



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

**Meme Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Moleküler
Özellikler ve Bu Özelliklerin Demografik, Klinik
Özelliklerle İlişkisi ve Sağkalım Üzerine Etkisi**

Doktora Tezi

Dilek Tatlıdede

Ocak 2026



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

**Meme Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Moleküler
Özellikler ve Bu Özelliklerin Demografik, Klinik
Özelliklerle İlişkisi ve Sağkalım Üzerine Etkisi**

Doktora Tezi

Dilek Tatlıdede

Danışman

Prof. Dr. Mahmut Gümüş

Ocak 2026

TEZ JÜRİSİ ONAYI

Dilek Tatlıdede tarafından hazırlanan "Meme Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Moleküler Özellikler Ve Bu Özelliklerin Demografik, Klinik Özelliklerle İlişkisi Ve Sağkalım Üzerine Etkisi" başlıklı bu Doktora Tezi, Moleküler Onkoloji Anabilim Dalı'nda hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mahmut Gümüş
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler:

Doç. Dr. Mehmet Beşiroğlu
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Doç. Dr. Sinan Koca
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Nihat Dilsiz
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Prof. Dr. Bala Başak Öven
Yeditepe Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 28/01/2026

BEYANLAR

Yazım ve Kaynak Gösterme Kılavuzu Beyanı

Danışmanlığımda yazılan bu tezin Vancouver yazım ve kaynak gösterme kılavuzunda belirtilen kurallara uygun olarak yapılandırıldığı ve bu kılavuzun metin içi kaynak gösterme standartlarının bu tezde tutarlı olarak uygulandığı tarafımdan incelenerek teyit edilmiştir.

Prof. Dr. Mahmut Gümüş

Etik İlkeler Sadakat Beyanı

Hazırladığım bu tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Dilek Tatlıdede

ÖZET

Meme Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Moleküler Özellikler ve Bu Özelliklerin Demografik, Klinik Özelliklerle İlişkisi ve Sağkalım Üzerine Etkisi

Tatlıdede, Dilek

Doktora Tezi, Moleküler Onkoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mahmut Gümüş

Ocak 2026

Amaç: Meme kanseri; demografik, reproduktif, kalıtsal ve çevresel faktörler ile yaşam biçiminin etkileşimi sonucu gelişen heterojen bir hastalıktır. Bu çalışmada, meme kanserli hastalarda moleküler özelliklerin dağılımının değerlendirilmesi ve seçilen olgularda bu özelliklerin klinik ve patolojik parametrelerle ilişkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde 2018–2023 yılları arasında meme kanseri tanısı ile izlenen 613 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait demografik özellikler, menopoz durumu, tümör boyutu, histolojik derece, hormon reseptör durumu, uygulanan tedaviler ve takip bilgileri kaydedildi ve istatistiksel olarak analiz edildi. Retrospektif değerlendirmeye ek olarak, tez çalışması kapsamında aynı hasta grubundan seçilen olgulara ait tümör dokularında östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2 ve Ki-67 ekspresyonu immünohistokimya yöntemi ile değerlendirildi; HER2 açısından şüpheli olgularda gen amplifikasyonunu belirlemek amacıyla FISH analizi uygulandı.

Bulgular: Hastaların %52,0'si 60 yaş ve altında olup, olguların %98,5'i kadındır. Hasta grubunun büyük bölümü postmenopozal (%75,7) ve fazla kilolu/obez (%78,6) bireylerden oluşmaktadır. En sık histopatolojik tanı invaziv meme karsinomu (%59,1) olup, histolojik derece 2 tümörler (%55,9) baskındır. ER pozitifliği %85,9, PR pozitifliği %74,1 olarak saptanmıştır. HER2 pozitifliği %15,2 olup, Ki-67 proliferasyon indeksi hastaların %49,0'ında %20'nin üzerinde bulunmuştur. Moleküler alt tipler arasında Luminal A (%41,9) en sık izlenen alt tiptir. Metastatik hastaların %69,5'inde tanı anında de novo metastatik hastalık mevcuttur.

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları, meme kanserindeki biyolojik heterojeniteyi moleküler onkoloji perspektifinden ortaya koymakta ve moleküler alt tiplerin

linik ile histopatolojik özelliklerle ilişkisi üzerinden tedavi planlaması ile prognozun belirlenmesine katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, klinik ve patolojik parametreler, moleküler alt tipler, immunohistokimyasal yöntem, FISH.

ABSTRACT

Molecular Characteristics Among Patients With a Breast Cancer Diagnosis and The Relationship Of These Characteristics With Demographic and Clinical Features and Their Impact On Survival

Tatlidede, Dilek

Ph. D. Thesis, Department of Molecular Oncology

Supervisor: Mahmut Gümüş

January 2026

Objective: Breast cancer represents a heterogeneous condition arising from combined influences of demographic, reproductive, hereditary, environmental factors, and lifestyle. This study focuses on characterizing the distribution of molecular features in breast cancer patients and examining their associations with clinical and pathological parameters in selected cases.

Materials and Methods: Data from 613 patients diagnosed with breast cancer and followed between 2018 and 2023 at the Medical Oncology Clinic of Istanbul Medeniyet University Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital were retrospectively analyzed. Demographic characteristics, menopausal status, tumor size, histological grade, hormone receptor status, treatment modalities, and follow-up data were recorded and statistically analyzed. In addition to the retrospective evaluation, within the scope of the thesis study, estrogen receptor, progesterone receptor, HER2, and Ki-67 expression were assessed by immunohistochemistry in tumor tissues obtained from selected cases within the same patient group; FISH analysis was performed to determine gene amplification in cases with equivocal HER2 results.

Results: Of the patients, 52.0% were aged 60 years or younger, and 98.5% were female. Most participants were postmenopausal (75.7%), and a high proportion were classified as overweight or obese (78.6%). The most frequent histopathological diagnosis was invasive breast carcinoma (59.1%), with histological grade 2 tumors being predominant (55.9%). Estrogen receptor positivity was detected in 85.9% of patients, while progesterone receptor positivity was observed in 74.1%. HER2 positivity was identified in 15.2% of cases, and the Ki-67 proliferation index was greater than 20% in 49.0% of patients. Among molecular subtypes, Luminal A (41.9%) was the most common. De novo metastatic disease at diagnosis was present in 69.5% of metastatic patients.

Conclusion: From a molecular oncology perspective, the results highlight the biological heterogeneity of breast cancer and show that molecular subtypes inform treatment planning and prognostic evaluation through their associations with clinical and histopathological features.

Keywords: Breast cancer, clinical and pathological parameters, molecular subtypes, immunohistochemical methods, FISH.

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın İstanbul Medeniyet Üniversitesi Moleküler Onkoloji Bilim Dalı bünyesinde gerçekleştirilmesi sürecinde, rehberliği ve desteğiyle çalışmama yön veren, müsamahasıyla bana güç veren tez danışmanım Prof. Dr. Mahmut Gümüş'e teşekkür ederim.

Ders döneminde bilimsel yönden gelişimime katkı sağlayan tüm Moleküler Onkoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Patoloji Bölümü'nden hocamız Doç. Dr. Tuçe Söylemez Akkurt'a ve her ihtiyaç duyduğumda desteğini esirgemeyen, uyum içinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum doktora arkadaşlarım Deniz Dibek Yıldız ve Güzin Gökay'a teşekkür ederim.

Akademik çalışmanın farklı aşamalarında görüş ve değerlendirmeleriyle katkı sunan, ilmî yaklaşımı ve nezaketiyle sürece değer katan kıymetli meslektaşım ve yakın dostum Zeynep Ulupınar Uman'a teşekkür ederim.

Tez sürecim boyunca manevi desteğini bir an olsun esirgemeyen, emeği, vefâsı ve desteği benim için son derece kıymetli olan, tez sunumum sırasında verdiği moral ve sağladığı sükûnetle bana güç veren; sunum gününe dair hazırlık ve organizasyonun tüm yükünü üstlenen kıymetli kuzenim Aynur Ekşioğlu Hoşver'e gönülden teşekkür ederim.

Yaşamımın her döneminde sevgi ve desteklerini daima hissettiren, vefâ ve emekleriyle bugünlere ulaşmamda pay sahibi olan annem ve babama gönülden teşekkür ederim.

Çalışma sürecinin her safhasında varlığıyla metanetimi besleyen, anlayışı ve vefâsıyla desteğini daim kılan muhterem eşim Abdulkerim Tatlıdede'ye şükranlarımı arz ederim.

Dilek Tatlıdede

İÇİNDEKİLER

TEZ JÜRİSİ ONAYI	
BEYANLAR	
ÖZET	
ABSTRACT	
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MEME KANSERİ	2
2.2. MEME KANSERİ BELİRTİLERİ	2
2.3. MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.4. MEME KANSERİNDE EVRELEME	5
2.5. MEME KANSERİNİN SINIFLANDIRILMASI	7
2.5.1. MEME KANSERİNİN HİSTOLOJİK SINIFLANDIRILMASI	8
2.5.2. MEME KANSERİNİN MOLEKÜLER SINIFLANDIRILMASI	9
2.6. MEME KANSERİ BİYOBELİRTEÇLERİ	11
2.6.1. KANSER ANTİJENLERİ	12
2.6.2. DOLAŞIMDAKİ TÜMÖR HÜCRELERİ (CTC)	12
2.6.3. ÖSTROJEN RESEPTÖRÜ.....	13
2.6.4. PROGESTERON RESEPTÖRÜ.....	13
2.6.5. İNSAN EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ2(HER2)	14
2.6.6. Ki-67.....	15
2.6.7. GENOMİK TESTLER	15

2.7. MEME KANSERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ	
2.7.1. CERRAHİ	19
2.7.2. KEMOTERAPİ	20
2.7.3. RADYOTERAPİ	20
2.7.4. HORMONAL TEDAVİLER	21
2.7.5. HEDEFE YÖNELİK BİYOLOJİK TEDAVİLER	23
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	26
3.1. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	26
3.1.1 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZ ve BOYAMA YÖNTEMİ ...	27
3.2. FISH (FLUORESAN IN SITU HİBRİDİZASYON) ANALİZ YÖNTEMİ.	28
3.3 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	30
4. ÇALIŞMA BULGULARI	31
5. TARTIŞMA ve ÇALIŞMANIN SONUÇLARI.....	43
6. KAYNAKLAR	48
7. ETİK KURUL ONAY FORMU	56

TABLÖLÄR

TABLÖ 1	7
TABLÖ 2	8
TABLÖ 3	27
TABLÖ 4	32
TABLÖ 5	34
TABLÖ 6	39
TABLÖ 7	41

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1	3
ŞEKİL 2	4
ŞEKİL 3	9
ŞEKİL 4	22
ŞEKİL 5	23
ŞEKİL 6	24
ŞEKİL 7.....	25
ŞEKİL 8	35
ŞEKİL 9	36
ŞEKİL 10	37
ŞEKİL 11	37

KISALTMALAR

3DCRT – Üç boyutlu konformal radyoterapi

AKT – Protein kinaz B

ATM – Ataksi-telenjiektazi mutasyon geni

BKİ – Beden kitle indeksi

BRCA1 – Meme kanseri geni 1

BRCA2 – Meme kanseri geni 2

CA 15-3 – Kanser antijeni 15-3

CDH1 – Kaderin-1 (E-kaderin)

CEA – Karsinoembriyonik antijen

CHEK2 (CHECK2) – Hücre döngüsü kontrol noktası kinaz 2

C-MET – Mezenkimal-epitelyal geçiş faktörü

CTC – Dolaşımdaki tümör hücreleri

ctDNA – Dolaşımdaki tümör DNA'sı

ER – Östrojen reseptörü

ER-ALFA – Östrojen reseptörü alfa

ER-BETA – Östrojen reseptörü beta

ERK – Hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz

FDA – Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

FGFR – Fibroblast büyüme faktörü reseptörü

FIF – Formalinle indüklenen floresans

FISH – Floresan yerinde hibridizasyon

G1 – Birinci boşluk fazı

G2 – İkinci boşluk fazı

GnRH – Gonadotropin salgılatıcı hormon

HER1 – İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 1

HER2/neu – İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2

HER3 – İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 3

HER4 – İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 4

HT – Hormon tedavisi

IDC – İnvaziv duktal karsinom

IGF-1R – İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü

IGFR – İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörü

ILC – İnvaziv lobüler karsinom

IMRT – Yoğunluk ayarlı radyoterapi

Ki-67 – Ki-67 proliferasyon antijeni

M – Metastaz durumu

MAST – Mastektomi

MAPK – Mitogenle aktive edilen protein kinaz

MKC – Modifiye radikal mastektomi

MKI67 – Ki-67 proliferasyon belirteci

MTOR – Rapamisinin mekanistik hedefi

MUC-1 – Müsin-1

N – Bölgesel lenf nodu durumu

PALB2 – BRCA2 ortağı ve yerleştirici protein

PARP – Poli (ADP-riboz) polimeraz

PDL-1 – Programlanmış hücre ölümü ligandı-1

PI3K – Fosfatidilinozitol-3 kinaz

Poli(ADP-riboz) – Poli (adenozin difosfat-riboz)

PR – Progesteron reseptörü

PTEN – Fosfataz ve tensin homologu

P53 / TP53 – Tümör baskılayıcı protein p53

S – Sentez fazı

SERD – Seçici östrojen reseptör yıkıcı

SERM – Seçici östrojen reseptör modülatörü

SPSS – Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi

T – Tümör boyutu

TKİ – Tirozin kinaz inhibitörü

TNBC – Üçlü negatif meme kanseri

TNM – Tümör–Lenf nodu–Metastaz sınıflaması

VMAT – Volümetrik modülasyonlu ark tedavisi

1. GİRİŞ

Meme kanseri hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kadınlar arasında en yaygın kanser türü olarak kabul edilmektedir. Türkiye'de de kadınlarda en yaygın görülen kanser türü olup, son yıllarda meme kanseri insidansının artmasının yanı sıra tanı konulan yaş ortalamasında da belirgin bir düşüş gözlemlenmektedir (1). Küresel ölçekte kadınlarda en yaygın görülen ilk üç kanser türü meme, kolorektal ve akciğer kanseri olarak bildirilmektedir. Buna karşın, Türkiye'de en sık rastlanan kanser türleri sırasıyla meme, tiroid ve kolorektal kanser şeklinde rapor edilmiştir (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 yılı istatistiklerine göre, dünya genelinde iki milyonu aşkın yeni meme kanseri vakası teşhis edilmiştir. Söz konusu malignite, kadınlarda kansere bağlı mortalitenin yaklaşık %15'ini oluşturarak toplum sağlığı açısından ciddi bir yük teşkil etmektedir (3).

Meme kanserinin etiyolojisinde tek bir nedenden ziyade, demografik, reproduktif, genetik ve çevresel pek çok risk faktörünün bir arada rol oynadığı bilinmektedir. Yaş, etnik köken, menarş ve menopoz yaşı, doğurganlık öyküsü, ailede hastalık öyküsü, BRCA1 ve BRCA2 gibi genetik mutasyonlar ile hormon kullanımı, alkol tüketimi, meme dokusu özellikleri ve vücut kitle indeksi, risk üzerinde belirleyici etkilere sahiptir (4).

Meme kanserlerinin belirli moleküler özelliklerinin keşfi, hastalığın patofizyolojisinin daha derinlemesine anlaşılmasına olanak sağlamış ve bu sayede hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Özellikle hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörleri), HER2/neu amplifikasyonu ve triple negatif alt tiplerin tanımlanması hem prognozun belirlenmesinde hem de tedavi seçiminde önemli rol oynamaktadır. Bu moleküler sınıflandırmalar, klasik klinik ve histopatolojik değerlendirmelere ek olarak, bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin uygulanmasını mümkün kılmıştır. Sonuç olarak, moleküler düzeyde elde edilen bilgiler, meme kanseri yönetiminde daha etkili, spesifik ve hastaya özgü yaklaşımların benimsenmesini desteklemektedir (5). Bu çalışmada, meme kanseri tanısı almış bireylerde moleküler alt tiplerin demografik ve klinik özelliklerle olan ilişkilerinin yanı sıra, bu alt tiplerin sağkalım üzerindeki prognostik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

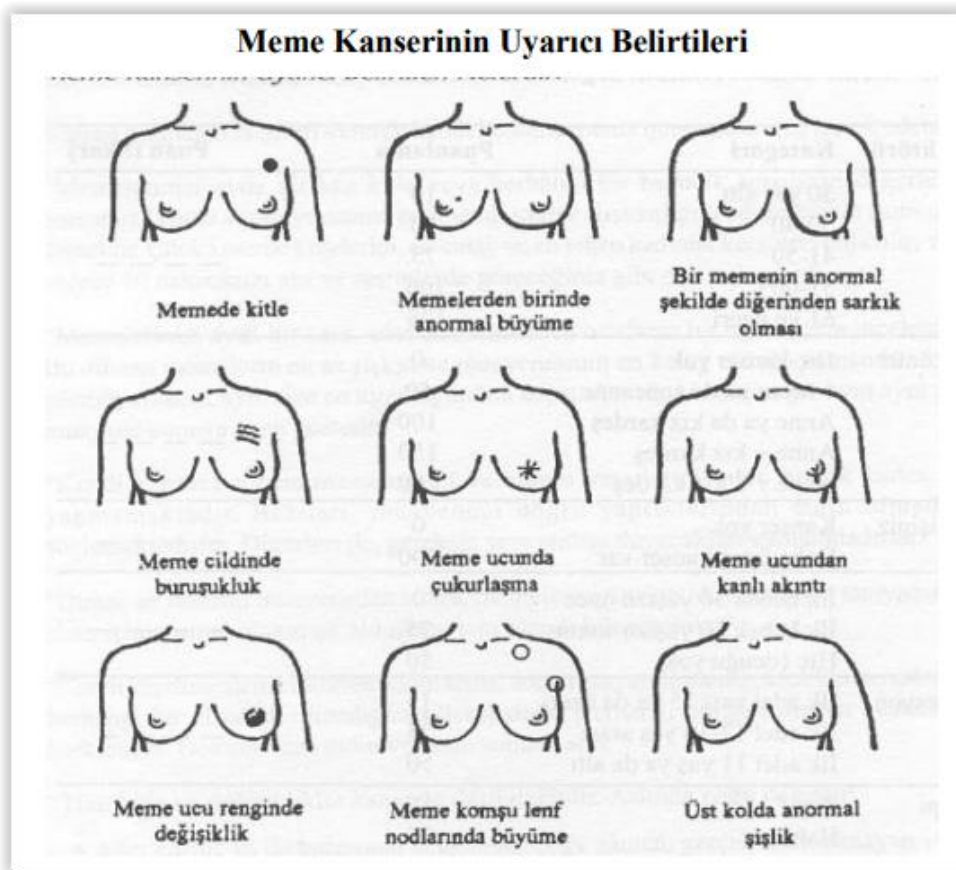
2.1. MEME KANSERİ

Meme kanseri, kadınlarda en sık rastlanan malign neoplazm olup, akciğer ve kolorektal kanserle birlikte dünya genelinde en yaygın görülen üç kanser türü arasında yer almaktadır (6). Meme kanseri, meme dokusunu oluşturan hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu sonucu gelişen malign bir neoplazmdır. En sık başlangıç noktası süt üretiminden sorumlu lobüller ile bu lobülleri meme ucuna bağlayan süt kanallarıdır. Proliferatif hücreler zamanla tümöral bir kitle oluşturabilir ve bu kitle, çevre meme dokularına, aksiller lenf nodlarına ve vücudun uzak bölgelerine metastatik yayılım potansiyeli gösterebilir (7). Anatomik olarak meme dokusu; lobüller, kanallar, bağ dokusu, yağ dokusu ve lenfatik dokudan oluşur. Neoplastik dönüşüm bu yapılardan herhangi birinde meydana gelebilmekle birlikte, en yaygın olarak lobüler yapılarda gözlenmektedir. Her ne kadar kadınlarda çok daha sık görülse de meme kanseri nadir de olsa erkek bireylerde de ortaya çıkabilmektedir (8).

