HER2-, herhangi Ki67

Luminal A prognozu en iyi grup olarak bilinirken tripl negatif tümörlerde prognoz kötüdür. Meme kanseri alt tipleri prognoz hakkında bilgi vermenin yanısıra uygulanacak sistemik tedavi seçimine de rehberlik eder. Hormon reseptörü pozitif ve HER2 negatif olan gruplarda tedavide hormonoterapi kullanılır. Tedavide en sık kullanılan ajan bir östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifendir. Ayrıca sadece postmenopozal kadınlarda olmak şartıyla aromataz inhibitörleri de kullanılabilir. HER2 pozitifliği olan hastalarda ise tedaviye bir monoklonal antikor eklenir. Trastuzumab HER2 pozitif tümörler için en sık kullanılan monoklonal antikordur. Tripl negatif tümörlerin tedavisinde ise kemoterapi kullanılır.<sup>22</sup>

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİ TOPLANMASI**

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 21.10.2021 tarihinde onaylandı. Kliniğimizde 2015-2021 yılları arasında meme kanseri tanısı almış hastaların klinik bilgileri hastanemiz elektronik bilgi sisteminden ve kliniğimize ait hasta kayıt formlarından retrospektif olarak elde edildi. Çalışmaya meme kanseri tanısı almış kadın hastalar dahil edilirken meme kanseri tanısı almış erkek hastalar ve çalışma için gerekli verilerin elde edilemediği hastalar çalışmadan çıkartıldı.

Çalışmamızın değerlendirme kriterleri olan hasta yaşı, aile öyküsü, menopoz durumu, histolojik tümör tipi, histolojik grade, ER sonucu, PR sonucu, HER2 sonucu, Ki67 skoru, tümör boyutu ve invazyon durumu (T), bölgesel lenf nodu durumu (N) ve uzak metastaz durumu (M) kaydedildi. TNM evresi 2017 yılında güncellenmiş AJCC kılavuzu kullanılarak belirlendi ve kaydedildi.

Histopatolojik değerlendirme sonuçları neoadjuvan tedavi almış hastalarda preoperatif biyopsi sonuçları, neoadjuvan tedavi almamış hastalarda ise postoperatif değerlendirme sonuçları göz önünde bulundurularak kaydedildi.

#### **3.2. MOLEKÜLER ALT TİPLERİN BELİRLENMESİ**

İmmünohistokimyasal değerlendirmelerde ER ve PR  $\geq 1\%$  boyanma varlığında pozitif kabul edildi. Ki67 skoru ise  $\leq 14\%$  ve  $>14\%$  olması durumuna göre değerlendirildi. HER2 sonucu negatif veya 1+ olan hastalar HER2 negatif, sonucu 3+ olan hastalar ise HER2 pozitif kabul edildi. HER2 sonucu 2+ olan durumlarda floresan in situ hibridizasyon (FISH) test sonucuna göre HER2 reseptör durumuna karar verildi.

Meme kanseri moleküler alt tip sınıflaması ER, PR, HER2 ve Ki67 sonuçları birlikte değerlendirilerek yapıldı ve luminal A (ER ve/veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki67  $\leq 14\%$ ), luminal B HER2 negatif (ER ve/veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki67  $>14\%$ ), luminal B HER2 pozitif (ER ve/veya PR pozitif, HER2 pozitif, herhangi Ki67), non luminal HER2 pozitif (ER ve PR negatif, HER2 pozitif, herhangi Ki67) ve tripl negatif (ER, PR ve HER2 negatif, herhangi Ki67) olmak üzere 5 moleküler alt tip oluşturuldu.

### 3.3. DEĞERLENDİRME VE ANALİZ

Meme kanseri moleküler alt tiplerinin demografik özelliklerle ilişkisi araştırıldı. Bunun için hastaların alt tiplere göre yaş ortalamaları, ailesinde (anne, kız kardeş, kız çocuk) meme kanseri öyküsü olan ve olmayan hastalarda alt tip dağılımı, menopoz durumuna göre alt tip dağılımı değerlendirildi. Yaş ile moleküler alt tip arasındaki ilişki incelenirken ayrıca 35 yaş ve altı hastalar genç yaş meme kanseri grubu olarak kabul edildi ve 35 yaş üzeri hastalar ile aralarındaki moleküler alt tip dağılım farklılıkları incelendi.

Moleküler alt tipler ile tümörün histolojik tipi arasındaki ilişki değerlendirildi. Bu değerlendirme yapılırken 2 grup oluşturuldu. Birinci gruba en sık görülen histolojik tip olan NST tanılı hastalar dahil edildi. Diğer grup ise NST dışında herhangi bir histolojik tipte meme kanseri tanısı alan hastalardan oluşturuldu. İki grup arasında moleküler alt tip dağılımı açısından farklılıklar araştırıldı.

Tümörün en uzun çapı primer tümör boyutu olarak kabul edildi ve milimetre (mm) cinsinden kaydedildi. Alt tip gruplarının ortalama tümör boyutları hesaplandı. Moleküler alt tip grupları arasında ortalama primer tümör boyutları açısından farklılıklar araştırıldı.

AJCC kılavuzlarına göre belirlenen TNM evreleme sonuçlarına göre hastalar evre 1, evre 2, evre 3 ve evre 4 olarak gruplandırıldı. Belirlenmiş moleküler alt tipler içerisinde hastalığın evrelere göre dağılım oranları değerlendirildi ve alt tipler arasında evrelerin dağılım farklılıkları araştırıldı.

Histopatolojik değerlendirme raporlarından kaydedilen, Modifiye Bloom Richardson Skorlaması'na göre belirlenen tümör derecesi (grade) ile alt tipler arasındaki ilişki araştırıldı. Bunun için hastalar grade 1, grade 2 ve grade 3 olarak gruplandırıldı. Moleküler alt tip grupları içerisinde hastalığın grade dağılım oranları değerlendirildi ve alt tip grupları arasında grade dağılım farklılıkları araştırıldı.

### 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmelerin tamamı %95 güven düzeyinde SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin alt tipler ile ilişkisi ki kare analizi ile incelendi. Tümör çapı ve yaşların gruplara göre ortalamalarının anlamlı düzeyde farklılık gösterip göstermediği tek yönlü varyans analizi ile incelendi; anlamlı farklılık gösteren grubun hangisi olduğunun belirlenmesi için ise TUKEY testi yapıldı. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  olması istatistiksel farklılık açısından anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Kliniğimizde 2015-2021 yılları arasında meme kanseri tanısı almış 848 hastadan 12'si erkek cinsiyette olması, 76'sı ise gerekli verilerde eksiklik olması sebebiyle çalışmadan çıkartıldı ve 760 kadın hasta çalışmaya dahil edildi.

Meme kanseri moleküler alt tiplerine göre 178 (23,4%) hasta luminal A, 322 (42,3%) hasta luminal B HER2 negatif, 113 (14,9%) hasta luminal B HER2 pozitif, 61 (8,1%) hasta non luminal HER2 pozitif ve 86 (11,3%) hasta tripl negatif olarak sınıflandırılarak 5 grup oluşturuldu.

Hastaların gruplara göre yaş ortalamaları incelendiğinde, grupların yaş ortalamalarında anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan TUKEY testi sonuçlarına göre; luminal A grubu ortalaması luminal B HER2 (-) hariç diğer gruplardan anlamlı derecede daha büyük bulundu. Ek olarak; luminal B HER2 (-) grubu yaş ortalaması luminal B HER2 (+) ve tripl negatif grubundan anlamlı derecede daha büyük bulundu. Grupların hasta sayısı dağılımları ve ortalama yaşları tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Moleküler alt tiplere göre ortalama yaş

	Hasta sayısı n (%)	Ortalama yaş	Standart Sapma	p
Luminal A	178 (23,4%)	57,5	12,0	0.004*
Luminal B HER2 (-)	322 (42,3%)	56,2	12,6	
Luminal B HER2 (+)	113 (14,9%)	53,3	13,2	
Non luminal HER2 (+)	61 (8,1%)	53,2	11,0	
Tripl negatif	86 (11,3%)	52,6	14,0	
Toplam	760	55,5	12,7	

\* $p<0.05$

Moleküler alt tip ile yaş arasındaki ilişki 35 yaş ve altı hastalar ile 35 yaş üzeri hastalar olmak üzere iki grupta incelendiğinde; her iki grupta da en sık görülen moleküler alt tipin luminal B HER2 (-) olduğu görüldü. İki grup arasında luminal A ve tripl negatif dağılımında belirgin farklılık saptandı. Otuz beş yaş altı grupta tripl negatif oranı yüksek

ve luminal A oranı düşük, 35 yaş üstü grupta ise luminal A oranı yüksek ve tripl negatif oranı düşük bulundu. Ayrıca 35 yaş altı grupta luminal B HER2 (+) oranı da diğer gruba kıyasla yüksek saptandı. Yaş ile moleküler alt tip arasında anlamlı düzeyde ilişki bulundu ( $p<0.05$ ).