2.2. MEME KANSERİ BELİRTİLERİ

Meme kanseri ve diğer meme hastalıklarının ilk belirtileri çoğunlukla hasta tarafından fark edilir. Meme dokusunda meydana gelen değişiklikler, dikkatli bir gözlemlle kolaylıkla saptanabilir. Bunlar arasında en yaygın bulgu memede kitle oluşumudur. Farklı çalışmalara göre, elle hissedilebilen kitlelerin boyutu genellikle en az 1 cm'dir. Kitlelerin %47-50'si meme dokusunun üst dış kadranda, %12-15'i üst iç kadranda, %2-5'i alt dış ve alt iç kadrarlarda, %15-22'si ise meme başı ve areola bölgesinde yer almaktadır. Meme ağrısı, nadiren görülen bir semptom olup, özellikle tümörün bulunduğu bölgede keskin, aralıklı ve bazı hastalar tarafından "bıçak saplanır" tarzında tanımlanan bir ağrı şeklinde hissedilir. Bu tür ağrılar genellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar. Tümörün ilerlemesiyle birlikte meme başında içe doğru çekilme gelişebilir. Bu durum özellikle subareolar yerleşimli kanserlerde belirgindir. Meme başından gelen akıntı da önemli bir klinik bulgudur. Kanlı veya berrak içerikli akıntılar, çoğunlukla tek meme lobülüne özgü olup tek taraflı görülürse patolojik kabul edilir. Aksiller bölgede (koltuk altı) ele gelen kitle, meme kanserinde metastazın ilk bulgusu olabilir ve klinik evreleme açısından önemlidir. Meme cildinde ülserasyon, ödem ve kızarıklık gibi bulgular inflamatuvar hastalıklarda ve meme kanserinde görülebilir.

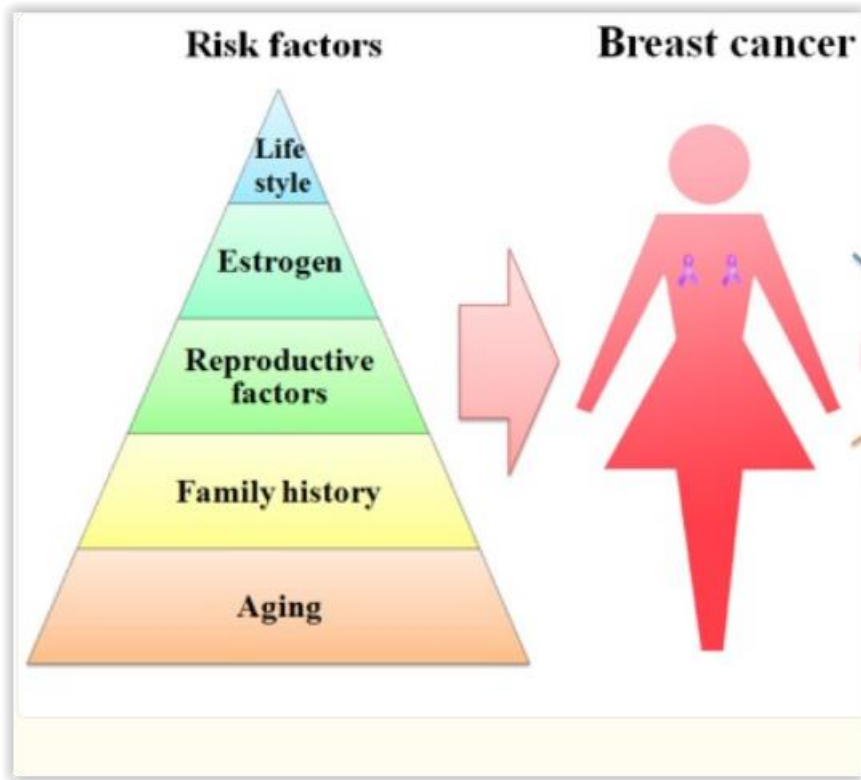
Tümör hücrelerinin cooper bağlarındaki lenf damarlarını invaze etmesiyle yüzeysel deri lenfatiklerine ulaşılır. Bu damarların tıkanması lenf dolaşımını bozar, ödem oluşur, ardından kızarıklık ve ciltte ülserasyonlar meydana gelir. Bazı vakalarda meme derisinde kaşıntı da gözlenebilir. Ayrıca, büyüyen kitlenin cooper bağlarına baskı yapması sonucu meme cildinde “portakal kabuğu” görünümü ortaya çıkabilir. Bu görünüm bazı durumlarda gözle belirgin olarak fark edilirken, bazı durumlarda yalnızca kitlenin elle sıkıştırılması ile geçici olarak meydana gelir. Bu bulgu genellikle hastalığın geç dönemlerine işaret eder. Meme kanseri, lenfatik sistem ve dolaşım yoluyla uzak organlara ulaşabilir. Her ne kadar nadir olsa da dil, mandibula, parotis, maksilla, vajen, uterus ve vulva gibi bölgelerde de metastaz görülebilir. Klinik olarak ilk metastaz bulguları çoğunlukla koltuk altında belirginleşir. Bu nedenle aksiller lenf nodlarının varlığı ya da yokluğu, meme kanserinin evrelemesinde önemli bir parametredir. Meme kanserine işaret edebilecek tüm bu önemli klinik belirtiler Şekil 1 aracılığıyla görsel olarak özetlemektedir (9).



Şekil 1: Meme kanserine işaret edebilecek belirtiler (9).

2.3 MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanseri, kalıtsal yatkınlık, çevresel etmenler ve bireyin yaşam biçimiyle ilişkili faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen çok etkenli bir hastalıktır.. Bu hastalığın küresel düzeydeki epidemiyolojik özelliklerini ve ilişkili risk faktörlerini incelemek hem yaygınlığını daha iyi kavramak hem de erken tanı süreçlerine katkı sağlamak açısından büyük önem taşımaktadır. Meme kanserinde öne çıkan başlıca risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, özellikle ailede hastalık öyküsünün bulunması, beslenme alışkanlıkları ve obezite yer almaktadır (10). Meme kanseri açısından diğer belirgin risk faktörleri arasında yaş, ailevi yatkınlık, üreme ile ilgili özellikler (ilk adet yaşı, ilk gebelik yaşı, hiç doğum yapmamış olma durumu, menopozun başlangıç yaşı gibi faktörler), östrojen düzeyi ve yaşam tarzına ilişkin unsurlar bulunmaktadır. Bu risk faktörleri, Şekil 2'de piramit grafikte gösterilmiştir (11).



Şekil 2: Meme kanseri risk faktörleri (11).

Obezite, sigara ve alkol kullanımına sürekli maruziyet, geçmişte göğüs bölgesine uygulanan radyasyon ve artmış meme yoğunluğu gibi çeşitli tıbbi faktörlerin, meme kanseri riskini anlamlı düzeyde yükselttiği gösterilmiştir. Buna karşılık, düzenli fiziksel aktivitenin bu riski azalttığı saptanmıştır. Ayrıca, uzun süreli östrojen maruziyetinin meme kanseri gelişimiyle bağlantılı olduğu

ve özellikle menopoz sonrası dönemde kombine hormonal tedavi (östrojen ve progesteron içeren preparatların kullanımı) risk artışına yol açtığı bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, meme kanserlerinin yaklaşık %10'u kalıtsal genetik mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. BRCA1, BRCA2, p53 ve PTEN gibi yüksek penetrasyonlu genlerde meydana gelen mutasyonlar, bireyde yaşam boyu %50 ila %85 arasında değişen bir meme kanseri riski oluşturur. Genom çapında yapılan dizileme çalışmaları ise, daha düşük ya da orta düzeyde etkili genetik varyantların da bu hastalıkla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Tüm bu bulgular, meme kanserinin yalnızca kalıtsal faktörlerden ibaret olmadığını; aynı zamanda bireyin yaşam tarzı ve çevresel koşulları ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir (12).

2.4 MEME KANSERİNDE EVRELEME

Kanserin evrelendirilmesi ve derecelendirilmesi; hastalığın klinik seyrini öngörmek, uygun tedavi seçeneklerini belirlemek ve sağlık profesyonelleri arasında standart bilgi aktarımını sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu süreçte dünya genelinde yaygın olarak kullanılan sistem, Tümör-Nodül-Metastaz (TNM) sınıflandırmasıdır. TNM sistemi üç temel bileşeni içerir: (1) tümörün boyutu ve çevre dokulara yayılımı (T), (2) yakın çevredeki lenf nodu invazyonu (N) ve (3) uzak metastaz varlığı (M) (13). Aşağıda, meme kanserinin evrelendirilmesinde yaygın olarak kullanılan TNM sınıflandırma sistemi ayrıntılı biçimde açıklanmıştır.

Tümörün boyutu ve yayılımına göre yapılan T sınıflaması, meme kanserinde tümörün değerlendirilmesi ve evrelemesinde temel bir kriter olarak kabul edilmektedir. Tümör değerlendirilemediğinde TX sınıfı kullanılırken, tümör bulgusu mevcut değilse T0 olarak tanımlanır. Erken ve sınırlı tümörleri kapsayan karsinoma in situ durumları Tis ile gösterilir; duktal karsinom in situ (Tis DCIS), lobüler karsinom in situ (Tis LCIS) ve altta yatan tümör olmaksızın görülen memenin Paget hastalığı (Tis Paget's) bu kategoriye dahildir. Tümör çapına göre sınıflandırmada, çapı 20 mm'ye kadar olan tümörler T1 olarak değerlendirilir ve bu grup kendi içinde mikroskopik tümörler (T1mic, ≤ 1 mm), 1-5 mm (T1a), 5-10 mm (T1b) ve 10-20 mm (T1c) alt gruplarına ayrılır. 20-50 mm arasındaki tümörler T2, 50 mm'den büyük olanlar ise T3 olarak tanımlanır. Her boyuttaki tümörün göğüs duvarına veya meme cildine invazyon göstermesi durumu T4 olarak sınıflandırılır ve inflamatuvar meme kanseri de bu kategoriye dâhildir. T4a, tümörün göğüs duvarına yayılımını, burada kaburgalar ve interkostal kasları kapsadığını gösterir. T4b, meme cildinde ülser

veya küçük tümör odaklarının (uydu nodüller) varlığını ifade ederken, T4c, T4a ve T4b'nin birlikte görüldüğü durumdur. T4d ise inflamatuvar meme karsinomunu tanımlar.

Lenf nodlarının patolojik değerlendirmesine göre yapılan sınıflama, meme kanserinin yayılımını belirlemede temel kriterlerden biridir. Lenf nodları değerlendirilemiyorsa pNX, metastaz mevcut değilse pN0 kullanılır. pN1 sınıfı, 1-3 aksiller lenf nodunun tutulduğu durumları kapsar. Bu grup kendi içinde mikrometastaz varlığı (pN1mi, 0,2-2 mm), 1-3 aksiller lenf noduna metastaz (pN1a), internal mammarian lenf nodunda mikroskopik metastaz (pN1b) ve bu durumların birleşimi (pN1c) olarak alt gruplara ayrılır. 4-9 aksiller lenf nodu tutulumu pN2 olarak sınıflandırılır. Bu alt gruplar; sadece aksiller nod tutulumu (pN2a) ve internal mammarian nodda tutulum (aksiller metastaz hariç, pN2b) şeklindedir. 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu pN3 olarak tanımlanır. Bu grupta alt sınıflar; yalnızca aksiller tutulum (pN3a), 3'ten fazla aksiller lenf nodu ile internal mammarian arter mikrometastazı (pN3b) ve supraklaviküler lenf nodlarının tutulumu (pN3c) şeklindedir.

Uzak metastaz varlığı, meme kanserinin evrelemesinde kritik bir parametredir. Eğer uzak metastaz değerlendirilmemişse MX kullanılır. Uzak organlara metastaz bulunmuyorsa M0, metastaz mevcut ise M1 sınıfı ile belirtilir.

Tablo 1'de gösterilen meme kanseri evresi, prognozun belirlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Evrelendirme sistemi, her bir kanser evresi için en uygun tedavi stratejisinin belirlenmesine, farklı tedavi modalitelerinin karşılaştırılmasına, prognoza dayalı hasta gruplandırmasının yapılmasına ve kanserin tanı ile tedavi yöntemlerinin klinik öneminin ortaya konmasına olanak tanır. Ayrıca, bu sistem; klinisyenler, halk sağlığı uzmanları ve epidemiyologlar arasında bilimsel iletişimi kolaylaştıran ortak bir terminoloji sunar (15).

Tablo 1: Meme kanserine ilişkin evre dağılımı (15).

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Herhangi T	N3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.5 MEME KANSERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Meme tümörleri, hem yapısal hem de biyolojik açıdan belirgin heterojenlik sergileyen malignitelerdir ve bu çeşitlilik, tümörlerin klinik davranışı ile tedaviye verdikleri yanıt üzerinde doğrudan etkili olmaktadır. Kanserin sınıflandırılması hem doğru tanının konulmasına hem de tümör biyolojisinin ve klinik seyir özelliklerinin öngörülmesine olanak tanıyarak onkolojik tedavi tedavi planlarının şekillendirilmesinde önemli bir dayanak sağlamaktadır (16). Meme tümörleri, hem doku yapısına ve moleküler özelliklerine göre kategorize edilmekte olup, bu iki sınıflandırma sisteminin entegre kullanımı, hastalığın klinik yönetiminde temel bir yapı taşı oluşturmaktadır. Moleküler ve histopatolojik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi, prognostik öngörülerin doğruluğunu artırmakta ve tedavi yaklaşımlarının bireyselleştirilmesine olanak sağlamaktadır. Moleküler alt tipler özellikle sistemik tedavi kararlarının belirlenmesinde yönlendirici olurken, histolojik alt tipler cerrahi rezeksiyon sınırlarının tayini, aksiller lenf nodu diseksiyonu gereksinimi ve nadir tümör alt tiplerine özgü hedeflerin saptanması açısından klinik açıdan anlamlı katkılar sunmaktadır (17).

2.5.1 MEME KANSERİNİN HİSTOLOJİK SINIFLANDIRILMASI

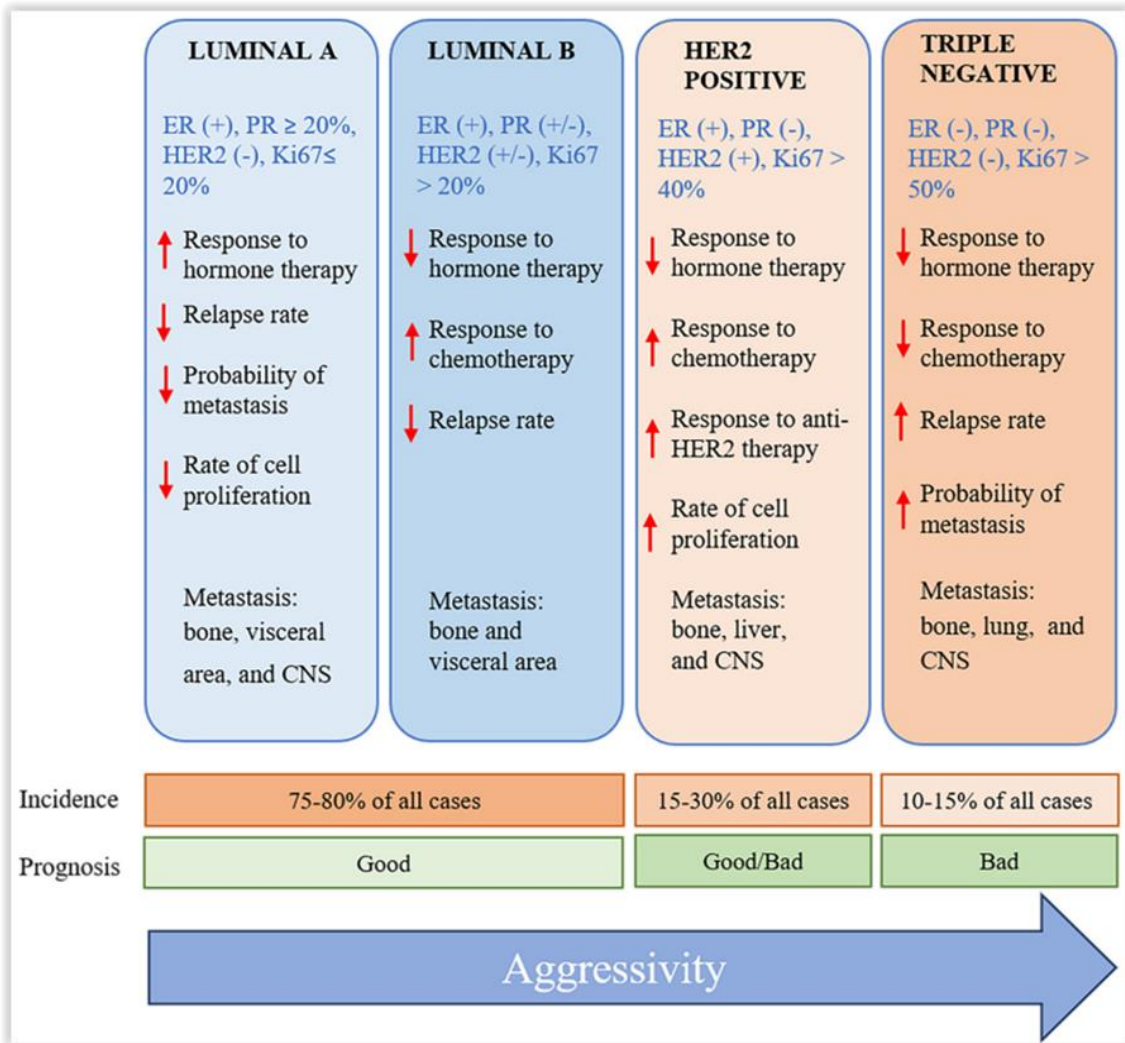
Meme karsinomlarının histopatolojik sınıflandırması, tümörlerin morfolojik varyasyonlarına dayalı olarak gerçekleştirilmektedir (18). Yaklaşık yirmi farklı primer meme karsinomu tipi tanımlanmış olsa da bu olguların büyük çoğunluğu iki temel histopatolojik kategori altında sınıflandırılmaktadır: İnvaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom. Bu iki alt tip arasında, özellikle IDC üzerine yapılan araştırmalar bilimsel literatürde daha geniş yer bulmuştur. IDC, biyolojik davranışına bağlı olarak benign ya da malign özellikler sergileyebilen heterojen bir tümör grubunu temsil etmektedir (19). Meme karsinomlarının morfolojik değerlendirilmesi, tümöral lezyonun yalnızca memenin epitelyal komponentiyle sınırlı kalıp kalmadığının ya da çevresel stromal dokuyu invaze edip etmediğinin yanı sıra, neoplazinin kökeninin duktal ya da lobüler yapılardan kaynaklanıp kaynaklanmadığının belirlenmesini gerektirir. Ancak rutin histopatolojik uygulamalarda, tümörün anatomik yerleşiminden çok, hücresel morfoloji, proliferatif hücre sayısı, sekresyon paterni ve lokalizasyonu, immünohistokimyasal profil ile tümörün mimari organizasyonu gibi özellikler; neoplazinin duktal ya da lobüler kökenli olup olmadığının saptanmasında esas kriterleri oluşturur. Yeni tanı alan meme karsinomu olgularının yaklaşık %50 ila %80'i invaziv duktal karsinom olarak sınıflandırılmakta olup, kalan olgular büyük oranda invaziv lobüler karsinom şeklinde tanımlanmaktadır. IDC'ler, belirgin morfolojik özellikler sergilemedikleri durumlarda 'no special type' olarak kategorize edilmekte; ancak yeterli ayırt edici histolojik, immünofenotipik ve moleküler özellikler gösterdiklerinde 'spesifik tip' altında değerlendirilebilmektedir (20). Literatürde en sık tanımlanan spesifik meme karsinomu alt tipleri Tablo 2'de sunulmuştur (21).

Tablo 2: Histolojik meme kanseri alt tipler (21).

Sık Görülen Histolojik Tipler	Seyrek Görülen Histolojik Tipler
Lobüler karsinoma in situ	Nöroendokrin tümörler
Duktal karsinoma in situ	Apokrin karsinom
Mikroinvaziv karsinom	Metaplastik karsinom
İnvaziv duktal karsinom	Lipidden zengin karsinom
İnvaziv lobüler karsinom	Sekretuar karsinom
Tubuler karsinom	Onkositik karsinom
Müsinöz karsinom	Adenoid kistik karsinom
Medular karsinom	
İnvaziv papiller karsinom	
İnvaziv kribriform karsinom	
Taşlı yüzük hücreli karsinom	

2.5.2 MEME KANSERİNİN MOLEKÜLER SINIFLANDIRILMASI

Mikrodizi tabanlı yüksek verimli gen ekspresyon analizlerinin kullanımı, meme kanserinin biyolojik heterojenliğini daha derinlemesine anlamamıza olanak sağlamış ve farklı gen ekspresyon profilleri sergileyen alt tiplerin tanımlanmasıyla yeni bir moleküler sınıflandırma yaklaşımının gelişimini mümkün kılmıştır (22). Bu bağlamda, meme kanserinin moleküler sınıflaması, Lüminal A, Lüminal B, HER2 pozitif ve üçlü negatif alt gruplarını kapsamaktadır; bu alt gruplar Şekil 3'te görsel olarak sunulmuştur. (23).



Şekil 3. Meme kanserinin moleküler sınıflandırması, her alt tipin temel özelliklerinin listelenmesi (23).