Aile öyküsü ile moleküler alt tip arasındaki ilişki incelendiğinde, aile öyküsü pozitif olan hastalarda luminal A oranı diğer alt tiplere oranla belirgin yüksek iken aile öyküsü olmayan hastalarda luminal B HER2 (-) oranı yüksek bulundu. Her iki grupta da tripl negatif oranları birbirine yakın olup aile öyküsü pozitif olan grupta non luminal HER2 (+) oranı diğer gruba kıyasla yüksek çıktı. Aile öyküsü ile moleküler alt tip dağılımı arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunduğu görüldü ( $p<0.05$ ).

Menopoz durumu ile moleküler alt tip arasındaki ilişki incelendiğinde premenopozal grup ile postmenopozal grup arasında moleküler alt tip dağılımı bakımından anlamlı farklılık bulunmadığı görüldü ( $p=0.428$ ). Moleküler alt tiplerin demografik özelliklere göre dağılımı tablo 7’de özetlenmiştir.

**Tablo 7.** Moleküler alt tiplerin demografik özelliklerle ilişkisi

		Moleküler alt tip										p
		Luminal A		Luminal B HER2 (-)		Luminal B HER2 (+)		Non luminal HER2 (+)		Tripl negatif		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Yaş	≤35	4	12,1%	11	33,3%	8	24,2%	2	6,1%	8	24,2%	0.043*
	>35	174	23,9%	311	42,8%	105	14,4%	59	8,1%	78	10,7%	
Aile öyküsü	Negatif	161	22,3%	315	43,6%	109	15,1%	56	7,8%	81	11,2%	0.004*
	Pozitif	17	44,7%	7	18,4%	4	10,5%	5	13,2%	5	13,2%	
Menopoz durumu	Premenopozal	49	20,5%	99	41,4%	43	18,0%	19	7,9%	29	12,1%	0.428
	Postmenopozal	129	24,8%	223	42,8%	70	13,4%	42	8,1%	57	10,9%	

\* $p<0.05$

Tümörlerin histolojik tiplere göre dağılımı tablo 8’de gösterilmiştir. Moleküler alt tipler ile tümörün histolojik tipi arasındaki ilişki incelendiğinde, NST tanısı almış hasta sayısı 638 (83,9%), diğer histolojik tipler tanı toplam hasta sayısı ise 122 (16.1%) olarak

bulundu. Her iki grupta da luminal B HER2 (-) hasta oranı %40'ın üzerinde saptandı. Diğer alt tip dağılımları da birbirine yakın bulunmuş olup tümörün histolojik tipi ile moleküler alt tip dağılımı arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmadığı görüldü (p=0.132).

**Tablo 8.** Tümörün histolojik tipine göre hasta dağılımı

	Hasta sayısı	Yüzdesi
İDK (Non special tip)	638	83,9
İnvaziv lobüler karsinom	47	6,2
Mikst tip	28	3,7
Müsinöz karsinom	17	2,2
Papiller karsinom	13	1,7
Medüller karsinom	12	1,6
Tübüler karsinom	5	0,7

Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama primer tümör boyutu 29,16 mm olarak hesaplandı. Moleküler alt tiplerin ortalama primer tümör boyutları incelendiğinde ise luminal B HER2 (+) grupta ortalama tümör boyutu 33,26 mm, non luminal HER2 (+) grupta ortalama 25,92 mm bulundu. Gruplar arasında ortalama primer tümör boyutu açısından anlamlı düzeyde farklılık olduğu görüldü (p<0,05). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan TUKEY testi sonuçlarına göre; luminal B HER2 (+) grubunun ortalaması luminal A, luminal B HER2 (-) ve non luminal HER2 (+) gruplarının ortalamalarından anlamlı derecede daha yüksek çıktı. Moleküler alt tiplerin ortalama tümör boyutları tablo 9'da gösterilmiştir.



**Tablo 9.** Moleküler alt tiplere göre ortalama primer tümör boyutları

	Hasta sayısı	Ortalama tümör boyutu (mm)	Standart sapma	p
Luminal A	178	27,29	11,14	0,019*
Luminal B HER2 (-)	322	29,18	16,33	
Luminal B HER2 (+)	113	33,26	23,97	
Non luminal HER2 (+)	61	25,92	9,00	
Tripl negatif	86	29,87	17,92	
Toplam	760	29,16	16,52	

\*p<0.05

AJCC kılavuzlarına göre evreleme yapıldığında, 353 (46,5%) hasta evre 1, 345 (45,3%) hasta evre 2, 25 (3,3%) hasta evre 3, 37 (4,9%) hasta evre 4 olarak gruplandırıldı. Tüm alt tip gruplarında evre 1 oranı %44'ün üzerinde ve evre 2 oranı %43-50 aralığında bulundu. Non luminal HER2 (+) hasta grubunda evre 3 ve evre 4 hasta yoktu. En yüksek evre 4 hasta oranı luminal A grubundaydı. Tripl negatif grubunda evre 3 ve evre 4 hastaların toplam oranı %7 olarak hesaplandı. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde hastalığın evresi ile moleküler alt tip dağılımı arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmadığı görüldü (p=0.137).

Modifiye Bloom Richardson Skorlaması ile belirlenen histolojik grade dağılımına bakıldığında; grade 1 hasta sayısı 147 (19,3%), grade 2 hasta sayısı 473 (62,2%), grade 3 hasta sayısı 140 (18,5%) olarak hesaplandı. Histolojik grade ile moleküler alt tipler arasındaki ilişki incelendiğinde, tüm gruplarda grade 2 oranı %50'nin üzerindedir. Non luminal HER2 (+) grup %68,9 oran ile en yüksek grade 2 ve %8,2 oran ile en düşük grade 3 dağılımına sahip gruptu. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde histolojik grade ile moleküler alt tip dağılımı arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmadığı görüldü (p=0.058). Moleküler alt tipler ile evre ve histolojik derece (grade) arasındaki ilişki tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Moleküler alt tiplerin TNM evresi ve histolojik grade ile ilişkisi

		Moleküler alt tip										p
		Luminal A		Luminal B HER2 (-)		Luminal B HER2 (+)		Non luminal HER2 (+)		Tripl negatif		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Evre	1	84	47,2%	145	45%	50	44,3%	32	52,5%	42	48,8%	0,137
	2	77	43,3%	145	45%	59	49,5%	29	47,5%	38	44,1%	
	3	3	1,7%	13	4,0%	5	4,4%	0	0,0%	4	4,7%	
	4	14	7,9%	19	5,9%	2	1,8%	0	0,0%	2	2,3%	
Histolojik grade	1	29	16,3%	63	19,6%	17	15,0%	14	23,0%	24	27,9%	0,058
	2	108	60,7%	207	64,3%	71	62,8%	42	68,9%	45	52,3%	
	3	41	23,0%	52	16,1%	25	22,1%	5	8,2%	17	19,8%	

## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri uzun yıllardır etiyolojik faktörler, tanı yöntemleri ve uygun tedavi seçeneklerini belirlemek için üzerinde çalışılan ve yakın geçmişte dahi önemli yeni gelişmelerin yaşandığı bir hastalıktır. Kanserin pek çok insanda farklı biyolojik özellikler sergilemesi, bölgesel faktörlere bağlı olarak davranış değişikliği göstermesi ve prognoz açısından geniş bir yelpazeye sahip olması, meme kanserinin heterojen bir hastalık olarak tanımlanmasına yol açmıştır.<sup>21</sup> Uzun yıllardır meme kanserini sınıflamak ve tedavi için yol belirlemek amaçlı TNM evreleme sistemi ve hastalığın histolojik derecesi (grade) kullanılmaktadır. Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar ve keşiflerin artmasıyla meme kanseri için de yeni biyobelirteçler ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmalar ışığında tümöral dokudan alınan örneklerde ER, PR ve HER2 reseptörler durumları ile Ki67 proliferasyon indeksi sonuçlarına göre yeni bir moleküler alt tip sınıflaması oluşturulmuştur. Bu sınıflama ışığında moleküler düzeyde belirlenen sonuçlar, her hasta için en uygun tedavi yönteminin seçilmesi konusunda yol göstericidir.<sup>23</sup>