Mikrodizi teknolojisiyle gerçekleştirilen araştırmalar, tümör heterojenitesinin gen ekspresyon düzeyinde de varlık gösterdiğini ortaya koymuş ve iki temel ER pozitif meme kanseri alt tipinin tanımlanmasına olanak sağlamıştır.

Lüminal A ve lüminal B olarak sınıflandırılan bu alt tiplerin, birbirinden farklı gen ekspresyon profilleri, klinik prognozları ve sistemik tedavilere verdikleri yanıtlar olduğu gösterilmiştir. Luminal B alt tipindeki meme tümörleri, Luminal A'ya kıyasla genellikle daha düşük östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu, daha yüksek histolojik grade, artmış proliferasyon gen aktivitesi ve IGF-1R ile PI3K/AKT/mTOR mekanizmaları dahil olmak üzere büyüme faktörü sinyallerinde yükselmiş aktivite sergilemektedir. Bununla birlikte, luminal B tümörlerin endokrin tedaviye daha düşük düzeyde yanıt verirken, kemoterapötik ajanlara karşı daha yüksek duyarlılık gösterdiği ileri sürülmektedir. Bu iki alt tipin tanımlanmasında başvurulacak bir diğer yöntem ise, östrojen ve progesteron reseptörleri (ER, PR), HER2 durumu ve hücresel proliferasyonu yansıtan Ki-67 indeksi gibi immünohistokimyasal belirteçlerin kullanımıdır (24). Luminal A tümörleri; ER pozitif, PR pozitif ($\geq 20\%$), HER2 negatif olan ve Ki-67 proliferasyon indeksi $\%14$ 'ün altında bulunan tümörlerdir. Genetik analizler doğrultusunda, bu tümörler düşük nüks riski taşıyan grup olarak sınıflandırılmaktadır (25). Luminal B alt tipi meme tümörleri, ER pozitif olup, PR negatif olabilmektedir ve genellikle $\%20$ 'nin üzerinde Ki-67 proliferasyon indeksine sahiptirler. Bu tümörler sıklıkla orta veya yüksek histolojik derece ile karakterizedir. Moleküler ve histopatolojik özellikleri nedeniyle, hem endokrin tedaviye hem de kemoterapiye yanıt verebilme potansiyeline sahiptirler. Artmış Ki-67 ekspresyonu, bu alt tipin Luminal A tümörlerine kıyasla daha agresif bir biyolojik davranış sergilemesine ve daha kötü bir prognozla ilişkilendirilmesine neden olmaktadır. Luminal B tümörleri, tüm lüminal meme kanserlerinin yaklaşık $\%10-20$ 'sini oluşturmaktadır. Bu tümörlerde östrojen reseptör ekspresyonu genellikle orta düzeyde ya da düşüktür; buna karşılık hücre proliferasyonu ve hücre döngüsüyle ilişkili genlerin ekspresyon düzeyleri artmıştır. Bu alt tip, lüminal moleküler sınıflandırma içerisinde en olumsuz klinik seyirle ilişkilendirilen grubu temsil etmektedir. Ayrıca, hem hormonoterapiye hem de kemoterapiye olan duyarlılık düzeyleri, Luminal A alt tipine kıyasla daha yüksektir (26). HER2'nin aşırı ekspresyon gösterdiği (hormon reseptörleri negatif, HER2 pozitif) meme tümörleri, genellikle yüksek dereceli histolojik özelliklere sahip olup agresif morfoloji sergilerler. Bu tümörlerde aksiller lenf nodu metastazı daha sık gözlemlenmektedir. Klinik seyri en olumsuz olan gruplar ise HER2 pozitif tümörler ile triple negatif meme kansinomlarıdır. Her iki tümör grubunda da östrojen reseptörü ekspresyonu genellikle negatiftir. Ancak HER2 pozitif olgular, hedefe yönelik tedavi ajanlarından biri olan Trastuzumab (Herceptin) ile tedaviden anlamlı düzeyde yarar görebilmektedir (27). Üçlü negatif meme kanseri alt tipi, ER, PR ve HER2 reseptörlerinin ekspresyon göstermediği tümörlerdir. Bu alt tip, Bu alt tip,

invaziv meme kanseri olgularının yaklaşık yüzde 15'lik kısmını oluşturmaktadır. Çoğunlukla yüksek histolojik grade ile karakterizedir. Üçlü negatif tümörler, endokrin tedavilere veya HER2'yi hedefleyen ajanlara yanıt vermemektedir. Bununla birlikte, BRCA1 geni, meme kanseri için önemli bir genetik yatkınlık faktörüdür; bu gende mutasyon taşıyan bireylerde gelişen tümörlerin %75'inden fazlası üçlü negatif fenotipe uymaktadır (28).

2.6 MEME KANSERİ BİYOBELİRTEÇLERİ

Biyobelirteçler, normal fizyolojik süreçler, patolojik olaylar veya terapötik müdahalelere verilen farmakolojik yanıtları objektif olarak değerlendirmeye ve ölçmeye olanak tanıyan biyolojik özelliklerdir. Bu belirteçler, hastalığa özgü moleküler değişimlerin vücut dokuları ve biyolojik sıvılar aracılığıyla saptanmasına imkân sağlayan göstergeler olarak tanımlanır. Onkolojik bağlamda biyobelirteçler, bireylerin kansere yakalanma riskinin öngörülmesinde, tümörlerin moleküler düzeyde sınıflandırılmasında, prognozun belirlenmesinde ve tedaviye yönelik öngörülerin geliştirilmesinde kullanılabilecek biyolojik materyaller sunar; bu yönüyle de klinik karar süreçlerine terapötik açıdan önemli katkılar sağlar. Kanser biyobelirteçleri, gen ekspresyon düzeylerinde meydana gelen değişiklikler, spesifik gen mutasyonları ya da kanserle ilişkili gen bölgelerindeki promotör metilasyonu gibi moleküler mekanizmalar aracılığıyla protein düzeyinde farklılıkların oluşmasına neden olabilir (29). Meme kanseri ile ilişkili başlıca moleküler biyobelirteçler arasında ER, PR, ErbB2 ve Ki-67 ile hücresel çoğalma oranı yer almakta olup, bu göstergelerin tamamı primer, rekürren ve metastatik meme kanseri olgularının tanı, tedavi ve izleminde standart klinik uygulamalarda güvenilirliği kanıtlanmış parametrelerdir. Buna ek olarak, serum tümör belirteçlerinden CEA ve CA 15-3, meme kanseri olgularında en yaygın kullanılan ve klinik değeri yüksek belirteçlerdir. Bu belirteçlerin serum düzeylerinin izlenmesi, tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde ve hastalığın nüks ya da metastazının erken tanısında klinik olarak anlamlı katkılar sunmaktadır (30).

2.6.1 KANSER ANTİJENLERİ

CEA ve CA 15-3 gibi dolaşımdaki tümör belirteçleri, meme kanseri hastalarının izleminde ve tedavi sürecinin değerlendirilmesinde; hızlı, invaziv olmayan, tekrarlanabilir ve kantitatif ölçüm imkânı sunmaları nedeniyle önemli tanısal

araçlar olarak kabul edilmektedir (31). MUC-1 proteinine ait çözünür formları saptayan CA 15-3, meme kanserine sahip olan hastalarda en yaygın kullanılan serum tümör belirteçidir. Temel kullanım alanı, özellikle metastatik hastalık varlığında tedavi yanıtının izlenmesidir (32). CEA, moleküler ağırlığı 150-300 kDa arasında değişen heterojen yapıda bir glikoprotein olup; kolorektal, meme ve diğer bazı kanser türlerinde serum düzeyleri anormal şekilde yükselmektedir. Bununla birlikte, yoğun sigara kullanımı ve bazı malign olmayan hastalık durumlarında da CEA seviyeleri artış gösterebilir. CA 15-3 ise bir glikoproteindir. Başta meme kanseri olmak üzere yumurtalık, pankreas, akciğer ve kolorektal kanserlerde serum düzeyleri artış gösterebilir. Metastatik hastalığı olan bireylerde, sınırlı hastalık gösterenlere kıyasla tümör belirteçlerinde pozitiflik oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir. CEA ile CA 15-3'ün karşılaştırmalı analizleri, CA 15-3'ün, diğer belirteçlere kıyasla daha duyarlı bir gösterge olduğu bildirilmektedir. Her iki belirtecin de en yüksek düzeylerine, karaciğere metastaz yapmış olgularda rastlanmaktadır. Serum tümör antijenleri testleri, meme kanseri hastalarında tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde uygun ve geçerli bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (33).

2.6.2 DOLAŞIMDAKİ TÜMÖR HÜCRELERİ (CTC)

CTC, primer tümörden veya metastatik odaklardan ayrılarak kan dolaşımına geçen kanser hücreleridir. ctDNA gibi CTC analizleri de sıvı biyopsi ya da basit bir kan testi aracılığıyla gerçekleştirilebilir. CTC'ler, periferik kanda dolaşan ve tümörden kaynaklanan hücreler olarak tanımlanır (34). Dolaşımdaki tümör hücrelerinin sayısal analizi, potansiyel bir biyobelirteç olarak önem kazanmaktadır. Tümöre özgü genetik dizilim değişikliklerini içeren DNA parçacıkları, dolaşımdaki tümör DNA'sı olarak adlandırılır ve bu parçalar, kanın hücresiz plazma kısmında yer almakta olup toplam dolaşımdaki DNA'nın küçük ve değişken bir oranını oluşturmaktadır. Araştırma ortamında CTC'leri belirlemek için çeşitli teknikler geliştirilmiş olsa da, Cell Search Sistemi şu anda FDA tarafından onaylanmış tek yöntemdir. Bu sistem, metastatik meme kanseri hastalarının 7,5 ml kan örneğinde en az bir CTC tespitinde yaklaşık %65 oranında duyarlılık göstermektedir. Ayrıca, yüksek CTC düzeyleri (7,5 ml kanda ≥ 5 hücre olarak tanımlanmaktadır), kötü prognoz ile anlamlı düzeyde ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda genetik dizileme teknolojilerindeki gelişmeler, tümörlere özgü somatik genomik değişikliklerin hızlı bir biçimde tanımlanmasına olanak sağlamış ve bu bilgi, ctDNA takibine yönelik bireyselleştirilmiş analizlerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (35).

2.6.3 ÖSTROJEN RESEPTÖRÜ

Östrojen reseptörleri, östrojene duyarlı meme hücrelerinin sitoplazmasında ve çekirdeğinde yer alan, estrofilin adı verilen özel östrojen bağlayıcı proteinlerdir. Östrojenin meme dokusundaki hücreler üzerinde biyolojik etkilerini gösterebilmesi, bu reseptörlerin varlığına bağlıdır. Östrojen reseptörünün bulunması ya da bulunmaması ile kötü huylu meme dokusundaki reseptör yoğunluğu, meme kanserinin klinik gidişatını etkileyen önemli prognostik göstergelerdendir. Reseptör pozitif tümörler, hormonal tedaviye daha iyi yanıt verir, hastalıksız süreleri uzatır ve genel sağkalımı artırır (36). Östrojenin biyolojik etkilerinin büyük bir kısmı, östrojen reseptörleri aracılığıyla meydana gelmektedir. Günümüzde ER'nin iki alt tipi olduğu bilinmektedir: ER α ve ER β . Klasik form olan ER α , bilimsel literatürde karşımıza ilk defa 1960'lı yıllarda ortaya çıkmış, ilgili geni ise 1980'lerde klonlanmıştır. Buna karşın, ER β daha yakın tarihlerde keşfedilmiştir. Östrojenin fizyolojik ve patolojik etkilerinin çoğunun, bu iki reseptör alt tipi aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu nedenle, östrojen üretiminin baskılanması ya da östrojenin reseptörlere bağlanmasının engellenmesi durumunda, tümör büyümesinin durdurulabileceği öngörülmektedir. Meme kanserinde uygulanan hormonal tedaviler, östrojenin sentezini engelleyen ya da östrojenin reseptörlere bağlanmasını bloke eden mekanizmalar üzerinden etki gösterir. Günümüzde meme kanserine yönelik çeşitli hormon tedavisi seçenekleri klinik kullanıma sunulmuştur (37).

2.6.4 PROGESTERON RESEPTÖRÜ

Meme kanserinde östrojen reseptörünün değerlendirilmesinin temel amacı, endokrin tedaviye yanıtın öngörülmesine katkı sağlamasıdır. Ancak her ER pozitif tümör bu tedaviye yanıt vermemekte, bu da tedaviye duyarlılığı daha doğru tahmin edebilecek ek biyobelirteçlerin araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Progesteron reseptörü ekspresyonu, ER tarafından uyarıldığı için, ER aktivitesinin dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilmiş ve hormonal tedaviye yanıt açısından ek bir prediktif faktör olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tıpkı ER gibi, PR de meme kanserinde uzun yıllardır standart biyobelirteçler arasında yer almaktadır. Artan progesteron maruziyeti meme kanseri riskini yükseltmekte; bu durum yalnızca hormon reseptörü pozitif tümörlerin değil, aynı zamanda reseptör negatif tümörlerin de gelişimine katkıda bulunmaktadır. Özellikle postmenopozal dönemde dolaşımdaki

progesteron düzeyleri fazla olan meme kanserine sahip olan kadınlarda ki riski %16 oranında artış göstermektedir. Pek çok hedef dokuda PR, doğrudan östrojenle uyarılan bir gen olup, ER ile beraber sinerjik ya da antagonistik etkiler göstererek çeşitli biyolojik süreçleri düzenleyebilmektedir (38). Luminal B meme kanseri, birçok çalışmada proliferasyon hızı yüksek olan östrojen reseptörü pozitif meme kanseri alt tipi olarak tanımlanmıştır. Progesteron reseptör ekspresyonunun yüksek düzeyde olması, genellikle iyi başlangıç prognozuna sahip tümörlerde (örneğin, luminal A alt tipi) daha yaygın olarak gözlemlenirken; kötü prognozlu tümörlerde (örneğin, luminal B) bu durum daha az sıklıkla görülmektedir (39).

2.6.5 İNSAN EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ 2 (HER2)

HER2 veya ErbB-2, hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen dört üyeli transmembran reseptör ailesinin bir üyesidir. HER2'nin aşırı üretimi veya gen sayısındaki artış, maligniteler ve meme kanseri olgularında kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu reseptör, kanser hücrelerine sinyaller ileterek onların çoğalmasına aracılık eden bir iletişim ağı elemanı gibi görev yapar. HER ailesine ait reseptörler tekli (monomer) halde bulunur, ancak bir ligand bağlandığında dimerleşirler. HER ligandları, düşük bağlanma afinitesi olan HER2'ye yönelen çift değerli büyüme faktörleridir. HER2'ye özgü bir ligand tanımlanmamış olsa da HER2 diğer HER reseptörleriyle dimer oluşturma açısından tercih edilen bir ortaktır. HER2 içeren heterodimerler, daha uzun ömürlü ve daha etkili sinyal iletimi sağlar. Doğal bir enzimatik aktivitesi bulunmayan HER3, HER2'nin en güçlü ve en yaygın dimer partneridir. HER2'nin aşırı üretimi, HER2 içeren heterodimerlerin artmasına neden olarak, stromal büyüme faktörlerine ve tümör gelişimini tetikleyen sinyallere karşı hücrelerin duyarlılığını artırır. Bu nedenle, HER2'nin hücre yüzeyinden uzaklaştırılması ya da içsel enzim aktivitesinin engellenmesi, tümör gelişimini baskılamada etkili olabilir (40). HER2 gen amplifikasyonu, bu reseptörün aşırı ekspresyonunun temel mekanizmasını oluşturur ve bazı meme kanseri alt tiplerinde tümör oluşumu ile hastalığın ilerlemesinde başlıca etken olarak rol oynar. HER2, meme kanseri olgularının hemen hemen %15 ile %20'sinde amplifiye halde bulunur. HER2'nin aşırı düzeyde ekspresyonu, bu reseptörü önemli bir tedavi hedefi hâline getirmiştir. Ayrıca, metastatik odaklar incelendiğinde HER2 pozitiflik oranlarının primer tümöre kıyasla daha yüksek olabileceği gözlemlenmiştir (41).

2.6.6 Ki-67

Ki-67 antijeni, aynı zamanda proliferasyon belirteci Ki-67 veya kısaca Ki-67 olarak da bilinmekte olup, insanlarda MKI67 geni aracılığıyla sentezlenen nükleer bir proteindir (42). G1, S, G2 ve M aşamalarında aktif biçimde ekspresyon gösterir; bu özelliği sayesinde, hücresel proliferasyonun güvenilir bir biyobelirteci ve onkogenез sürecinin tanınmış bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (43). Ki-67 antijeni, interfaz evresinde yalnızca hücre çekirdeğinde saptanabilirken, mitoz aşamasında proteinin büyük bir kısmı kromozomların yüzeyine lokalize olur (44). Ki-67 proteini, hücre döngüsünün durağan G0 fazında bulunmaz ve ekspresyon düzeyleri anafaz ile telofaz evrelerinde belirgin şekilde azalır (45). Ki-67'nin immünohistokimyasal analizi, tümör hücrelerinin proliferatif aktivitesi ile gösterdiği güçlü korelasyon nedeniyle günümüzde pek çok kanser türünde tanısal ve prognostik değerlendirme süreçlerinin standart bir parçası hâline gelmiştir (46). Ki-67 ile belirlenen hücresel çoğalma oranı, Luminal A ve Luminal B moleküler alt gruplarının ayırımında önemli bir rol oynamaya devam etmektedir (47). Östrojen ve progesteron reseptör pozitif tümörlerde Ki-67 ekspresyon düzeyleri, reseptör negatif tümörlere kıyasla genellikle daha düşük bulunurken; yüksek Ki-67 ekspresyonu ise sıklıkla HER2 pozitif tümörlerle ilişkilendirilmektedir (48). Ki-67 düzeyi, tümör hücrelerinin çoğalma kapasitesi ve agresif biyolojik özellikleri ile güçlü bir ilişki göstermekte olup, bu belirtecin prognostik değerinin önemi giderek artmaktadır (49).

2.6.7 GENOMİK TESTLER

Moleküler genomik testler, klinisyenlere tedavi stratejilerini bireyselleştirme imkânı sunarken, aynı zamanda aşırı veya yetersiz tedavi uygulama riskini azaltmaya yönelik prognostik ve bazı durumlarda prediktif bilgiler sağlamaktadır. Bu testlerin büyük bir bölümü başlangıçta cerrahi rezeksiyon sonrası kullanım için geliştirilmiş olsa da, günümüzde neoadjuvan tedavi sürecinde kullanım potansiyelleri üzerine de çalışmalar yürütülmektedir (50). Genomik biyobelirteç testleri, tekil genlerde, çoklu gen panellerinde ya da tüm genom düzeyinde moleküler varyasyonları saptayabilme kapasitesine sahiptir. Bu biyobelirteçler, hastalık gelişme riskine göre düşük, orta veya yüksek penetrans düzeylerine göre sınıflandırılmaktadır. Meme kanserine özgü genomik biyobelirteçler; yüksek penetranslı mutasyonlar içeren BRCA1, BRCA2, TP53, CDH1 ve PTEN gibi genlerin yanı sıra, orta düzeyde penetransa sahip CHEK2, ATM ve PALB2 ve eşdeğer genleri içermektedir (51).