Moleküler alt tiplere göre yapılan sınıflamalar üzerinde henüz bir fikir birliği oluşmamıştır. Waks ve arkadaşları<sup>22</sup> meme kanserini majör olarak 3 alt tipe ayırmıştır. Bunlar; hormon reseptörü pozitif ve HER2 negatif grup, tripl negatif grup ve HER2 pozitif gruptur. Hariharan ve arkadaşları<sup>24</sup> ise sınıflamayı luminal A, luminal B, HER2 pozitif ve tripl negatif olarak 4 grup şeklinde yapmıştır. Li ve arkadaşları<sup>21</sup> ise çalışmamızda da kullanıldığı gibi sınıflamayı 5 moleküler alt tip olarak yapmıştır. Luminal B HER2 (-) ve luminal B HER2 (+) olan hastalar arasında demografik ve klinik faktörler açısından farklılıklar olabileceği göz önünde bulundurulduğunda moleküler alt tiplerin 5 grupta incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Meme kanseri moleküler alt tipleri yüzdesel dağılımı bölgesel olarak değişiklik göstermektedir. Rojas ve Stuckey<sup>25</sup> 2016 yılında yayınladıkları çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde moleküler alt tiplerin dağılımını incelemiş ve en sık görülen moleküler alt tipin luminal A (30-70%) olduğunu belirtmiştir. Aynı çalışmada tümörlerin %10-20'si luminal B, %15-20'si ise tripl negatif olarak sınıflandırılmıştır. Togo'da 2020 yılında yapılan bir başka çalışmada ise tümörlerin %37,6'sı tripl negatif olarak sınıflandırılmış ve en sık görülen tip olarak bildirilmiştir.<sup>6</sup> International Breast Cancer Study Group 2013 yılında yayınladığı raporda en sık görülen meme kanseri moleküler alt tipinin luminal B (40%) olduğunu bildirmiştir.<sup>26</sup> Çalışmamızda ise tümörlerin %42,3'ü luminal B HER2 (-)

olarak sınıflandırıldı. Bu çalışmalar gibi meme kanseri moleküler alt tiplerini inceleyen birçok çalışmada bu konuda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu farklılığın sebepleri hakkında literatürde yüksek kanıt düzeyinde bilgi bulunmamaktadır.

Artan yaş ile meme kanseri riskinin arttığı bilinmektedir.<sup>13</sup> Hastanın yaşı meme kanseri prognozunu belirleyen önemli faktörlerden biridir. Çalışmamızda moleküler alt tiplerin yaş ile ilişkisi değerlendirildiğinde en genç yaş ortalamasına sahip grubun tripl negatif grup olduğu ve tripl negatif tümörlerin görülme sıklığının 35 yaş altı kadınlarda ileri yaş kadınlara göre daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuca paralel olarak; Holm ve arkadaşları<sup>27</sup> 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada tripl negatif grupta ortalama yaşı 55, luminal A grubunda ise 62 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda tripl negatif gruptan sonra en genç yaş ortalaması non luminal HER2 pozitif grupta görülmüş olup, HER2 pozitifliği de genellikle genç yaş hastalarda bildirilmiştir.<sup>28</sup> Luminal B moleküler alt tipini inceleyen bir başka çalışmada HER2 pozitifliği olan 179 hastadan 114'ü 50 yaş altı, 65'i 50 yaş üstü olarak bildirilmiştir.<sup>29</sup> Sonuç olarak; luminal A grubu tümörler genellikle daha ileri yaşlarda, tripl negatif ve HER2 pozitif tümörler ise daha genç yaşlarda görülmektedir.<sup>30</sup>

Tüm meme kanseri vakalarının %5 ila %10'u kalıtsaldır. Kalıtsal meme kanserleri genellikle erken yaşlarda ortaya çıkar ve bilateral olma eğilimi yüksektir.<sup>31</sup> Birinci derece akrabalarında (anne, kız kardeş, kız çocuk) meme kanseri öyküsü olan hastalarda meme kanseri riski artar. Ailesel meme kanserini araştıran ve 58 bin meme kanserli hastanın verilerinin kullanıldığı bir çalışmada; birinci derece akrabası 50 yaşından önce meme kanseri tanısı almış hastalarda riskin 2,4-3,8 kat arttığı belirtilirken birinci derece akrabası 50 yaşından sonra tanı almış hastalarda riskin 1,6-1,9 kat arttığı bildirilmiştir.<sup>17</sup> Larsen ve arkadaşları<sup>32</sup> ailesinde meme kanseri öyküsü olan hastalarda alt tip dağılım oranlarını çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak %47 luminal A ve %13 tripl negatif olarak bildirmiştir. Tüm hastalarımız arasında luminal B tümörlerin görülme oranı belirgin olarak yüksek iken ailesinde meme kanseri öyküsü olan hastalarımızda luminal A tümörler daha yüksek oranda saptanmıştır. Kalıtsal geçişin söz konusu olduğu hastaların yaklaşık %28'inde kanser gelişiminden BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonları sorumludur.<sup>31</sup> Gen analiz sonuçlarına göre yapılan iki ayrı çalışmada BRCA-1 ilişkili meme kanserlerinde en sık görülen alt tip sırasıyla %61 ve %89 oranlarla tripl negatif tümörler olarak bildirilirken, BRCA-2 ilişkili meme kanserlerinde bu baskınlığın %73 ve %56 oranlarla luminal B tümörlere ait olduğu bildirilmiştir.<sup>31,33</sup>

Meme kanseri risk faktörleri arasında artmış östrojen maruziyetine yol açtığı için geç menopoz da önemli bir yer tutmaktadır. Meme kanseri tedavisinin seçimi konusunda premenopozal ve postmenopozal dönemde farklılıklar olduğu için, menopoz durumu klinik olarak önemlidir. Meme kanseri moleküler alt tiplerinin de tedavi seçiminde yol gösterici olduğu düşünüldüğünde en uygun tedavi yönteminin seçilebilmesi için, moleküler alt tipler ile menopoz durumu birlikte değerlendirilmelidir. Çalışmamızda premenopozal dönemdeki hastalar ve postmenopozal dönemdeki hastalar arasında moleküler alt tip dağılımı açısından anlamlı fark bulunmayıp her iki grupta da luminal tümörler baskın bulunmuştur. Li ve arkadaşları<sup>34</sup> 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada menopoz durumu ile moleküler alt tipler arasındaki ilişkiyi detaylı olarak incelemiştir. Bu çalışmada meme kanseri tanısı almış premenopozal dönemde olan 738 hastanın %75'i luminal, %4'ü non luminal HER2 (+) ve %21'i tripl negatif grupta yer alırken; postmenopozal dönemde olan 518 hastanın ise %66'sı luminal, %5'i non luminal HER2 (+) ve %29'u tripl negatif grupta yer almıştır. Aynı çalışmada yüksek vücut kitle indeksi ve menopoz durumunu birlikte değerlendirilmiş ve obez hastalarda premenopozal dönemde luminal tipte tümörlerin daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmiştir. Demografik özelliklerle moleküler alt tipler arasındaki ilişkiyi inceleyen benzer bir çalışmada da premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hasta grupları arasında moleküler alt tip dağılımı açısından anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir.<sup>6</sup>

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2019 yılında yapılan meme kanseri histolojik tipleri sınıflamasında 20'den fazla histolojik tip tanımlanmıştır.<sup>35</sup> Tüm histolojik tipler içerisinde en sık görülen tip NST olup tüm meme kanseri vakalarının %60-80'inden sorumludur. Çalışmamızda da NST tümörler vakaların büyük bir kısmını oluşturuyordu ve dağılımı belirleyen histolojik tip NST idi. Diğer histolojik tiplerde dağılımı değerlendirmek için NST dışındaki tüm tipler bir grup haline getirildi ve NST ile kıyaslandı. NST grubu ve diğer histolojik tipleri içeren grubun moleküler alt tip dağılımının genel dağılıma yakın olduğu görüldü. NST dışındaki histolojik tipler nadir görüldüğünden histolojik tipe özgü değerlendirme yapılamadı. Daha çok sayıda hasta gruplarıyla yapılan çalışmalar ile nadir görülen histolojik tiplere özgü moleküler özellikler hakkında bilgi sahibi olunabilir.

Meme kanseri evrelemesinde kullanılan değişkenlerden biri de tümör boyutudur. Bildiğimiz kadarıyla literatürde ortalama tümör boyutu ile moleküler alt tip arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Tümör boyutu ile ilgili yorumda bulunan

çalışmalar TNM evreleme sistemindeki T (tümörün boyutu ve invazyon derinliği) sınıfına göre kıyaslama yapmıştır.<sup>6,36</sup> Tümör boyutunun artışıyla hastalığın evresi artar ve prognoz kötüleşir. Çalışmamızda en yüksek tümör boyutu ortalamasına sahip olan luminal B HER2 (+) grubunda aynı zamanda yaş ortalaması da düşüktür. Bu sonuçlar; genç yaş meme kanserlerinin ileri yaş meme kanserlerine oranla daha agresif ve daha kötü prognozlu olması gerçeğiyle uyumludur.<sup>37</sup>