Kalıtsal meme kanseri ile ilişkilendirilen ilk önemli gen, 17. kromozom üzerinde yer alan BRCA1 geni olmuştur. Bu gen, 1990 yılında güçlü aile öyküsü bulunan bireylerin incelendiği bağlantı analizleri aracılığıyla tanımlanmıştır (52). 1994 yılında gerçekleştirilen genetik analizler sonucunda, BRCA2 geninin 13. kromozom lokasyonunda konumlandığı belirlenmiştir (53). BRCA1 ve BRCA2, S ve G2 fazlarında çeşitli dokularda geniş ölçüde eksprese edilen ve hücre çekirdeğinde lokalize olan büyük proteinleri kodlayan genlerdir. Bu proteinler, birbirleriyle ya da bilinen işlevsel proteinlerle sınırlı benzerlik gösterir (54). BRCA1 ve BRCA2 genleri, kromozomal stabilitenin sürdürülmesine katkı sağlamakla birlikte, kodladıkları proteinlerin homolog rekombinasyon mekanizması aracılığıyla DNA çift sarmal kırıklarının tamiri, hücre döngüsünün G2/M kontrol noktası regülasyonu ve transkripsiyonel düzenleme gibi çok sayıda temel hücresel süreçte görev aldığı gösterilmiştir. Meme kanseri olgularının hemen hemen %10'u ailevi bir kümelenme eğilimi sergilemekte olup, bu olguların bir kısmı, BRCA1 veya BRCA2 gibi sınırlı sayıdaki yüksek penetranslı tümör supresör genlerinde meydana gelen germ hattı mutasyonlarına atfedilmektedir. Bu mutasyonlar, bireylerde yaşam boyu kanser gelişme riskini belirgin ölçüde artırmaktadır. Öte yandan, meme kanseri olgularının büyük çoğunluğu sporadik karakterde olup, belirgin bir herediter geçiş paterni sergilememektedir. Bu vakaların, çevresel faktörlerle etkileşim hâlindeki çok sayıda düşük penetranslı alelin kümülatif etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ailesel meme kanseri olguları içinde, BRCA1 veya BRCA2 kaynaklı germ hattı mutasyonları, toplam riskin yaklaşık %15-20'sini oluştursa da, altı veya daha fazla vakaya sahip ailelerin %80'inden fazlasında bu genlerde patojenik varyantlar tespit edilmektedir (55). Terapötik perspektiften bakıldığında, germ hattı BRCA1/2 mutasyonları taşıyan hastalar, sentetik letalite ilkesine dayalı olarak etki gösteren Poli(ADP-riboz) polimeraz inhibitörlerine duyarlılık gösterebilir ve bu ajanlardan terapötik fayda sağlayabilir (56). BRCA1/2 mutasyonlarına kıyasla TP53 mutasyonları daha nadir görülmektedir. Ancak BRCA1/2 test sonuçlarının belirleyici olmaması ya da tespit edilen varyantların patojenik olmadığı durumlarda, güçlü bir ailesel kanser öyküsü bulunan ve BRCA1/2 açısından negatif sonuç veren olgularda, TP53 genine yönelik moleküler analizlerin uygulanması gerekebilir (57).

TP53 geni, insan genomunda 17. kromozomun kısa kolunda (17p13.1) lokalize olup, hücresel stres sinyallerine (örneğin DNA hasarı, hipoksi, onkogenik sinyaller) yanıt olarak aktive olan ve transkripsiyon faktörü işlevi gören tümör baskılayıcı p53 proteinini kodlamaktadır. Bu protein, hücre döngüsünün durdurulması, apoptoz, senesens, DNA hasarının onarımı ve hücresel metabolizmanın yeniden programlanması gibi süreçleri indükleyerek genomik stabilitenin korunmasında kritik rol oynamaktadır (58). Genomik stabilitenin

sürdürülmesindeki temel rolü nedeniyle p53 proteini, literatürde sıklıkla 'genomun bekçisi' olarak tanımlanmaktadır. Nitekim, TP53 geninde gözlenen gelen somatik değişiklikler, sporadik tümörlerin yaklaşık %50'sinde saptanmakta olup, bu durum söz konusu genin tümör baskılayıcı işlevindeki merkezi konumu yansıtmaktadır (59). p53'ün yeniden aktive edilmesinin tümör gerilemesine neden olabileceği preklinik çalışmalarla ortaya konmuş olup, bu nedenle p53, moleküler hedefe yönelik tedaviler açısından gelecek vadeden bir tedavi hedefi olarak görülmektedir (60).

PTEN geni, 10q23.31 kromozomal lokasyonunda bulunur ve fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfat 3-fosfataz enzimini kodlamaktadır. Bu enzim, lipid fosfataz aktivitesi sayesinde PI3K sinyal yolunu inhibe ederken, protein fosfataz işlevi aracılığıyla MAPK yolunun negatif düzenlenmesinde rol oynamaktadır (61). PTEN, kanserlerde en sık bozulma görülen tümör baskılayıcı genlerden bir tanesidir ve bu nedenle PTEN işlev kaybı olan tümörlere yönelik tedavi stratejileri üzerinde çalışmalar yürütülmektedir (62). PTEN, lipid fosfataz aktivitesi aracılığıyla PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunu baskılar; bu mekanizma, tümör hücrelerinin çoğalmasını ve yaşam sürelerini sınırlandırarak tümör gelişimini kontrol altında tutar. Nükleus içerisinde ise PTEN, kromozom stabilitesini destekler ve DNA onarımını kolaylaştırır. Bu nedenle PTEN işlev kaybı, genomik instabilitenin artmasına yol açar. PTEN yetersizliği; kalıtsal germ hattı mutasyonları, somatik mutasyonlar, epigenetik ve transkripsiyonel baskılanma, post-translasyonel değişimler ve proteinler arası etkileşimleri gibi çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir (63).

E-kaderin, çoğu normal epitel dokuda eksprese edilen ve kalsiyumla düzenlenen bir adezyon molekülüdür (64). CDH1 olarak da bilinen E-kaderin geni, 16q22.1 kromozomal bölgesinde yer almaktadır (65). CDH1 geni, hücre-hücre adezyonunun sağlanmasında rol oynayan kalsiyum bağımlı bir transmembran glikoprotein olan E-kaderin'i kodlamaktadır. E-kaderin, epitel bütünlüğünü koruyarak hücrel invazyonu ve metastatik yayılımı baskılayan bir tümör supresör protein olarak işlev görmektedir (66). E-kadherin ekspresyon kaybı, tüm meme kanserleri olgularının tahminen %10-15'inde görülen invaziv lobüler karsinom tanısını destekleyen ayırt edici histopatolojik bir belirteç olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Lobüler fenotip, E-kadherin pozitif tümörlere kıyasla daha yüksek oranda hormon reseptörü ekspresyonu, özellikle östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü pozitifliği ile karakterizedir. Son dönem moleküler profillemeye çalışmalarında, CDH1 gen mutasyonlarının ve buna bağlı E-kadherin kaybının, lobüler meme karsinomunun moleküler düzeydeki temel belirleyicilerinden biri olduğu ortaya konmuştur (67).

PALB2, CHEK2 ve ATM gibi nadir görülen, orta düzeyde risk taşıyan genetik varyantların, ailesel meme kanseri vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturduğu öngörülmektedir (68). ATM, CHEK2, PALB2 genleri, DNA hasar onarımında kritik işlevler üstlenmektedir. Bu genlerden ATM, çift sarmallı DNA kırıklarını tanıyan ve hasar yanıtı kaskadının çeşitli bileşenlerini başlatan bir protein kinazı kodlamaktadır (69). CHEK2, hücre döngüsü düzenleyici moleküller ve DNA bütünlüğünü koruyan proteinlerle etkileşime giren bir kontrol noktası kinazını kodlamaktadır (70). PALB2, BRCA2'nin fonksiyonel partneri ve hücre içi lokalizasyonunu düzenleyen bir proteindir. BRCA2 ile etkileşim kurarak homolog rekombinasyon aracılığıyla DNA çift sarmal kırıklarının onarımında görev alır. Hücre proliferasyonu ve bölünmesini kontrol altına alma kapasitesi nedeniyle PALB2, tümör baskılayıcı bir protein olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca, DNA onarım süreçlerindeki hataları sınırlayarak genomik stabilitenin korunmasına katkı sağlar. PALB2 geninde meydana gelen germ hattı mutasyonlarının kalıtsal meme kanseri gelişimindeki rolüne ilişkin bilimsel kanıtlar giderek artmaktadır. Mevcut veriler, PALB2 mutasyonlarının bireylerde meme kanseri riskini yaklaşık iki kat artırabileceğini öne sürmektedir (71).

2.7 MEME KANSERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Meme malignitesi, kadınlarda en yaygın tanı alan tümör türlerinden biri olup, küresel ölçekte kansere bağlı mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir. Bireysel özellikler, yaşam tarzına ilişkin faktörler ve kalıtsal genetik mutasyonlar gibi çeşitli etkenler, meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır. Tanı sonrasında, uygulanacak tedavi stratejileri büyük ölçüde hastalığın evresine ve tümörün fenotipik özelliklerine göre şekillenmektedir. İmmünohistokimyasal analizler, tümör hücrelerinde ER, PR ve HER2 ekspresyon düzeylerinin belirlenmesinde temel bir araç olarak kullanılmaktadır (72). Meme malignitesi tedavisinde, hastalığın evresi ve biyolojik profiline bağlı olarak cerrahi müdahale, sistemik ilaç tedavisi, ışın tedavisi ve hormon temelli tedavi yöntemleri uygulanmakta; gerektiğinde moleküler hedeflere yönelik ajanlar da tedavi planına entegre edilmektedir (73).

2.7.1 CERRAHİ

Kadınlarda görülen meme malignitelerinin tedavisinde, cerrahi ve sistemik yöntemler zaman içinde kayda değer değişim ve gelişim göstermiştir. Cerrahi tedavinin temel amacı; primer tümör üzerinde lokal kontrolün sağlanması, bölgesel rekürrens riskinin azaltılması ve böylelikle genel sağkalımın artırılmasıdır (74). Meme kanseri tedavisinde cerrahi yaklaşımlar iki ana kategoriye ayrılmaktadır: MKC ve MAST seçeneklerini kapsar. Güncel onkolojik kılavuzlar doğrultusunda, hastalar parsiyel ya da total meme dokusu eksizyonunu, rekonstrüksiyonla birlikte ya da olmaksızın tercih edebilmektedir (75). Erken evre meme kanserli hastalar, çoğu zaman meme dokusu ve aksiller lenf nodlarına yönelik primer cerrahi müdahaleye adaydır. Cerrahi tedavi seçenekleri arasında, radyoterapi ile beraber MKC veya mastektomi yer almaktadır. Her iki yaklaşımda da, modern meme cerrahisinin temel hedefi yalnızca onkolojik açıdan yeterli tümör kontrolünü sağlamak değil, aynı zamanda hastanın estetik beklentilerini karşılayarak yaşam kalitesini korumaktır. Meme koruyucu tedavi ile mastektomi arasında karar verilmesi; tümör hacminin meme dokusuna oranı, yaygın mamografik mikrokalsifikasyonların mevcudiyeti, tümörün çok merkezli yerleşimi, cerrahi olarak temiz sınırlar elde edilebilme olasılığı ve hastanın bireysel tercihleri gibi bir çok faktörle ilişkilidir (76). Bu cerrahi yaklaşım genellikle erken evre meme kanseri tanısı almış hastalarda tercih edilmekte olup, sıklıkla radyoterapi, kemoterapi veya endokrin tedavi gibi adjuvan tedavi modaliteleriyle birlikte uygulanmaktadır (77).

Günümüzde meme koruyucu cerrahinin estetik ve onkolojik etkinliğini artırmak amacıyla 'onkoplastik cerrahi teknikleri' olarak adlandırılan ileri cerrahi yaklaşımlar uygulanmaktadır. Bu yöntemler, daha geniş doku rezeksiyonuna olanak tanıyarak tümörün güvenli cerrahi sınırlarla çıkarılmasını sağlarken, eş zamanlı olarak estetik sonuçları iyileştirmek için cerrahi onkoloji ile rekonstrüktif cerrahi ilkelerini entegre etmektedir (78).

Mastektomi, meme kanseri gelişme riskini azaltmak ve hastalığın kontrolünü sağlamak amacıyla uygulanır (79). Mastektomi, lumpektominin onkolojik olarak yeterli olmadığı durumlarda ve ileri evre meme kanseri vakalarının yönetiminde en etkili cerrahi yöntemlerden biri olarak değerlendirilmektedir. Ancak, memenin total mastektomisi birçok kadında beden algısında değişikliklere yol açmakta ve bunun sonucunda psikolojik etkiler ortaya çıkabilmektedir bu da özellikle depresif semptomlar ile ilişkilendirilmektedir (80).

2.7.2 KEMOTERAPİ

Kemoterapi, belirli sitotoksik ajanlar kullanılarak malign hücrelerin proliferasyonunun engellenmesi ve eliminasyonunun amaçlandığı sistemik bir tedavi yöntemidir (81). Kemoterapi, hastanın klinik durumuna göre cerrahi müdahaleden önce (neoadjuvan) veya sonra (adjuvan) uygulanabilmektedir. Amerikan Kanser Derneği'nin bildirdiğine göre, kemoterapötik ajanlar arasında docetaxel, paclitaxel, platin türevleri (sisplatin, karboplatin), vinorelbin (Navelbine), kapesitabin (Xeloda), liposomal doksorubisin (Doxil), siklofosfamid (Cytosan), karboplatin (Paraplatin) gibi ilaçlar yer almaktadır (82). Kemoterapi, metastatik meme kanserinin kontrol altına alınması, progresyonunun yavaşlatılması veya en aza indirilmesi amacıyla reçete edilebilir. Ayrıca, semptomların hafifletilmesinde de terapötik bir rol oynayabilir. Kemoterapi, bazı olgularda başka sistemik tedavilerden önce uygulanabileceği gibi, bu tedavilerle eş zamanlı da başlatılabilir. Taxol (paklitaksel), klinik uygulamada solid tümörlerin tedavisinde etkili bir ajan olarak kullanılmaktadır (83). Antrasiklin grubu kemoterapötikler, meme kanseri tedavisinde yaygın olarak tercih edilen ajanlar arasında yer almaktadır (84). DNA replikasyonunda görev alan enzimleri inhibe ederek hücre proliferasyonunu engellerler. Epirubisin ve doksorubisin, meme kanseri tedavisinde en çok tercih edilen antrasiklin türevleri arasındadır. Mevcut kanıtlar, antrasiklinlerin birçok diğer kemoterapötik ajana kıyasla daha üstün etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir (85).

2.7.3 RADYOTERAPİ

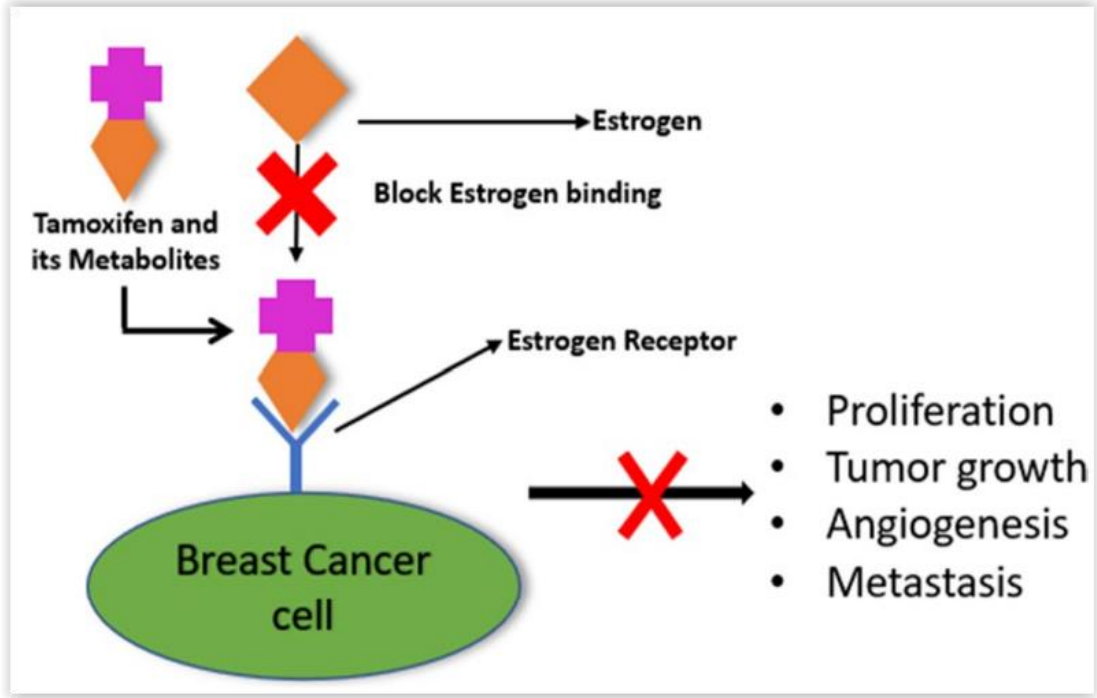
Radyoterapi, erken evre meme malignitelerinde MKC'yi takiben standart bir yaklaşım olarak uygulanırken, lokal ileri evre olgularda mastektomi sonrasında adjuvan tedavi amacıyla tercih edilmektedir (86). Meme koruyucu cerrahi izleyen radyoterapinin, lokal nüks oranlarını yaklaşık yarı yarıya düşürdüğü ve meme kanserine bağlı mortaliteyi yaklaşık %17 oranında azalttığı bildirilmiştir. (87). Meme kanseri hastalarında radyoterapi planlaması, meme veya göğüs duvarının değişken morfolojisi, uygulama pozisyonunun tekrarlanabilirliği ve solunuma bağlı hareketlilik gibi faktörler nedeniyle teknik açıdan karmaşıktır. Bununla birlikte, uzun dönem toksisite en aza indirmek amacıyla, akciğerler, kalp ve karşı meme gibi risk altındaki organların korunması öncelikli hedeflerden biri olmalıdır (88). Meme kanseri hastalarında

rad्यoterapi uygulamalarına ilişkin literatürde; 3DCRT, FIF tekniği, IMRT, VMAT, hibrit yaklaşımlar, HT ve doğrudan tomo gibi çeşitli teknikler önerilmektedir. Geleneksel 3DCRT, genellikle ipsilateral akciğer ve kalpte sınırlı doz teması sağlamak için teğetsel ışınlama uygular; fakat bu yöntemde hedef dışı bölgelerde düşük konformite, doz homojenitesinde bozulma ve sıcak nokta oluşumu gibi sınırlamalar vardır. Buna karşın, IMRT ve VMAT teknikleri hedef hacimde daha iyi doz uyumu sağlarken, kontralateral akciğer ve meme dokusuna yayılan minimal radyasyon yükü nedeniyle sekonder tümör riski artabilir (89).

2.7.4 HORMONAL TEDAVİLER

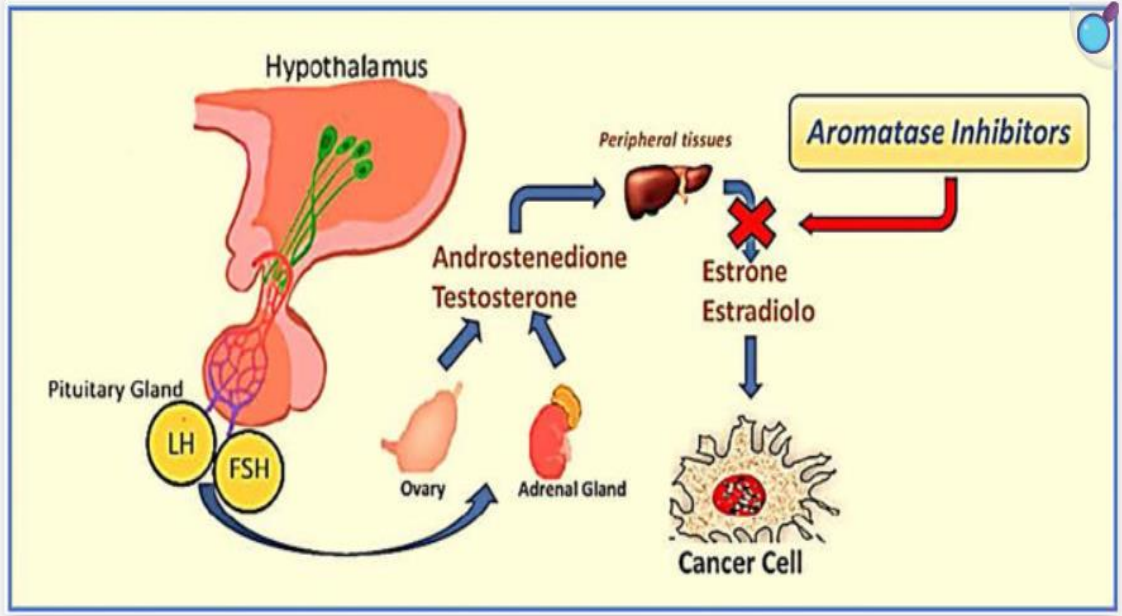
Endokrin tedaviler, meme kanseri yönetiminde bir asrı aşkın süredir kullanılan önemli bir tedavi yaklaşımını temsil etmektedir. Hormonal regölasyondaki değişikliklerin, tümör progresyonunu modüle edebileceği ve metastatik hastalığın gerilemesine katkı sağlayabileceği bilinmekteydi. Günümüzde ise çok çeşitli endokrin ajanlar geliştirilmiştir; bunlar arasında östrojenler, androjenler, progestinler, antiöstrojenler [SERM'ler ve SERD'ler]], aromataz inhibitörleri, gonadotropin salgılatıcı hormon analogları, antiprogestinler ve antiandrojenler yer almaktadır. En çok araştırılan ilaç olan Tamoksifen, uygulanan hastalarda uzun dönemde belirgin klinik yararlar sağlamıştır. Tamoksifen dışında bazı diğer ilaçlar (toremifen gibi SERM'ler, medroksiprogesteron asetat gibi progestinler ve anastrozol ile letrozol gibi aromataz inhibitörleri) ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Tamoksifenle beraber veya sadece GnRH analoglarıyla yumurtalık fonksiyonlarının baskılanmasının, hastalığın nüksetme olasılığını düşürdüğü ve hastaların sağkalım süresini uzattığı da rapor edilmiştir. (90). Tamoksifen, vücudun farklı bölgelerinde hem östrojen benzeri (agonist) hem de östrojeni engelleyici (antagonist) etkiler gösterebilen, seçici bir östrojen reseptör modölütörüdür (SERM). Östrojen reseptörlerine seçici bağlanarak, hem östrojenik hem de antiöstrojenik etki mekanizmalarını bir arada sergiler ve bu yönüyle etkisi hedef dokuya bağlı olarak değişkenlik gösterir. Meme dokusunda tamoksifen, östrojenin reseptörlere bağlanmasını engelleyerek antiöstrojenik ve tümör karşıtı etki yaratır. Buna karşılık kemik dokusunda ise östrojen reseptörlerini aktive ederek agonist etki gösterir; bu özellik, özellikle menopoz sonrası kadınlarda osteoporozun önlenmesinde fayda sağlayabilir (91). Tamoksifen ve metabolitlerinin kadın meme dokusundaki kanser hücreleri üzerindeki etkileri, Şekil 4 aracılığıyla özetlenmiştir.. Bu bileşikler, östrojen hormonunun östrojen reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek, östrojen yanıt elementi üzerinden

transkripsiyonel aktivasyonu baskılar. Sonuç olarak, kanser hücrelerinin proliferasyonu, tümörün büyümesi, hücresel yaşam süresi, anjiyogenez ve metastaz gibi süreçler inhibe edilir (92).