Meme kanserinde hastalığın TNM evresi ve tümörün histolojik derecesi (grade) ile moleküler alt tipler arasında korelasyon araştırılması literatürde birçok çalışmada yer almaktadır.<sup>6,38-41</sup> Moleküler alt tiplerden luminal A grubu tümörler genellikle düşük evre ve düşük-orta grade ile ilişkilendirilirken, non luminal HER2 pozitif ve tripl negatif tümörler ise yüksek stage ve yüksek grade ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızın sonuçları bu görüşleri kısmen desteklemekle birlikte moleküler alt tip dağılımımız ile hastalığın evresi ve derecesi arasında korelasyon saptanmadı. Literatür geneliyle uyumlu olarak Luminal A grubundaki hastalarımızın büyük çoğunluğunda hastalığın evresi 1 ve 2, tümörün histolojik derecesi ise grade 2 idi. Ancak; HER2 pozitifliği ileri evre hastalıkla ilişkilendirilmesine rağmen non luminal HER2 (+) grubunda evre 3 ve evre 4 olarak sınıflandırılan hastamız yoktu. Aynı şekilde tripl negatif grubundaki hastalarımız da çoğunlukla evre 1 olarak sınıflandırıldı. Ayrıca luminal B HER2 (+) grubu beklentinin aksine grade 3 oranı en düşük grup olurken, tüm gruplar içerisinde en yüksek grade 3 oranı luminal A grubundaydı. Çalışmamızda olduğu gibi literatür geneliyle uyumsuz sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır.<sup>41,42</sup> ABD’de 196 bin hastada meme kanseri prognozunu inceleyen bir çalışmada; hastalığın evresinin prognoza etkisinin moleküler alt tipten çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada demografik özelliklerden bağımsız olarak yapılan incelemede HER2 (+) olan evre 4 hastalarda ortalama yaşam süresinin beklenenin aksine HER2 (-) olan evre 4 hastalara oranla daha uzun olduğu gösterilmiştir.<sup>42</sup> Yine prognoz ve mortalite üzerine 2021 yılında yapılan bir çalışmada da hastalığın evresi ve alt tipler arasında korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir.<sup>41</sup> Tüm bu bilgiler ışığında; hastalığın evresinin ve derecesinin moleküler alt tipler ile ilişkisi hakkında literatürde henüz bir konsensus oluşmamıştır. Hastalığın evre ve derecesinin prognoz açısından büyük bir öneme sahip olduğu aşikardır. Meme kanseri tedavisinde moleküler incelemeler sonucu hedefe yönelik tedavi protokollerinin oluşturulduğu da bilinmektedir. Sonuç olarak meme kanseri tanısı alan hastalarda tüm bu değişkenlerin birlikte değerlendirilmesinin hastalığın

seyri hakkında bizlere daha çok bilgi vereceğini ve en uygun tedavi yöntemini seçebilmemize olanak sağlayacağını düşünüyoruz.

Tek merkezli retrospektif bir çalışma olması ve hasta sayısının sınırlı olması çalışmamızın kısıtlayıcı yönleridir. Moleküler alt tiplerin klinik ve histopatolojik değişkenlerle ilişkisini anlamak için çok merkezli ve daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.



## 6. SONUÇ

Meme kanserinde son yıllarda kullanımını artıran moleküler alt tip sınıflamaları hastalık hakkında daha çok bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda luminal B HER2 (-) tümörlerin ağırlıkta olduğu görüldü. Moleküler alt tiplerin dağılımını ile uzun yıllardır dikkate alınan faktörlerin ilişkileri incelendiğinde; hasta yaşı, aile öyküsü ve tümör boyutu ile moleküler alt tip dağılımı arasında anlamlı ilişki bulunurken, hastanın menopoz durumu, tümörün histolojik tipi, hastalığı evresi ve derecesi ile moleküler alt tip dağılımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İncelenen tüm faktörler hakkında farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcut olup moleküler alt tip dağılımının ve bu dağılımın diğer değişkenlerle ilişkisinin bölgesel olarak farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır.





## 7. KAYNAKLAR

- 1- Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017;389(10074):1134-1150.
- 2- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- 3- *Türkiye kanser istatistikleri*. 2017; Erişim: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye\\_Kanser\\_Istatistikleri\\_2017.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf).
- 4- Sharma R. Breast cancer incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio (MIR) are associated with human development, 1990-2016: evidence from Global Burden of Disease Study 2016. *Breast Cancer*. 2019;26(4):428-445.
- 5- Valla M, Vatten LJ, Engstrøm MJ, ve ark. Molecular subtypes of breast cancer: long-term incidence trends and prognostic differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(12):1625-1634.
- 6- Adani-Ifè A, Amégbor K, Doh K, Darré T. Breast cancer in togolese women: immunohistochemistry subtypes. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):261.
- 7- Breasted JH. The Edwin Smith Surgical Papyrus. *University of Chicago Press*. 1930;405.
- 8- Sakorafas GH, Safioleas M. Breast cancer surgery: an historical narrative. Part I. From prehistoric times to Renaissance. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18(6):530-544.
- 9- Beenken S. A history of breast cancer. *Lancet Oncology*. 2005;6(7):458.
- 10- Moore C. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *R Med Chir Soc*. 1867;1:244.
- 11- Sanders-Goebel P. Crisis and controversy: historical patterns in breast cancer surgery. *Can Bull Med Hist*. 1991;8(1):77-90.