Şekil 4: Tamoksifen ve metabolitlerinin meme kanseri hücreleri üzerindeki etki mekanizması (92).

Tamoksifen, premenopozal veya postmenopozal kadınlarda kullanılabilen bir ajandır. Buna karşılık, aromataz inhibitörleri ise anastrozol, letrozol ve eksemestan yalnızca postmenopozal kadınlarda endikedir ve sıklıkla adjuvan tedavi kapsamında tamoksifene kıyasla tercih edilmektedir. Bununla birlikte, bu ajanlar tamoksifenle ardışık olarak da reçete edilebilir (93). Eksemestan, letrozol ve anastrozolün etki mekanizması, androjenlerin östrojene dönüşümünde rol oynayan aromataz enzimini baskılamalarına dayanır. Menopoz sonrası kadınlarda, meme dokusunda tümör kaynaklı östrojen üretimi artış gösterir. Bu östrojen üretiminin engellenmesi, meme kanserinin yeniden ortaya çıkmasını önlemede temel stratejilerden biridir (94). Aromataz inhibitörleri, androjenlerin östrojene dönüşümünü engelledikleri için, over fonksiyonu baskılanmadıkça premenopozal kadınlarda etkili şekilde kullanılamazlar. Postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörleri, dolaşımdaki östrojen seviyelerini düşürmek suretiyle ER-pozitif meme kanseri hücrelerinin stimülasyonunu engeller. İlgili süreç Şekil 4’te sunulmuştur (95).



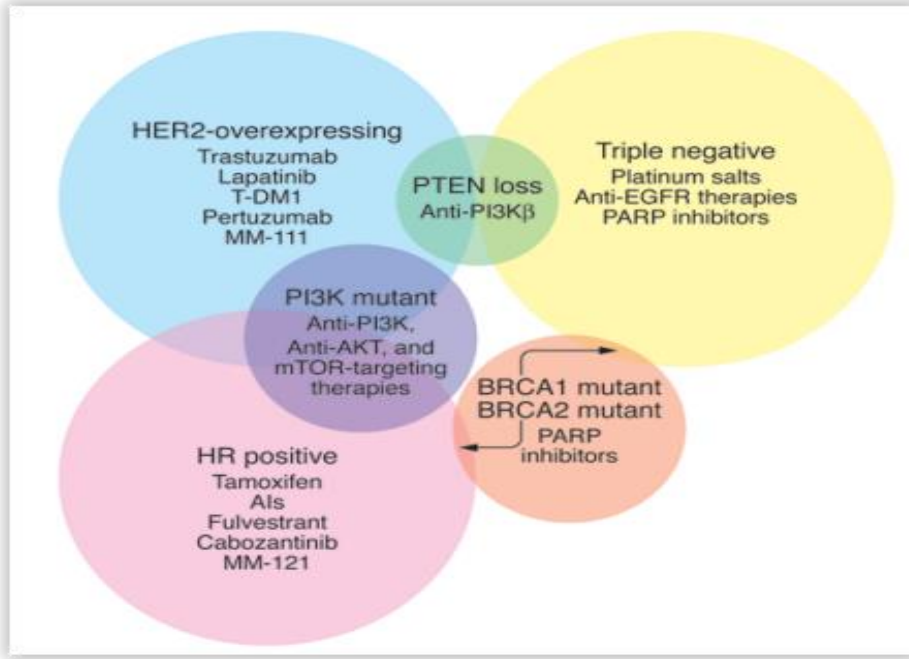
Şekil 5: Aromataz inhibitörlerinin biyolojik etki mekanizması (95).

Fulvestrant gibi seçici östrojen reseptör yıkıcılarının (SERD'ler), esas olarak östrojen reseptör (ER) proteinini parçalayarak ya da ER'nin transkripsiyonel aktivitesini engelleyerek etki gösterdiği düşünülmektedir. Ancak yakın tarihli bir çalışma, fulvestrant ve benzer ER antagonistlerinin, ER aktivitesini esasen nükleer içi mobilitayı bozarak baskıladığını öne sürmektedir (96). Neticede, hormon reseptörü pozitif tümörlere sahip hastaların önemli bir kısmında endokrin tedavi standart yaklaşımlar arasında yer almakta ve bu tedavi süresi çoğunlukla 5 ila 10 yıldır fakat bazı gerekli durumlarda süre uzatılabilmektedir (97).

2.7.5 HEDEFE YÖNELİK BİYOLOJİK TEDAVİLER

Kadınlarda görülen bu malignitenin biyolojik temellerine dair bilgi birikiminin artması, çeşitli moleküler hedeflerin belirlenmesini, saptanmasını ve ortaya çıkarılmasını mümkün kılmış; ayrıca yeni ve yenilikçi tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Bu tedaviler arasında; HER1, HER2, HER3, IGFR, C-MET ve FGFR gibi hedeflere yönelik tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler), hücre içi sinyal iletim yollarını hedefleyen inhibitörler (PI3K, AKT, mTOR, ERK), anjiyogenez inhibitörleri ve DNA tamir mekanizmalarını bozan ajanlar yer almaktadır. Bu ajanlardan bazıları, klinik olarak dikkate değer etkinlik göstermiş olup meme kanserli hastalarda standart tedavi yaklaşımları arasına girmiştir (örneğin anti-HER2 ajanlar olan trastuzumab ve lapatinib). Diğer bazı ajanlar ise klinik aktivite sergilemiş olmakla birlikte henüz rutin kullanıma onaylanmamıştır.

Meme kanseri alt tiplerine yönelik mevcut ve geliştirilmekte olan hedefe yönelik tedavi yaklaşımları Şekil 6’da sunulmaktadır (98).

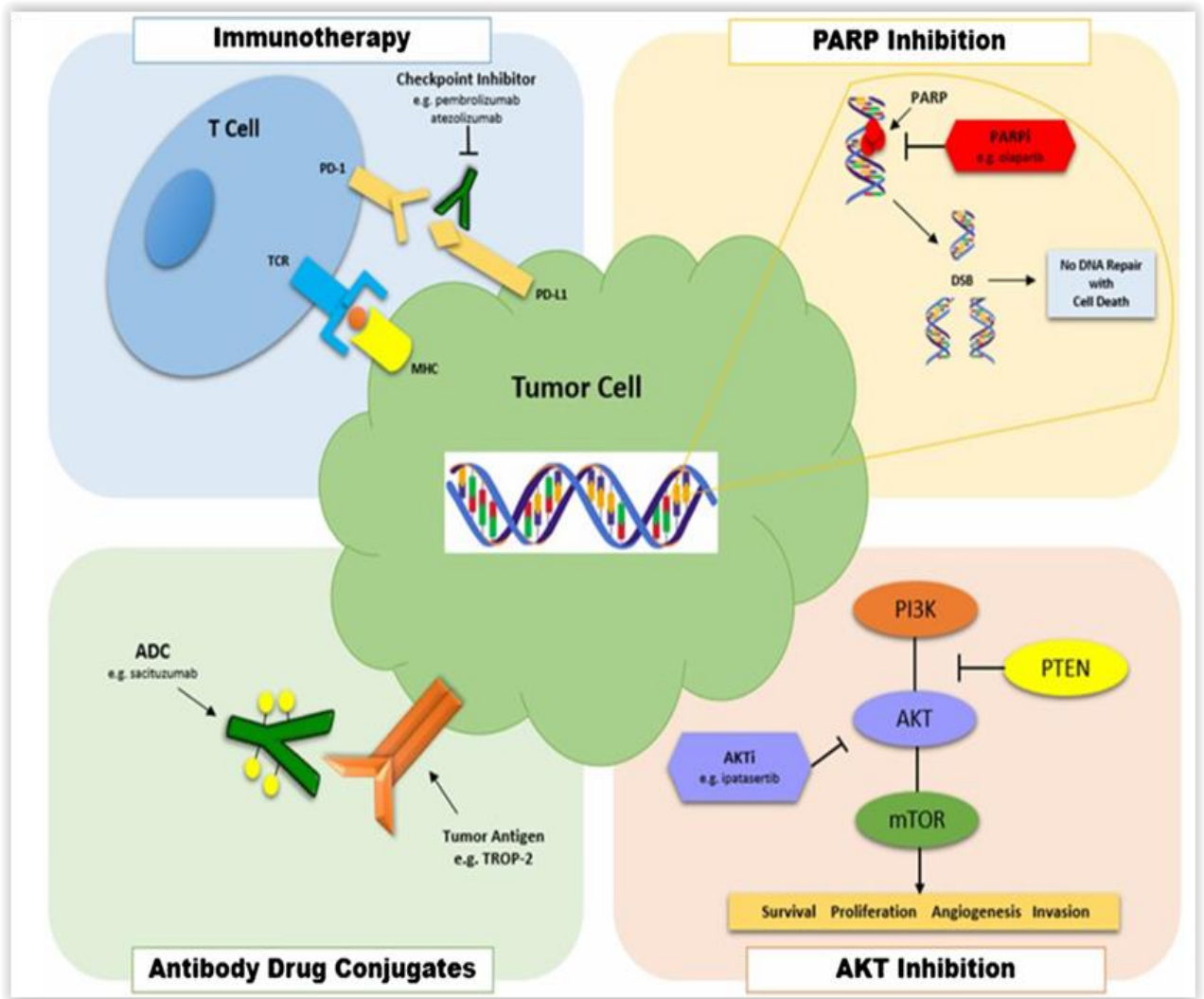


Şekil 6: Meme kanseri alt tipleri ile bu alt tipler arasında ortaklaşan moleküler hedefleri gösteren Venn diyagramı (98).

HER2 proteini, meme kanserinde en yaygın şekilde aşırı eksprese edilen reseptörlerden biri olup, tedaviye yönelik önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. HER2 proteini üzerine spesifik olarak tasarlanmış rekombinant monoklonal antikor trastuzumab (Herceptin), 1998 yılında HER2 pozitif meme kanserlerinin tedavisinde kullanılması için FDA tarafından onaylanan ilk ajandır. Pertuzumab ve lapatinib gibi diğer tedavi ajanları, klinik kullanımda zamanla ortaya çıkabilen ve belirgin olumsuz etkilere sebep veren direnç mekanizmalarına karşı duyarsız kalmamıştır (99).

TNBC'nin moleküler sınıflandırılması ve genom dizileme teknolojilerindeki ilerlemeler sayesinde, bu alt tipte hedeflenebilir potansiyel moleküler yapılar tanımlanmaya başlanmıştır. Son dönemde, TNBC'ye yönelik üç yeni hedefe yönelik tedavi onay almıştır: söz konusu tedaviler arasında, BRCA germline mutasyonlu hastalarda PARP inhibitörleri olaparib ve talazoparib ile PD-L1 pozitif TNBC hastalarında atezolizumab bulunmaktadır.

PARP inhibisyonu, bağışıklık kontrol noktası inhibitörleriyle yönlendirilmiş immünoterapiler, antikor-ilaç konjugatları ve AKT yolu gibi moleküler hedeflemeler dâhil olmak üzere, TNBC'de çeşitli potansiyel hedefleri inceleyen çok sayıda klinik çalışma hâlen devam etmektedir (Şekil 7) (100).



Şekil 7: TNBC'ye Yönelik Yeni Moleküler ve Klinik Tedavi Hedefleri (100).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmanın ilk basamağını, meme kanseri tanısı alan hastalarda moleküler özelliklerin incelenmesi ve bu özelliklerin demografik ile klinik parametrelerle olan ilişkilerinin değerlendirilmesi oluşturmaktadır. Çalışmanın ikinci basamağında ise, meme kanseri tanılı hastalarda uygulanan tedavi yöntemlerinin sağkalım üzerine etkileri araştırılmıştır.

Araştırma, Medeniyet Üniversitesi'ne bağlı Göztepe Şehir Hastanesi Onkoloji Bilim Dalı'nda, 01.01.2018 – 01.07.2023 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile poliklinikte izlenen 613 hastanın verilerinin retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın yürütülmesi için gerekli etik izin, 09.08.2023 tarih ve 2023/0505 numaralı karar ile ilgili kurumun etik kurulunca sağlanmıştır. Hastalara ait veriler anonimleştirilerek kaydedilmiştir. Bu kapsamda;

- Tümöre ilişkin özellikler: tümör boyutu, hormon reseptör durumu, histolojik grade,
- Hastalara ait demografik özellikler: yaş, menopoz durumu,
- Uygulanan tedavi biçimleri: cerrahi operasyon tipi, radyoterapi, kemoterapi, endokrin tedavi uygulamaları ve takip bilgilerini içermektedir.

Hastaların tümör lokalizasyonu, histolojik grade'i, vasküler, lenfatik ve perinöral invazyon durumu, ER ve PR durumu, HER2 durumu, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, cerrahi tipi, kemoterapi uygulaması, nüks ve progresyon varlığı ile son izlem durumu ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Bu veriler doğrultusunda, moleküler alt tip tayinleri yapılmış; moleküler alt tipler ile demografik ve histopatolojik özellikler arasındaki ilişkiler karşılaştırılmıştır. Ayrıca, moleküler sınıflama ile demografik ve histopatolojik özelliklerin sağkalım üzerindeki etkilerine bakılmıştır.

3.1 Histopatolojik Değerlendirme

Bu tez kapsamında, Medeniyet Üniversitesi'ne bağlı Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji Laboratuvarında belirlenen meme kanserli olgu üzerinde histopatolojik değerlendirme yapılmıştır. Değerlendirme, geriye dönük inceleme yöntemi ile gerçekleştirilmiş olup, rezeksiyon materyalleri %10 nötral tamponlu formalin ile 16–24 saat süreyle tespit edilmiştir. Ardından rutin doku takibi işlemleri uygulanmış, dokular parafine gömülerek 3 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Bu kesitler ER, PR, Cerb-B2 ve Ki-67 primer antikorları ile boyanarak değerlendirilmiştir.

3.1.1 İmmünohistokimyasal Analiz ve Boyama Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen olguya, tanı anında ER, PR, Cerb-B2 ve Ki-67 primer antikorları uygulanmıştır. Bu immünohistokimyasal incelemelere ait veriler, söz konusu hastanenin elektronik kayıt sistemi ve patoloji arşivinden elde edilmiştir. Her olgu için 3 µm kalınlığında dört adet doku kesiti hazırlanmış, kesitler elektrostatik yüklü lamlara alınarak 60°C’de en az iki saat kurutulmuştur. Deparafinizasyon, antijen geri kazanımı ve boyama aşamaları dahil olmak üzere tüm immünohistokimyasal prosedürler Bond-Max Leica tam otomatik boyama cihazında uygulanmıştır.

Primer antikorlar otomatik olarak uygulanmış ve 37°C’de ER için 10 dakika, PR için 20 dakika, Cerb-B2 için 25 dakika, Ki-67 için 30 dakika süreyle inkübe edilmiştir. Kullanılan primer antikorlar ve dilüsyon oranlarına ilişkin bilgiler Tablo 3’te sunulmuştur.

Tablo 3: Primer antikorların teknik özellikleri ve dilüsyon bilgileri.

	ER	PR	Cerb-B2	Ki 67
Lokalizasyon	Nükleer	Nükleer	Membranöz	Nükleer
Klon	6F-11/2	PGR 312/2	SP3	K-2
Dilüsyon	1:50	1:100	1:100	1:150
Firma	Novocastra/Leica	Novocastra/Leica	Cerb Cellmarque	Novocastra/Leica

İmmünohistokimyasal boyama işlemi, biyotinsiz HRP multimer bazlı sistem kullanan, hidrojen peroksit substratı ve 3,3’-diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren Bond™ Leica Bond Refine Detection Kit (Leica/Novocastra, ürün kodu: IHC-Bond) ile tam otomatik olarak yapılmıştır. Boyama sonrasında zıt boyama hematoksilen ve mavileştirici solüsyonla tamamlanmış, ardından kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve de lamelle kapatılması işlemleri Leica CV5030 otomatik kapama cihazında gerçekleştirilerek süreç tamamlanmıştır.

Meme kanseri olgularında yapılan immünohistokimyasal incelemelerde ER, PR, HER2 (Cerb-B2) ve Ki-67 belirteçleri değerlendirilmiştir. Tüm değerlendirmeler ASCO/CAP kılavuzları doğrultusunda yapılmıştır (101,102).

ER ve PR durumu, nükleer boyanma oranı ve şiddetine göre Allred skorumla sistemi ile belirlenmiş, toplam skoru 3 ve üzeri olan olgular pozitif kabul edilmiştir (101). HER2 değerlendirilmesi, membran boyanma yoğunluğuna göre 0-3+ arasında puanlanmış; 2+ (şüpheli) olgular FISH yöntemiyle yeniden incelenmiştir. Amplifikasyon saptananlar HER2 pozitif, saptanmayanlar negatif kabul edilmiştir (102). Ki-67 proliferasyon indeksi, tümör dokusundaki en yoğun boyanma gösteren “sıcak nokta (hot spot)” alanlarında ölçülmüştür. Her örnekte en az 1000 tümör hücresi sayılarak, pozitif boyanan çekirdeklerin oranı belirlenmiştir. St. Gallen Uluslararası Uzmanlar Konsensusu (2013)’ne göre, %20 ve altındaki değerler düşük proliferasyon (luminal A tipi), %20’nin üzerindeki değerler ise yüksek proliferasyon (luminal B tipi) olarak sınıflandırılmaktadır (101,102). Meme kanseri tümör örnekleri, St. Gallen Uluslararası Uzmanlar Konsensusu (2013) doğrultusunda beş moleküler alt gruba ayrılmıştır. Luminal A tümörler, ER ve PR pozitif, HER2 negatif olup Ki-67 değeri %20 veya daha düşük olarak tanımlanmıştır. Luminal B1 alt tipi, ER pozitif ve HER2 negatif olup, ya PR <%10 veya negatif ya da Ki-67>%20 olan olguları kapsamaktadır. Luminal B2 tümörler, ER pozitif, HER2 aşırı eksprese edilmiş veya amplifiye ve herhangi bir PR ve Ki-67 değerine sahip olan olgulardan oluşmaktadır. HER2-pozitif (non-luminal) tümörler, HER2 aşırı eksprese edilmiş veya amplifiye, ER ve PR negatif olarak tanımlanırken, triple negatif meme kanseri alt tipi, ER ve PR negatif ve HER2 negatif olan tümörleri kapsamaktadır (103).

Çalışmadaki olguların moleküler alt tip dağılımları belirlenmiş ve demografik, klinik ve histopatolojik değişkenlerle karşılaştırılmıştır. Moleküler alt tiplerin sağkalım üzerindeki etkileri istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

3.2 FISH (Fluoresan In Situ Hibridizasyon) Analiz Yöntemi

İmmünohistokimyasal incelemelerde HER2 skorunun 2+ (şüpheli) olarak değerlendirildiği olgular, FISH (Fluoresan In Situ Hibridizasyon) yöntemiyle yeniden analiz edilmiştir. Bu yöntem, tümör hücrelerinde HER2 gen amplifikasyonunun varlığını tespit etmek amacıyla uygulanmıştır. FISH analizi öncesinde izlenen doku hazırlık ve boyama protokolü aşağıda detaylandırılmıştır.