- 12- Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global trend of breast cancer mortality rate: a 25-year study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(7):2015-2020.
- 13- Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, ve ark. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-1397.
- 14- Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(18):1403-1408.
- 15- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
- 16- Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Women's Health Medicine.* 2006;3(1):8-14.
- 17- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001;358(9291):1389-1399.
- 18- Emery J, Lucassen A, Murphy M. Common hereditary cancers and implications for primary care. *Lancet.* 2001;358(9275):56-63.
- 19- Brunicardi FC, Andersen D, Biliar TR, ve ark. Meme. *Schwartz – Cerrahinin ilkeleri Onuncu baskı Güneş Tıp Kitapevi.* Ankara. 2016;473-519.
- 20- Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, ve ark. Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual [published correction appears in *CA Cancer J Clin.* 2017 Jul 8;67(4):345]. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290-303.
- 21- Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(7):8500-8505.
- 22- Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA.* 2019;321(3):288-300.

- 23- Lee YM, Oh MH, Go JH, Han K, Choi SY. Molecular subtypes of triple-negative breast cancer: understanding of subtype categories and clinical implication. *Genes Genomics*. 2020;42(12):1381-1387.
- 24- Hariharan N, Rao TS, Naidu CK, ve ark. The impact of stage and molecular subtypes on survival outcomes in young women with breast cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2019;8(5):628-634.
- 25- Rojas K, Stuckey A. Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(4):651-672.
- 26- Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, ve ark. Patterns of recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3083-3090.
- 27- Holm J, Eriksson L, Ploner A, ve ark. Assessment of breast cancer risk factors reveals subtype heterogeneity. *Cancer Res*. 2017;77(13):3708-3717.
- 28- Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch*. 2014;465(1):1-14.
- 29- Li ZH, Hu PH, Tu JH, Yu NS. Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome. *Oncotarget*. 2016;7(40):65024-65033.
- 30- Toft DJ, Cryns VL. Minireview: basal-like breast cancer: from molecular profiles to targeted therapies. *Mol Endocrinol*. 2011;25:199–211.
- 31- Larsen MJ, Kruse TA, Tan Q, ve ark. Classifications within molecular subtypes enables identification of BRCA1/BRCA2 mutation carriers by RNA tumor profiling. *PLoS One*. 2013;8(5):e64268.
- 32- Larsen MJ, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse TA. Hereditary breast cancer: clinical, pathological and molecular characteristics. *Breast Cancer (Auckl)*. 2014;8:145-155.
- 33- Jönsson G, Staaf J, Vallon-Christersson J, ve ark. The retinoblastoma gene undergoes rearrangements in BRCA1-deficient basal-like breast cancer. *Cancer Res*. 2012;72(16):4028-4036.

- 34- Li H, Sun X, Miller E, ve ark. BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: a case-control study and meta-analysis. *J Epidemiol.* 2017;27(4):143-151.
- 35- Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica.* 2020;112(1):25-41.
- 36- Kao KJ, Chang KM, Hsu HC, Huang AT. Correlation of microarray-based breast cancer molecular subtypes and clinical outcomes: implications for treatment optimization. *BMC Cancer.* 2011;11:143.
- 37- Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg.* 2017;69(3):313-317.
- 38- Setyawati Y, Rahmawati Y, Widodo I, Ghozali A, Purnomosari D. The association between molecular subtypes of breast cancer with histological grade and lymph node metastases in Indonesian woman. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(5):1263-1268.
- 39- Bozkurt KK, Durak Ö, Çiriş İM, Kapucuoğlu N, Devrim T. Meme kanserinde moleküler alt tiplerin klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2020;27(2):160-165.
- 40- Zhen H, Yang L, Li L, ve ark. Correlation analysis between molecular subtypes and Nottingham Prognostic Index in breast cancer. *Oncotarget.* 2017;8(43):74096-74105.
- 41- Mohammed AA. The clinical behavior of different molecular subtypes of breast cancer [published online ahead of print, 2021 Sep 28]. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;29:100469.
- 42- Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(6):619-626.