Parafine gömülü tümör dokularından 2 µm kalınlığında kesitler alınarak lamalar üzerine yerleştirildi. Hazırlanan lamalar, 50-60°C’de bir gece etüvde bekletildi ve ertesi sabah 70°C’de 10 dakika daha inkübe edildikten sonra

lamlar ksilen içinde iki aşamalı olarak her biri 10 dakika deparafinize edildi. Ardından belirtilen sıra ile %100, %90 ve %70 etanol solüsyonlarında beşer dakika tutulduktan sonra, distile suda iki kez 2'şer dakika yıkandı.

Ön işlem aşamasında, 95°C'ye getirilen benmari içinde PT1 (The Heat Pretreatment Solution Citric) solüsyonu kullanılarak lamlar 25 dakika belirli koşullar altında bekletildi. Sonrasında lamlar distile suda en az 2 dakika yıkandı, temizlenip kurutuldu. Dokuların bulunduğu alanlar, arkadan elmas uçlu kalemle işaretlendi. Lamlar 37°C'de etüvde bekletildi ve ardından üzerine pepsin damlatılarak 12 dakika inkübe edildi. Bu aşamayı takiben lamlar SSC (wash buffer) solüsyonunda en az 5 dakika, ardından %1 formaldehit içinde 15 dakika, tekrar SSC solüsyonunda 5 dakika inkübasyona bırakıldı.

Lamlar kurutulduktan sonra, karanlık ortamda uygun floresan probalar (örneğin HER2/CEP17) doku üzerine 10 µL miktarında damlatıldı ve lamel ile kapatıldı. Lamel kenarları Fixogum ile sızdırmaz şekilde kapatıldı. Bu aşamadan sonra lamlar, cihazın dehidrasyon ve hibridizasyon programında, ilk 10 dakika 75°C, ardından 37°C olacak şekilde çalıştırıldı ve en az 16 saat bir gece bekletildi.

Ertesi gün, lamlar cihazdan çıkarılarak 40°C'ye ayarlanmış benmaride üç ayrı şaleye hazırlanmış wash buffer A solüsyonlarında sırasıyla önce 1-3 dakika, sonra 5 dakika ve ardından tekrar 5 dakika süreyle yıkandı. Devamında ise %70, %90 ve %100 etanol solüsyonlarında birer dakika bekletilip havada kurutuldu. Kuruyan lamların üzerine 25 µL DAPI solüsyonu damlatıldı ve lamelle kapatıldı. Işık geçirmeyen kaplar içinde saklanarak +4°C'de muhafaza edildi. Boyanan lamlar, floresan mikroskop altında değerlendirmeye hazır hale getirildi.

Seçilen gruplara ait örnekler üzerinde FISH yöntemi uygulanmış, sonuçlar sistematik olarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, olguların moleküler alt tipleri belirlenmiş ve bu sınıflandırma ile demografik (yaş, cinsiyet vb.) ve histopatolojik özellikler (tümör tipi, derecesi, reseptör durumu vb.) arasındaki ilişkiler karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Son olarak, bu değişkenler arasındaki olası ilişkileri ortaya koymak amacıyla istatistiksel analizler gerçekleştirilmiştir.

3.3 İstatistiksel Analizler

Bu tez çalışması kapsamında meme kanseri hastalarına ait verilerin istatistiksel değerlendirmesi yapılmıştır. Tüm verilerin istatistiksel değerlendirmeleri, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Öncelikle, demografik, klinik ve histopatolojik özellikler tanımlayıcı istatistik yöntemleriyle özetlenmiş; veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD), medyan (minimum-maksimum), frekans ve yüzde (%) değerleri ile sunulmuştur. Bunun yanı sıra, ER, PR, HER2, Ki-67 ve diğer moleküler belirteçler ile hastaların yaş, menopoz durumu, tümör tipi, histolojik derece ve diğer klinik parametreleri arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. Bu analizler sırasında, $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık ölçütü olarak kabul edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, moleküler ve klinik verilerin birbirleriyle olan ilişkilerini ortaya koyarak, hastalığın özelliklerinin daha doğru yorumlanmasına ve tedavi stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlamaktadır.

4. ÇALIŞMA BULGULARI

Bu çalışma kapsamında değerlendirilen toplam 613 hastanın demografik ve sosyal özellikleri incelendiğinde, yaş dağılımının iki gruba yakın oranlarda seyrettiği görülmektedir. Hastaların 306'sı (%52,0) 60 yaş ve altında yer alırken, 282'si (%48,0) 60 yaş üzerindedir. Bu dağılım, çalışma grubunun hem premenopozal hem de postmenopozal dönemi kapsayan çeşitli yaş aralıklarını temsil ettiğini ortaya koymaktadır. Hasta popülasyonunun 604'ü (%98,5) kadın ve 9'u (%1,5) erkek hastalardan oluşmakta olup, çalışmanın büyük ölçüde kadın hasta grubunu yansıttığı görülmektedir.

Eğitim düzeyi değerlendirildiğinde, hastaların 12'sinin (%11,3) okur-yazar olmadığı, 27'sinin (%25,5) ilköğretim, 34'ünün (%32,1) lise ve 33'ünün (%31,1) üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Bu dağılım, incelenen gruptaki bireylerin çoğunluğunun orta ve yüksek eğitim seviyesinde olduğunu ortaya koymaktadır.

Sigara kullanım durumu incelendiğinde, hastaların 280'inin (%68,0) hiç sigara kullanmadığı, 84'ünün (%20,4) aktif sigara içicisi ve 48'inin (%11,6) eski sigara içicisi olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, sigara kullanmayan hastaların çoğunlukta olduğunu, ancak sigara kullanan veya geçmişte kullanmış olan hastaların da belirgin bir temsil payı olduğu tespit edilmiştir.

Vücut kitle indeksi dağılımı değerlendirildiğinde, olguların yalnızca 5'inin (%1,3) zayıf ve 80'inin (%20,1) normal kilolu olduğu, buna karşılık 128 hastanın (%32,2) fazla kilolu ve 185 hastanın (%46,4) obez kategorisinde yer aldığı görülmektedir. Bu dağılım, çalışma grubunda fazla kilolu ve obez hastaların belirgin bir ağırlıkta olduğunu ve normal vücut kitle indeksine sahip bireylerin daha sınırlı bir grubu oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

Menopoz durumu açısından değerlendirildiğinde, hastaların 120'si (%23,3) premenopozal, 5'i (%1,0) perimenopozal ve 390'ı (%75,7) postmenopozal olarak sınıflandırılmıştır. Bu sonuçlar, hasta grubunun büyük ölçüde postmenopozal dönemdeki bireylerden oluştuğunu göstermektedir.

Tüm hasta grubunda medyan yaş 60 (25-98) yaş, medyan vücut kitle indeksi 29 (17-58) kg/m², medyan menarş yaşı 13 (11-18) yaş, medyan doğum sayısı 2 (0-9), medyan ilk doğum yaşı 24 (16-42) yaş ve medyan menopoz yaşı 50 (35-63) yaş olarak hesaplanmıştır. Hastaların demografik ve sosyal özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Demografik ve Sosyal Özellikler

	n	%
Yaş		
≤ 60	306	52,0
> 60	282	48,0
Cinsiyet		
Kadın	604	98,5
Erkek	9	1,5
Eğitim Düzeyi		
Okur-yazar değil	12	11,3
İlköğretim	27	25,5
Lise	34	32,1
Üniversite	33	31,1
Sigara Kullanım Durumu		
Hiç Sigara Kullanmamış	280	68,0
Aktif Sigara İçicisi	84	20,4
Eski Sigara İçicisi	48	11,6
VKİ (kg/m²)		
Zayıf (<18,5)	5	1,3
İdeal Kilolu (18,5-24,9)	80	20,1
Fazla Kilolu (25-29,9)	128	32,2
Obez (≥ 30)	185	46,4
Menopoz Durumu		
Premenopozal	120	23,3
Perimenopozal	5	1,0
Postmenopozal	390	75,7
Yaş	60 (25-98) yaş 29 (17-58) kg/m ² 13 (11-18) yaş 2 (0-9) doğum 24 (16-42) yaş 50 (35-63) yaş	
VKİ*		
Menarş Yaşı		
Doğum Sayısı		
İlk Doğum Yaşı		
Menopoz Yaşı		

*VKİ: Beden Kütle İndeksi

Hastaların tanısal özellikleri ve tanıya yaklaşım yöntemleri değerlendirildiğinde, çalışma grubunun genel olarak iyi performans durumuna sahip olduğu görülmektedir.

ECOG performans durumu incelendiğinde, hastaların 314'ünde (%91,8) PS 0 olduğu, 15'inde (%4,4) PS 1 ve 13'ünde (%3,8) PS 2-4 performans düzeylerinin bulunduğu saptanmıştır. Bu dağılım, olguların büyük çoğunluğunun tanı anında günlük aktivitelerini sürdürebilecek düzeyde iyi bir performans durumuna sahip olduğunu göstermektedir.

Tanının konulma yöntemi açısından değerlendirildiğinde, hastaların 232'sinin (%83,8) semptom varlığı nedeniyle, 45'inin (%16,2) ise tarama programları aracılığıyla tanı aldığı belirlenmiştir. Bu bulgu, tanının çoğunlukla klinik yakınmalar sonrası konulduğunu, ancak tarama programlarının da azımsanmayacak bir hasta grubunun saptanmasında rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Başvuru şikâyetleri incelendiğinde, hastaların 311'inde (%72,3) memede kitle saptanmış olup, bu şikâyetin en sık başvuru nedeni olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra, 21 hastada (%4,9) herhangi bir şikâyet bulunmadığı, 26 hastada (%6,0) meme başı çekilmesi, 8 hastada (%1,9) kanlı meme başı akıntısı, 28 hastada (%6,5) ağrı ve 36 hastada (%8,4) diğer şikâyetlerin izlendiği belirlenmiştir. Bu dağılım, memede kitlenin en baskın klinik bulgu olduğunu, diğer semptomların ise daha düşük oranlarda görüldüğünü göstermektedir.

Tümör lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde, lezyonların 241'inin (%45,3) sol memede, 255'inin (%47,9) sağ memede ve 36'sının (%6,8) bilateral yerleşimli olduğu görülmektedir. Her iki meme tutulum oranlarının birbirine oldukça yakın olduğu, bilateral tutulumun ise daha az sayıda hastayı içeren bir grubu temsil ettiği görülmektedir.

Tanısal süreçte meme manyetik rezonans görüntüleme 225 hastada (%36,7) uygulanmış, 388 hastada (%63,3) ise uygulanmamıştır. Tanısal amaçlı aksiller biyopsi, şüpheli lezyon saptanan olguların büyük bölümünde gerçekleştirilmiş olup, 170 hastada (%76,9) uygulanmış, 51 hastada (%23,1) uygulanmamıştır. Biyopsi sonuçlanma süresinin medyan değeri 13 (2-36) gün olarak hesaplanmıştır. Hastaların tanısal özellikleri ve tanıya yaklaşım yöntemleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

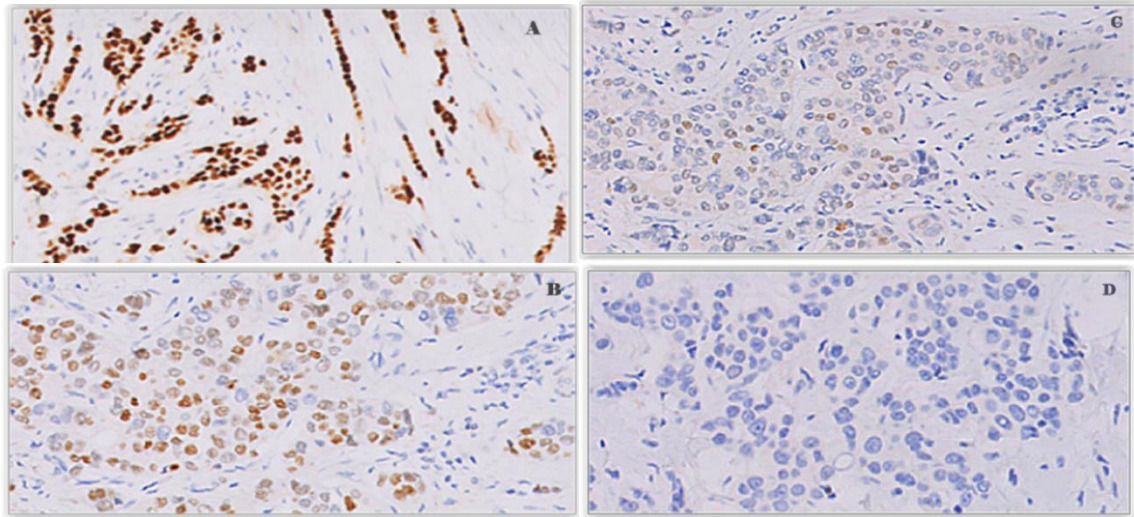
Tablo 5: Tanısal Özellikler ve Tanıya Yaklaşım Yöntemleri

	n	%
ECOG PS		
PS 0	314	91,8
PS 1	15	4,4
PS 2-4	13	3,8
Tanının Konulma Yöntemi		
Semptom varlığı	232	83,8
Tarama programı	45	16,2
Başvuru Şikayetleri		
Şikâyet yok	21	4,9
Memede kitle	311	72,3
Meme başı çekilmesi	26	6,0
Kanlı meme başı çekilmesi	8	1,9
Ağrı	28	6,5
Diğer	36	8,4
Tümör Lokasyonu		
Sol meme	241	45,3
Sağ meme	255	47,9
Bilateral	36	6,8
Meme MRG		
Yapıldı	225	36,7
Yapılmadı	388	63,3
Tanısal aksiller biyopsi*		
Yapıldı	170	76,9
Yapılmadı	51	23,1
Biyopsi sonuçlanma süresi (medyan, min-maks gün)	13 (2-36) gün	

* Şüpheli lezyonlar için uygulandı.

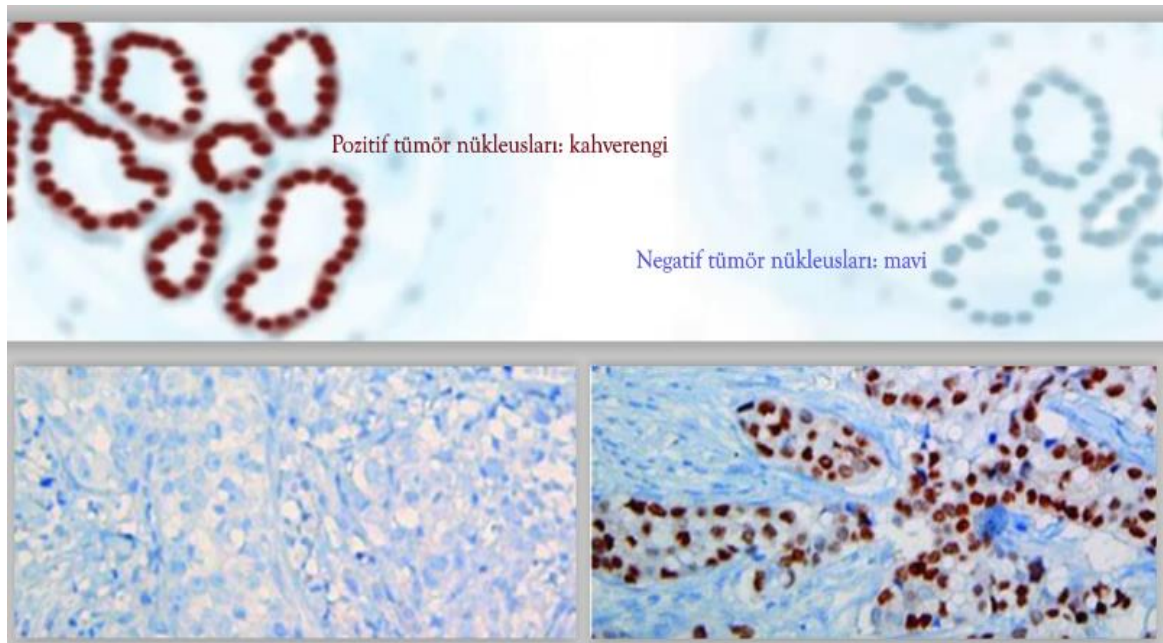
Histopatolojik inceleme sonuçları değerlendirildiğinde, olguların 362'sinde (%59,1) invaziv meme karsinomu saptanmış olup, bu tanının çalışma grubunda baskın histopatolojik tip olduğu görülmektedir. Bunu 159 hastada (%25,9) invaziv duktal karsinom ve 52 hastada (%8,5) invaziv lobüler karsinom izlerken, 40 hastada (%6,5) diğer histopatolojik tipler belirlenmiştir. Bu dağılım, invaziv meme karsinomunun çalışma grubunda en sık karşılaşılan patolojik tanı olduğunu ortaya koymaktadır.

Meme kanseri tanısı alan ve çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen tümör örneklerinde biyobelirteçlerin değerlendirilmesi, tedavi seçiminin yönlendirilmesi ve hastalığın prognozunun öngörülmesi açısından temel bir basamak oluşturmaktadır. Bu çalışma kapsamında, seçilen olgulara ait tümör dokuları üzerinde ER, PR, HER2/c-erbB2 ve Ki-67 proliferasyon düzeyi İHK yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. ER ve PR değerlendirmesinde, tümör hücrelerinin %1 veya daha fazlasında nükleer boyanma varlığı pozitiflik kriteri olarak kabul edilmiş; boyanma yüzdesi ve şiddeti dikkate alınarak Allred veya H skoru gibi yarı kantitatif sistemlerden yararlanılmıştır. HER2 durumu öncelikle immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilmiş ve membran boyanmasının yaygınlığı ve şiddetine ölçütlerine göre 0'dan 3+'a kadar sınıflandırma yapılmıştır. HER2 İHK sonucu 3+ olarak raporlanan olgular pozitif kabul edilirken, şüpheli (2+) olarak değerlendirilen olgularda HER2 gen amplifikasyonunun belirlenmesi amacıyla in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi uygulanmıştır. FISH analizinde HER2 gen kopya sayısı ve/veya HER2/CEP17 oranı esas alınmış ve sonuçlar ASCO/CAP rehberleri doğrultusunda raporlanmıştır. ER, PR, HER2 ve Ki-67'ye ait immünohistokimyasal örnekler Şekil 8-9 ve Şekil 10'da sunulmuş olup, HER2 açısından şüpheli bulunan olgulara ait FISH sonuçlarından bir örnek Şekil 11'de gösterilmiştir. Ki-67 proliferasyon indeksi, tümör hücrelerindeki proliferatif aktiviteyi yansıtmakla birlikte, skorelama ve eşik değerler konusunda standartlaşma bulunmaması nedeniyle destekleyici bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir.

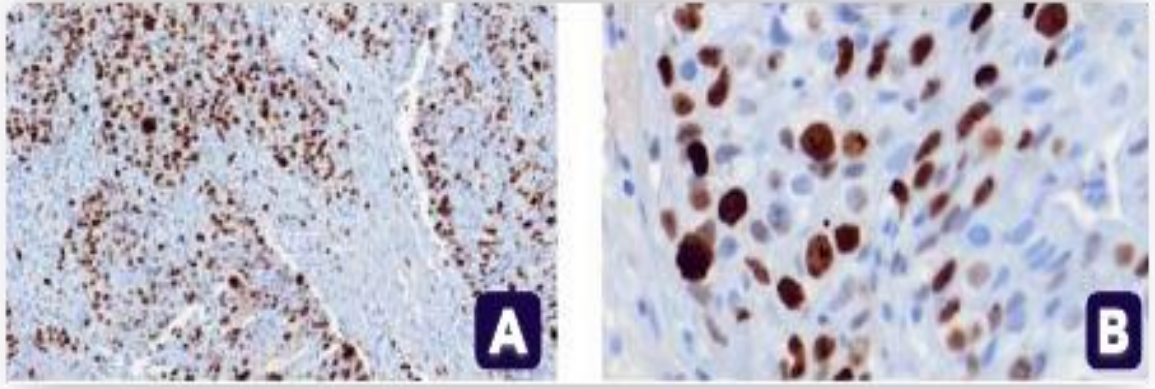


Şekil 8: İnvaziv meme kanserinde östrojen reseptörü (ER) ekspresyon düzeylerinin immünohistokimyasal görünümü. (A) Tümör hücrelerinin %90-100'ünde güçlü ve homojen nükleer boyanma izlenen, yüksek ER ekspresyonuna sahip bir olgu.

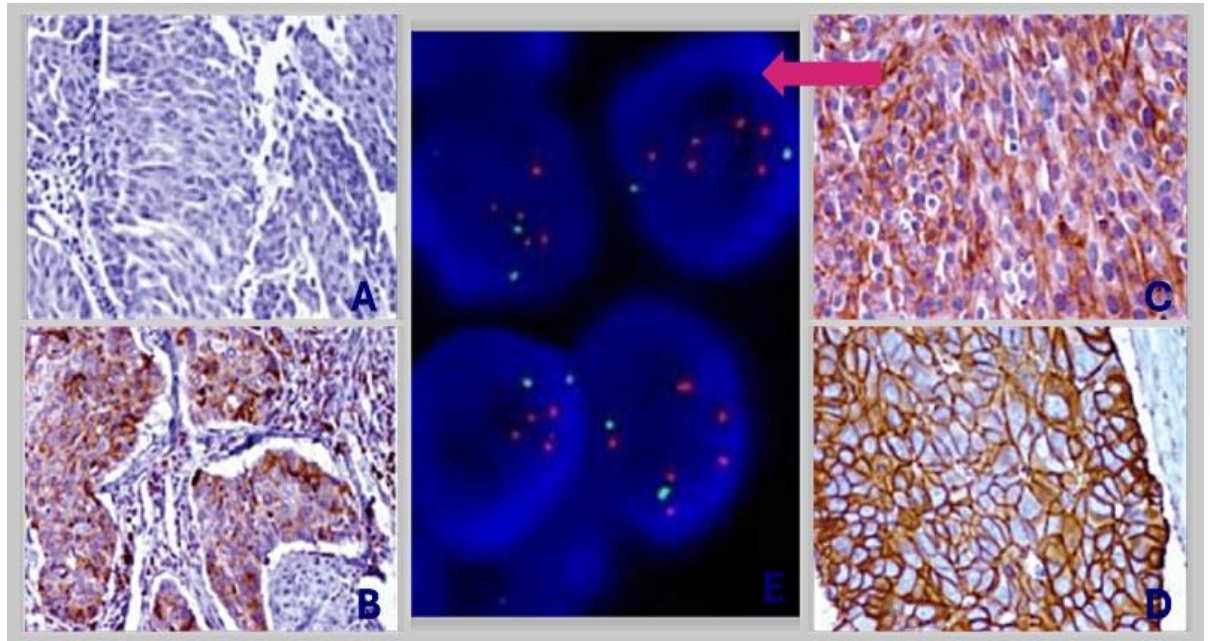
(B) Tümör hücrelerinin yaklaşık %70-80'inde izlenen, zayıf-orta şiddette ancak büyük ölçüde homojen nükleer boyanma gösteren bir olgu. (C) Tümör hücrelerinin %1-10'unda zayıf şiddette nükleer boyanma saptanan ve düşük ER pozitifliği olarak sınıflandırılan bir olgu. (D) Tümör hücrelerinde nükleer boyanma izlenmeyen (%0), ER negatif invaziv karsinom örneği. İnvaziv karsinom örneklerinde tümör hücrelerinin %1'inden daha azında nükleer boyanma saptanan olgular ER negatiftir. Ki-67 proliferasyon düzeyi, tümör hücrelerinin sahip olduğu proliferatif aktiviteyi yansıtmakla birlikte, skorum ve eşik değerler konusunda standartlaşma bulunmaması nedeniyle destekleyici bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 9: Meme kanseri dokularında progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu. Meme kanseri dokularına ait immünohistokimyasal kesitlerde progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu gösterilmektedir. Tümör hücrelerinde izlenen nükleer boyanma PR pozitifliğini ifade etmektedir.



Şekil 10: Meme kanseri dokusunda Ki-67 immünohistokimyasal boyanma örnekleri. (A) Düşük büyütmede Ki-67 pozitif nükleer boyanmanın tümör alanındaki genel dağılımı. (B) Yüksek büyütmede Ki-67 pozitif tümör hücrelerinde belirgin nükleer boyanma.



Şekil 11: İnvaziv meme kanserinde HER2 protein ekspresyonunun İHK değerlendirilmesi ve FISH yöntemi aracılığıyla gen amplifikasyonunun belirlenmesi (a) HER2 skoru 0, (b) HER2 skoru 1+, (c) HER2 skoru 2+, (d) HER2 skoru 3+. (e) FISH yöntemiyle HER2 geninin çoğalma durumu; kırmızı sinyaller HER2 gen kopyalarını, yeşil sinyaller kromozom 17 için kullanılan sayım probu (CEP17) kopyalarını temsil etmektedir.

Elde edilen tüm immünohistokimyasal ve moleküler analiz sonuçları doğrultusunda hastaların moleküler alt grupları belirlenmiş ve sınıflandırılmıştır. Tüm biyobelirteç sonuçlarının raporlanmasında uygun doku fiksasyonu, teknik kalite kontrol süreçleri ve invaziv tümör alanının doğru değerlendirilmesine özen gösterilmiştir. Hormon reseptör durumu incelendiğinde, hastaların 440'ında (%85,9) östrojen reseptör pozitifliği, 72'sinde (%14,1) ise östrojen reseptör negatifliği saptanmıştır. ER ekspresyon yüzdesi değerlendirildiğinde, olguların 393'ünde (%79,4) ER düzeyinin %40'ın üzerinde olduğu görülürken, 21 hastada (%4,2) %11-40, 9 hastada (%1,8) %1-10 aralığında ekspresyon izlenmiş ve 72 hastada (%14,5) ER negatifliği saptanmıştır. Bu bulgular, ER pozitifliğinin çoğunlukla yüksek ekspresyon düzeyleriyle birlikte seyrettiğini göstermektedir. Progesteron reseptör durumu açısından değerlendirildiğinde, 374 hastada (%74,1) PR pozitifliği, 131 hastada (%25,9) ise PR negatifliği belirlenmiştir. c-erbB2 (HER2) durumu incelendiğinde, olguların 299'unda (%59,8) HER2 negatifliği izlenirken, 76 hastada (%15,2) 3+ veya FISH pozitifliği saptanmıştır. Bunun yanında, 68 hastada (%13,6) 2+ (FISH negatif) ve 57 hastada (%11,4) 1+ HER2 ekspresyonu görülmüştür. Bu dağılım, HER2 negatif olguların çoğunlukta olduğunu, ancak farklı düzeylerde HER2 ekspresyonu gösteren hasta gruplarının da mevcut olduğunu ortaya koymaktadır.

Histolojik derece dağılımı değerlendirildiğinde, olguların 72'si (%14,9) derece 1, 270'i (%55,9) derece 2 ve 141'i (%29,2) derece 3 olarak sınıflandırılmıştır. Elde edilen bulgular, orta dereceli tümörlerin çalışma grubunda en yaygın histolojik sınıf olduğunu ortaya koymaktadır. Ki-67 proliferasyon düzeyi incelendiğinde, 225 hastada (%49,0) Ki-67 değerinin %20'nin üzerinde, 234 hastada (%51,0) ise %20 ve altında olduğu saptanmıştır; bu durum, proliferasyon açısından heterojen bir hasta grubuna işaret etmektedir. Germline mutasyon testi 88 hastada (%16,9) uygulanmış olup, test yapılan olgular arasında 13'ünde (%14,7) BRCA1, 7'sinde (%7,9) BRCA2 ve 9'unda (%10,3) diğer gen mutasyonları belirlenmiştir. Moleküler alt tipler değerlendirildiğinde, hastaların 206'sı (%41,9) Luminal A, 138'i (%28,0) Luminal B, 76'sı (%15,4) HER2 pozitif ve 72'si (%14,6) üçlü negatif alt tipte yer almaktadır. Bu dağılım, Luminal A alt tipinin çalışma grubunda en sık gözlemlenen moleküler alt grup olduğunu göstermektedir. Çalışmadaki hastaların dokuya ilişkin histopatolojik bulguları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Histopatolojik Özellikler

	n	%
Patoloji Tanısı		
İnvaziv karsinom	362	59,1
Duktal invaziv karsinom	159	25,9
Lobüler invaziv karsinom	52	8,5
Diğer	40	6,5
Östrojen Reseptör Durumu		
Pozitif	440	85,9
Negatif	72	14,1
Östrojen Reseptör Yüzdesi		
ER >40%	393	79,4
ER 11-40 %	21	4,2
ER 1-10 %	9	1,8
ER (-)	72	14,5
Progesteron Reseptör Durumu		
Pozitif	374	74,1
Negatif	131	25,9
CerbB2		
3+ veya FISH (+)	76	15,2
2+ (FISH (-))	68	13,6
1+	57	11,4
Negatif	299	59,8
Histolojik Derece (Grade)		
Gr1	72	14,9
Gr2	270	55,9
G3	141	29,2
Ki-67 Proliferasyon Düzeyi		
Ki-67 > 20	225	49,0
Ki-67 ≤ 20	234	51,0
Germline Mutasyon Testi		
Performed	88	16,9
Not Performed	432	83,1
Mutasyon Alt Grupları		
BRCA 1	13	14,7
BRCA 2	7	7,9
Diğer	9	10,3
Moleküler Alt Grupları		
Luminal A	206	41,9
Luminal B	138	28,0
Her2 (+)	76	15,4
Üçlü Negatif	72	14,6

Metastatik hastalığı bulunan olguların demografik ve histopatolojik özellikleri değerlendirildiğinde, toplam 122 hastanın analiz edildiği görülmektedir. Yaş dağılımı incelendiğinde, hastaların 57'sinin (%46,7) 60 yaş ve altında, 65'inin (%53,3) ise 60 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu dağılım, metastatik hastalık grubunda ileri yaş hastaların hafif baskın olduğunu göstermektedir. Metastatik hasta grubunda medyan yaş 61 (31-95) yıl olarak hesaplanmıştır.

Cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde, olguların büyük çoğunluğunun kadınlardan oluştuğu görülmektedir; 124 hasta (%96,1) kadın, 5 hasta (%3,9) erkektir. Menopoz durumu incelendiğinde, hastaların 27'sinin (%24,3) premenopozal, 84'ünün (%75,7) postmenopozal olduğu belirlenmiş olup, metastatik hastalık grubunun ağırlıklı olarak postmenopozal dönemdeki hastalardan oluştuğu izlenmektedir.

Histopatolojik alt tipler değerlendirildiğinde, en sık patolojinin 78 hastada (%63,9) saptanan invaziv lobüler karsinom olduğu görülmektedir. Bunu 25 hastada (%20,5) invaziv duktal karsinom, 9 hastada (%7,4) invaziv meme karsinomu ve 10 hastada (%8,2) diğer histopatolojik tipler izlemektedir. Bu dağılım, metastatik hasta grubunda invaziv lobüler karsinomun belirgin bir yer tuttuğunu göstermektedir.

Hormon reseptör durumları incelendiğinde, östrojen reseptörü 109 hastada (%88,6) pozitif, 14 hastada (%11,4) negatif olarak saptanmıştır. Buna karşılık progesteron reseptör durumu değerlendirildiğinde, 36 hastada (%29,5) pozitiflik, 86 hastada (%70,5) ise negatiflik izlenmiştir. Bu bulgular, metastatik hasta grubunda östrojen reseptör pozitifliğinin yüksek oranda bulunmasına karşın progesteron reseptör negatifliğinin daha baskın olduğunu ortaya koymaktadır.

Tümör histolojik derecesi açısından değerlendirildiğinde, olguların 7'si (%6,7) derece 1, 62'si (%59,0) derece 2 ve 36'sı (%34,3) derece 3 olarak sınıflandırılmıştır. Bu dağılım, metastatik hastalık grubunda orta ve yüksek dereceli tümörlerin çoğunlukta olduğunu göstermektedir.

Metastatik hastalığın zamanlaması incelendiğinde, 36 hastada (%30,5) erken evre hastalık sonrası metastaz geliştiği, 82 hastada (%69,5) ise tanı anında de novo metastatik hastalık bulunduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, metastatik olguların büyük bölümünün tanı anında metastatik evrede saptandığını göstermektedir.

Metastatik hasta grubunda medyan VKİ 29 (17-47) kg/m² olarak hesaplanmıştır. Metastatik hastalığı bulunan vakaların demografik ve histopatolojik bulguları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo7: Metastatik hastalığı bulunan olguların demografik ve histopatolojik özellikleri

	n	%
Yaş		
≤ 60	57	46,7
>60	65	53,3
Cinsiyet		
Kadın	124	96,1
Erkek	5	3,9
Menopoz Durumu		
Premenopozal	27	24,3
Postmenopozal	84	75,7
Patoloji Tanısı		
İnvaziv karsinom	9	7,4
Duktal invaziv karsinom	25	20,5
Lobüler invaziv karsinom	78	63,9
Diğer	10	8,2
Östrojen Reseptör (ER) Durumu		
Positive	109	88,6
Negative	14	11,4
Progesteron Reseptör (PR) Durumu		
Positive	36	29,5
Negative	86	70,5
Histolojik Derece		
Gr1	7	6,7
Gr2	62	59,0
G3	36	34,3
Metastatik Hastalığın Tanı Zamanlaması		
Erken evre hastalık sonrası metastaz	36	30,5
Tanı anında var olan metastaz (de novo)	82	69,5
Yaş (medyan)	61 (31-95)	
VKİ (medyan)	29 17-47)	

Bu tez çalışmasında, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde izlenen 613 bireyden elde edilen meme kanseri verilerinin demografik, klinik, histopatolojik ve moleküler özellikleri ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Bulgular, hasta grubunun geniş bir yaş aralığını kapsadığını, büyük oranda postmenopozal ve fazla kilolu/obez bireylerden oluştuğunu göstermektedir. Histopatolojik ve moleküler incelemeler sonucunda, hormon reseptör pozitifliğinin ve Luminal A alt tipinin baskın olduğu, buna karşılık proliferasyon indeksleri, HER2 durumu ve histolojik derece açısından heterojen bir dağılım bulunduğu izlenmiştir. Metastatik hasta alt grubunun ayrı olarak değerlendirilmesi, bu grupta demografik ve tümör biyolojisi açısından belirgin farklılıkların bulunduğunu ortaya koymuştur. Çalışma kapsamında elde edilen tüm demografik, klinik ve patolojik bulgular ilgili tablolar eşliğinde sunulmuştur.

5. TARTIŞMA ve ÇALIŞMANIN SONUÇLARI

Söz konusu bu araştırmada meme kanseri teşhisi almış 613 olgunun demografik, klinik, histopatolojik ve moleküler özellikleri kapsamlı olarak değerlendirilmiş; elde edilen bulgular literatürde bildirilen verilerle karşılaştırılarak moleküler onkoloji perspektifinden yorumlanmıştır. Çalışma grubunun geniş bir yaş aralığını kapsamaması ve hasta sayısının yüksek olması, elde edilen sonuçların klinik pratik açısından temsil gücünü artırmaktadır. Çalışmamızda hastaların yaklaşık yarısının 60 yaş ve altında olması, meme kanserinin yalnızca ileri yaş hastalığı olmadığını ve premenopozal dönemi de içeren heterojen bir popülasyonda ortaya çıktığını göstermektedir. Literatürde meme kanseri insidansının yaşla birlikte arttığı bildirilmekle birlikte, son yıllarda daha genç yaş gruplarında da artış izlendiği vurgulanmakta olup, bulgularımız bu eğilimle uyumludur (104,105). Çalışmamızda elde edilen yaş dağılımı, bu eğilimle uyumlu olup, erken yaşta tanı alan hastalarda moleküler biyolojinin daha ayrıntılı değerlendirilmesinin önemini desteklemektedir.

Hasta grubunun büyük çoğunluğunun kadınlardan oluşması beklenen bir bulgu olmakla birlikte, erkek meme kanserinin düşük oranda da olsa mevcut olması, bu hastalığın yalnızca kadınlara özgü olmadığı gerçeğini göstermektedir. Eğitim düzeyi, menopoz durumu ve BKİ gibi demografik ve yaşam tarzı ile ilişkili parametrelerin birlikte değerlendirilmesi, meme kanserinin çok faktörlü ve kompleks doğasını ortaya koymaktadır. Çalışmamızda postmenopozal hastaların (%75,7) ve fazla kilolu/obez bireylerin (%78,6) yüksek oranda bulunması dikkat çekicidir. Özellikle hasta grubunda fazla kilolu ve obez bireylerin yüksek oranda bulunması, obezitenin meme kanseri riski ve tümör biyolojisi üzerindeki etkisini göstermektedir. Postmenopozal dönemde artan yağ dokusuna bağlı periferik östrojen üretiminin, hormon reseptör pozitif meme kanserlerinin gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızda postmenopozal hastaların baskın olması, bu biyolojik mekanizmayı destekler niteliktedir ve klinik pratiğe yansıyan endokrin tedavi gereksinimini açıklamaktadır.

Histolojik derece, tümörün biyolojik davranışı ve prognozu açısından temel belirleyicilerden biridir. Çalışmamızda orta dereceli tümörlerin ağırlıkta olması, hasta grubunun biyolojik olarak heterojen ancak klinik olarak farklı tedavi yaklaşımlarıyla yönetilebilir bir yapıya sahip olduğunu düşündürmektedir. Doku histolojisi derecesi ile Ki-67 ekspresyon düzeyi arasındaki korelasyon, tümör agresif özelliklerini belirlemede klinik olarak değerli bir gösterge olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tez çalışmasında Ki-67'nin hastaların yaklaşık yarısında %20'nin üzerinde saptanması, tümör biyolojisinin

heterojenliğini ve moleküler alt tipler arasında biyolojik davranış farklılıklarının belirgin olduğunu ortaya koymaktadır.

Moleküler biyobelirteçlerin değerlendirilmesi, bu tez çalışmasının temel odak noktasını oluşturmaktadır. ER ve PR pozitifliğinin yüksek oranlarda saptanması (%85,9 ve 74,1), literatürde bildirilen hormon reseptör pozitif meme kanseri dağılımı ile uyumludur. Bu bulgu, endokrin tedavinin hasta grubunda temel ve vazgeçilmez bir tedavi yaklaşımı olduğunu desteklemektedir (106,107). ER pozitifliğinin çoğunlukla yüksek ekspresyon düzeyleri birlikte seyretmesi, bu hastalarda daha iyi sağkalım beklentisi ile ilişkilendirilmektedir. Buna karşılık, PR negatifliğinin özellikle metastatik hasta grubunda baskın olması, tümör biyolojisinin hastalık sürecinde değişebildiğini ve tek bir biyobelirteç değerlendirmesinin her zaman yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir.

HER2 pozitifliğinin daha sınırlı bir hasta grubunda saptanmasına rağmen, bu alt grubun klinik önemi büyüktür. Slamon ve arkadaşlarının öncü çalışmaları, HER2 pozitif meme kanserinde trastuzumab tedavisinin sağkalımı anlamlı düzeyde artırdığını göstermiştir (106,107). Çalışmamızda HER2 pozitiflik oranının %15,2 olarak bulunması, literatürde bildirilen oranlarla uyumludur. Slamon ve arkadaşlarının öncü çalışmaları, HER2 pozitif meme kanserinde trastuzumab tedavisinin sağkalımı anlamlı düzeyde artırdığını göstermiştir (108,109). Bu sonuçlar, HER2'nin yalnızca prognostik değil, aynı zamanda güçlü bir prediktif biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Tüm bunlara ek olarak, HER2 dışındaki HER ailesi üyeleri olan HER3 ve HER4 reseptörlerinin tümör progresyonu ve tedavi direnci üzerindeki rolleri son yıllarda giderek daha fazla araştırılmaktadır. HER3'e yönelik geliştirilen patritumab deruxtecan gibi ajanlar klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiş olsa da bu tedavilerin henüz rutin klinik uygulamaya girmemiş olması, moleküler onkoloji ile günlük klinik pratik arasındaki boşluğu açıkça göstermektedir (110).

Moleküler alt tiplerin dağılımı incelendiğinde Luminal A alt tipinin baskın olması (%41,9), bu alt tipin genellikle daha iyi prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Luminal B, HER2 pozitif ve üçlü negatif sınıflandırmadaki alt grupların daha düşük oranlarda izlenmesi, hasta grubunun biyolojik açıdan heterojen olduğunu ortaya koymaktadır. Başta üçlü negatif alt grubuna sahip meme kanseri sınırlı hedefe yönelik tedavi seçeneklerine sahip olması, yeni moleküler hedeflerin ve biyobelirteçlerin tanımlanmasına yönelik araştırmaların önemini artırmaktadır.

Metastatik hasta grubunun ayrı olarak değerlendirilmesi, çalışmanın önemli ve özgün yönlerinden biridir. De novo metastatik hastalık oranının yüksek bulunması (%69,5), bazı meme kanseri alt tiplerinin tanı anında agresif

biyolojik davranış sergileyebileceğini düşündürmektedir. Metastatik hastalarda hormon reseptör pozitifliğinin yüksek olmasına karşın PR negatifliğinin baskın olması, tümör biyolojisinin zaman içinde değişebildiğini ve moleküler yeniden değerlendirmelerin klinik karar süreçlerinde önem taşıdığını göstermektedir (111). Bu durum, metastatik hastalıkta tedavi stratejilerinin statik değil, dinamik ve tekrar eden biyobelirteç analizleri ile şekillendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Günümüzde moleküler onkoloji alanında çoklu gen ekspresyon panelleri (Oncotype DX, Mammaprint, BluePrint), BRCA1/2 ve diğer DNA hasar onarım genlerini içeren genetik testler ile NGS tabanlı geniş genomik analizler geliştirilmiştir. Bu testler, hastalık biyolojisini daha ayrıntılı ortaya koyabilmekle birlikte, yüksek maliyetleri, sınırlı erişilebilirlikleri ve her hasta grubunda doğrudan klinik karar değişikliğine yol açmaması nedeniyle rutin klinik uygulamada geniş çapta kullanılmamaktadır. Dolayısıyla, immünohistokimyasal temelli moleküler sınıflama, halen klinik pratikte en ulaşılabilir ve maliyet etkin yaklaşım olma özelliğini korumaktadır. Çalışmamız, rutinde uygulanabilen bu yöntemlerle toplanan bulguların, klinik ve histopatolojik göstergelerle entegre edildiğinde güçlü ve anlamlı bir klinik bilgi oluşturabildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu tez çalışması meme kanserinin yalnızca histopatolojik bir hastalık değil, moleküler düzeyde belirgin biyolojik heterojenite gösteren ve bu heterojenitenin klinik seyir, tedavi yanıtı ve sağkalım üzerinde doğrudan etkili olduğu kompleks bir hastalık olduğunu gözler önüne sermektedir. Tez çalışmamızda meme kanseri teşhisi alan 613 hastaya ait demografik, klinik, histopatolojik ve moleküler verilerin birlikte ve bütüncül biçimde değerlendirilmesi, moleküler onkolojinin klinik pratikle entegrasyonunun önemini güçlü biçimde vurgulamaktadır. Elde edilen bulgular, moleküler alt tiplerin yalnızca teorik bir sınıflama aracı olmadığını; gerçek yaşam koşullarında tedavi kararlarının şekillendirilmesinde ve hastalık seyrinin öngörülmesinde belirleyici bir rol oynadığını göstermiştir.

Çalışmamızda hormon reseptör pozitifliğinin ve Luminal A alt tipinin baskın olması, hasta grubumuzun önemli bir kısmında daha iyi prognozla ilişkili biyolojik özelliklerin ön planda olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte histolojik derece, Ki-67 proliferasyon indeksi ve HER2 durumu gibi parametrelerde izlenen değişkenlik, meme kanserinin homojen bir hastalık olarak sınıflandırılmayacağını ve her hastanın biyolojik olarak ayrı değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Özellikle Ki-67'nin yüksek olduğu hasta grubunda daha agresif tümör biyolojisinin izlenmesi, proliferasyon belirteçlerinin klinik karar süreçlerindeki önemini

desteklemektedir. HER2 pozitif hasta oranının literatürle uyumlu bulunması ve bu alt grubun klinik açıdan ayrı değerlendirilmesi gerekliliği, hedefe yönelik tedavilerin sağkalım üzerine olan katkısını tekrar odak noktası haline getirmektedir.

Söz konusu tez çalışmasının özgün yönlerinden biri, moleküler onkolojinin klinikteki karşılığını ileri teknoloji testlerden bağımsız olarak, rutinde uygulanabilen immünohistokimyasal biyobelirteçler üzerinden ortaya koymasındır. Günümüzde NGS tabanlı genomik analizler, çoklu gen ekspresyon panelleri ve geniş moleküler taramalar bilimsel açıdan önemli bilgiler sunmakla birlikte, yüksek maliyet, sınırlı erişilebilirlik ve sağlık sistemlerine getirdiği ekonomik yük nedeniyle rutin klinik uygulamada yaygın olarak kullanılamamaktadır. Çalışmamız, bu koşullar altında dahi doğru seçilmiş ve doğru yorumlanmış moleküler biyobelirteçlerin, klinik pratiğe anlamlı ve uygulanabilir katkılar sağlayabildiğini göstermektedir.

Metastatik hastalarda izlenen biyobelirteç değişiklikleri, tümör biyolojisinin zaman içerisinde evrim geçirebildiğini ortaya koymakta ve moleküler yeniden değerlendirmenin klinik yönetimdeki önemini vurgulamaktadır. Bu durum, moleküler onkolojinin durağan değil, sürekli değişim gösteren bir alan olduğunu ve tedavi stratejilerinin de bu dinamizme uyum sağlaması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca HER3 ve HER4 gibi yeni moleküler hedeflere yönelik geliştirilen ajanların henüz rutin pratiğe girmemiş olması, moleküler onkoloji ile klinik uygulama arasındaki boşluğu açıkça ortaya koymaktadır.

Bu tez çalışması, meme kanserinde moleküler biyobelirteçlerin yalnızca tanımlayıcı parametreler olmadığını; klinik yönetimin yönlendirilmesi, tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesi ve sağkalımın öngörülmesinde merkezi ve kritik bir rol oynadığını net bir şekilde göstermektedir. Moleküler onkoloji ile klinik onkolojinin entegrasyonunun, hasta bazlı karar verme süreçlerinin temelini oluşturduğu ve klasik histopatolojik değerlendirmelerin tek başına yeterli olmadığını gösteren bu bulgular, güncel klinik pratiğin bilimsel altyapısını güçlendirmektedir. İmmünohistokimyasal temelli moleküler sınıflamanın, erişilebilirliği ve maliyet etkinliği sayesinde mevcut sağlık sistemleri içerisinde halen en uygulanabilir yaklaşım olduğu; buna karşın ileri moleküler teknolojilerin seçilmiş hasta gruplarında tamamlayıcı bir değer sunduğu bu çalışma ile net biçimde ortaya konulmuştur.

Bu tezde elde edilen sonuçlar, gelecekte özellikle biyolojik olarak agresif seyir gösteren, tedaviye dirençli veya klinik gidişi öngörülemeyen hasta alt gruplarında NGS tabanlı genomik profillemeye, BRCA1/2 ve diğer hedeflenebilir gen analizleri gibi ileri moleküler yaklaşımların klinik karar mekanizmalarına dahil edilmesinin önemini öne çıkarmaktadır. Aynı zamanda, moleküler

onkolojideki hızlı teknolojik gelişmelere rağmen bu yöntemlerin rutin pratiğe sınırlı yansımalarının nedenlerini ortaya koyarak, klinik gerçeklik ile moleküler potansiyel arasındaki boşluğu görünür kılmaktadır. Bu yönüyle çalışma, yalnızca mevcut verileri yorumlamakla kalmamakta; meme kanseri yönetiminde geleceğe yönelik, rasyonel ve uygulanabilir moleküler stratejilerin geliştirilmesine bilimsel bir altyapı sunmaktadır.

Bu çalışma, moleküler onkolojinin meme kanseri yönetiminde yalnızca ileri teknolojilere özgü bir alan olmadığını; doğru hasta grubunda, doğru biyobelirteçlerin klinik ve patolojik verilerle entegre edilmesiyle anlamlı ve uygulanabilir sonuçlar üretilebildiğini göstermektedir. Elde edilen veriler, mevcut klinik pratiği desteklerken, gelecekte daha kapsamlı moleküler yaklaşımların hangi hasta gruplarında somut klinik yarar sağlayabileceğine ilişkin yönlendirici bir çerçeve sağlamaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Kartal Günen H, Kaymak A. 20-69 yaş aralığındaki kadınların meme kanseri risk düzeylerinin ve meme kanseri tarama yöntemlerine yönelik sağlık inançlarının belirlenmesi: Büyükçekmece örneği. Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi. 2025;6(1):1-15.
2. İşcan Ayyıldız N, Demir Çam S. Kadınların meme kanseri bilgi düzeylerinin tarama yöntemlerini kullanma durumlarına etkisi. Lokman Hekim Dergisi. 2025;15(2):761-771.
3. Çakır M, Koç EM, Güç ZG, Özkaya Y, et al. Meme kanseri izlem hastalarının birinci basamakta tarama hizmetlerinden yararlanma durumları. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2025;27(1):8-13.
4. Çapanoğlu G, Bakar E. Meme kanseri ve meme kanseri metastazında rol oynayan moleküler prognostik faktörler. Cumhuriyet Üniv. Sağ. Bil. Enst. Derg. 2018;2(3):40-48.
5. Abiltayeva A, Anthony Moore M, Myssayev A, et al. Clinical, histopathological and molecular characteristics of metastatic breast cancer in north-eastern Kazakhstan: a 10 year retrospective study. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(10):4797-4802.
6. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2017;389(10074):1134-115.
7. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast cancer epidemiology, prevention, and screening. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017;151:1-32.
8. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Res. 2017;50(1):33.
9. Parlar S, Kaydul N, Ovayolu N. Meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesinin önemi. 2005;8(1):72-83.
10. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: a review of risk factors and diagnosis. Medicine. 2024;103(3):1-6.
11. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. Int J Biol Sci. 2017;13(11):1387-1397.
12. Rojas K, Stuckey A. Breast cancer epidemiology and risk factors. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2016;59(4):651-672.
13. Telloni SM. Tumor staging and grading: a primer. Methods Mol Biol. 2017;1606:1-17.
14. Utkan NZ, editor; Özçelik MF. Meme kanseri (Internet). Ankara: Türk Cerrahi Derneği; 2018 Apr (cited 2025 Jul 24). 310-311p. Available from: <https://turkcer.org.tr/files/publications/93/92df9b069dd3392e431da026cb3701e7.pdf#page=308>.
15. Memişoğlu E. Meme kanserinde tanı ve klinik evreleme (Internet). Ankara: Akademisyen Yayınevi; 2020 Mar (cited 2025 Jul 24). 157p. Available from:

https://www.researchgate.net/publication/362685688_MEME_KANSERINDE_TANI_VE_KLINIK_EVRELEME/link/62f8d6eb52130a3cd71e405d/download?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19.

16. Tsang JYS, Tse GM. Molecular classification of breast cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(1):27-35.
17. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2):181-185.
18. Viale G. The current state of breast cancer classification. *Annals of Oncology*. 2012;23(10):207-210.
19. Shahidi F, Daud SM, Abas H, Ahmad NA, Marrop N. Breast cancer classification using deep learning approach histopathology image: a comparison study. *IEEE Access*. 2020;8:1-22.
20. do Nascimento, Mormino Otoni. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know?. *Mastology*. 2020;30:1-8.
21. Uçar Çifçi K. Meme kanseri immün alt tiplerinde Paklitaksel'in moleküler mekanizmasının belirlenmesi (Doktora Tezi). İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi;2024.
22. Jones RL, Constantinidou A, Reis-Filho JS. Molecular classification of breast cancer. *Surg Pathol Clin*. 2012;5(3):701-717.
23. Liaguno-Munive M, Vazquez-Lopez MI, Garcia-Lopez P. Solid lipid nanoparticles, an alternative for the treatment of triple-negative breast cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25(19):10712.
24. Ignatiadis M, Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2013;10:494-506.
25. Gao JJ, Swain SM. Luminal A breast cancer and molecular assay: a review. *Oncologist*. 2018;23(5):556-565.
26. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nunez P, Acuna-Aguilar LE, et al. Subtypes of breast cancer. *Breast Cancer [Internet]*. Brisbane (AU): Exon Publication. 2022;3:31-42.
27. Yıldırım M, Erkan N, Postacı H, Çetin DA, Selek E, Genç L, Tekin V. Meme kanseri subgruplarının sıklığı ve sağkalım üzerine etkileri. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2013;17(2):88-97.
28. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1938-1948.
29. Sana M, Malik HJ. Current and emerging breast cancer biomarkers. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2015;11(3):508-513.
30. Tarighati E, Keivan H, Mahani H. A review of prognostic and predictive biomarkers in breast cancer. *Clin Exp Med*. 2023;23:1-16.

31. Ebeling FG, Stieber P, Untch M, et al. Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. *British Journal of Cancer* volume. 2002;86:1217-1222.
32. Duffy MJ, Evoy D, McDermott EW. CA 15-3 uses and imitation as a biomarker for breast cancer. *Clin Chim Acta*. 2010;411(23-24):1869-1874.
33. Fejzic H, Mujagic S, Azabagic S, Burina M. Tumor marker CA 15-3 in breast cancer patients. *Acta Medica Academica*. 2015;44(1):39-46.
34. Mostert B, Sleijfer S, Foekens JA, Gratama JW. Circulating tumor cells (CTCs): detection methods and their clinical relevance in breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2009;35(5):463-474.
35. Dawson SJ, Tsui DWY, Murtaza M, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:1199-1209.
36. Stanford JL, Szklo M, Brinton LA. Estrogen receptors and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*. 1986;8:42-59.
37. Duffy MJ. Estrogen receptors: role in breast cancer. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2006;43(4):325-347.
38. Mohsin SK, Weiss H, Havighurst T, et al. Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: a validation study. *Modern Pathology*. 2004;17:1545-1554.
39. Li Z, Wei H, Li S, Wu P, Mao X. The role of progesterone receptors in breast cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:305-314.
40. Yarden Y. Biology of HER2 and its importance in breast cancer. *Oncology*. 2001;61(2): 1-13.
41. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in breast cancer: a review and update. *Advances In Anatomic Pathology*. 2014;21(2):100-107.
42. Schonk DM, Kuijpers HJ, van Drunen CH, et al. Assignment of the gene(s) involved in the expression of the proliferation-related Ki-67 antigen to human chromosome 10. *Hum Genet*. 1989;83(3):297-299.
43. Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, Miller N, Lowery AJ. Ki-67 as a prognostic biomarker in invasive breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4455.
44. Cuylen S, Blaukopf C, Politi AZ, et al. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes. *Nature*. 2016;535(7611):308-312.
45. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT, Snyderwine E. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(18):1282-1289.
46. Miller I, Min M, Yang C, Tian C, Gookin S, Carter D, Spencer SL. Ki67 is a graded rather than a binary marker of proliferation versus quiescence. *Cell Rep*. 2018;24(5):1105-1112.
47. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and

- 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-1717.
48. Ragab HM, Samy N, Afify M, et al. Assessment of Ki-67 as a potential biomarker in patients with breast cancer. *J Genet Eng Biotechnol*. 2018;16(2):479-484.
 49. Luporsi E, Andre F, Sptratos F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;132(3):895-915.
 50. Fayanju OM, Park KU, Lucci A. Molecular genomic testing for breast cancer: utility for surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2017;25(2):512-519.
 51. Walsh MF, Nathanson KL, Couch FJ, Offit K. Genomic biomarkers for breast cancer risk factor. *Adv Exp Med Biol*. 2016;882:1-32.
 52. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 1990;250(4988):1684-1689.
 53. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Tuhaf Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Mührü S, Tran T, Averill D. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*. 1994;265(5181):2088-2090.
 54. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. 2002;108(2):171-182.
 55. Easton DF. How many more breast cancer predisposition genes are there? *Breast Cancer Res*. 1999;1(1):14-17.
 56. Lord CJ, Ashworth Alan. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017;355(6330):1152-1158.
 57. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Li FP, Fung CY, Fraumeni JF. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(8):606-611.
 58. Harris CC. Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(20):1442-1455.
 59. Ozaki T, Nakagawara A. p53: the attractive tumor suppressor in the cancer research field. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:603925.
 60. Ventura A, Kirsch DG, McLaughlin ME, et al. Restoration of p53 function leads to tumour regression in vivo. *Nature*. 2007;445(7128):661-665.
 61. Pezzolesi MG, Zbuk KM, Waite KA, Eng C. Comparative genomic and functional analyses reveal a novel cis-acting PTEN regulatory element as a highly conserved functional E-box motif deleted in Cowden syndrome. *Hum Mol Genet*. 2007;16(9):1058-1071.
 62. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1128.

63. Dillon LM, Miller TW. Therapeutic targeting of cancers with loss of PTEN function. *Curr Drug Targets*. 2014;15(1):65-79.
64. Takeichi M. Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Annu Rev Biochem*. 1990;59:237-252.
65. Berx G, Staes K, van Hengel J, Molemans F, Mussemakers MJ, van Bokhoven A, van Roy F. Cloning and characterization of the human invasion suppressor gene E-cadherin (CDH1). *Genomics*. 1995;26(2):281-289.
66. Christofori G, Semb H. The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin as a tumour-suppressor gene. *Trends Biochem Sci*. 1999;24(2):73-76.
67. Horne HN, Oh H, Sherman ME, et al. E-cadherin breast tumor expression, risk factors and survival: Pooled analysis of 5,933 cases from 12 studies in the Breast Cancer Association Consortium. *Sci Rep*. 2018;8:6574.
68. Lee AJ, Cunningham AP, Tischkowitz, et al. Incorporating truncating variants in PALB2, CHEK2 and ATM into the BOADICEA breast cancer risk model. *Genet Med*. 2016;18(12):1190-1198.
69. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2243-2257.
70. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, et al. Age- and tumor subtype-specific breast cancer risk estimates for CHEK2*1100delC carriers. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2750-2760.
71. Rahman N, Seal S, Thompson D, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet*. 2007;39(2):165-167.
72. Grogan Fleege NM, Cobain EF. Breast cancer management in 2021: A primer for the obstetrics and gynecology. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2022;82:30-45.
73. Jacobs AT, Castaneda-Cruz DM, Rose MM, Connelly L. Targeted therapy for breast cancer: an overview of drug classes and outcomes. *Biochem Pharmacol*. 2022;204:115209.
74. Riis M. Modern surgical treatment of breast cancer. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020;56:95-107.
75. Kimball CC, Nichols CI, Vose JG, Peled AW. Trends in lumpectomy and oncoplastic breast-conserving surgery in the US, 2011-2016. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(13):3867-3873.
76. Nava MB, Catanuto G, Rocco N. Current knowledge and future perspectives in breast surgery: an overview. *Minerva Chir*. 2018;73:295-296.
77. Dorval M, Maunsell E, Deschenes L, Brisson J. Type of mastectomy and quality of life for long term breast carcinoma survivors. *Cancer*. 1998;83(10):2130-2138.
78. Franceschini G, Terribile D, Magno D, et al. Update on oncoplastic breast surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(11):1530-1540.

79. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001;19(6):1688-1697.
80. Johnstone RW, Ruefli AA, Lowe SW. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell.* 2002;108(2):153-164.
81. Benson 3rd AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3408-3419.
82. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(26):2666-2676.
83. Tan DSP, Marchio C, Jones RL, et al. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;111(1):27-44.
84. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002;20(12):2812-2823.
85. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997;337(14):949-955.
86. Chua B. Omission of radiation therapy post breast conserving surgery. *Breast.* 2024;73:103670.
87. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-1716.
88. Mayo CS, Urie MM, Fitzgerald. Hybrid IMRT plans--concurrently treating conventional and IMRT beams for improved breast irradiation and reduced planning time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(3):922-932.
89. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(1):83-88.
90. Goldhirsch A, Colleoni M, Gelber RD. Endocrine therapy of breast cancer. *Ann Oncol.* 2002;13(4):61-68.
91. Lee WL, Cheng MH, Chao HT, Wang PH. The role of selective estrogen receptor modulators on breast cancer: from tamoxifen to raloxifene. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008;47(1):24-31.

92. Ravindranath KJ, Haja Mohaideen NSM, Srinivasan H. Phytochemicals of Onion Target Heat Shock Proteins (HSP70s) to Control Breast Cancer Malignancy. *Appl Biochem Biotechnol*. 2022;194(10):4836-4851.
93. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2255-2269.
94. Bhatnagar AS. The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105(1):7-17.
95. Generali D, Berardi R, Caruso M, et al. Aromatase inhibitors: the journey from the state of the art to clinical open questions. *Front Oncol*. 2023;13:1249160.
96. Hanker AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming endocrine resistance in breast cancer. *Cancer Cell*. 2020;37(4):496-513.
97. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-784.
98. Higgins MJ, Baselga J. Targeted therapies for breast cancer. *J Clin Invest*. 2011;121(10):3797-3803.
99. Masoud V, Pages G. Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World J Clin Oncol*. 2017;8(2):120-134.
100. Lyons TG. Targeted therapies for triple-negative breast cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(11):82.
101. Hammod MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784-2795.
102. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline update. *J Clin Oncol*. 2023;41(22):3867-3872.
103. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-2223.
104. 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. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
105. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48.

106. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. ASCO/CAP guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784–2795.
107. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(5):545–563.
108. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783–792.
109. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273–1283.
110. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610–621.
111. Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer biomarkers reflect patient prognosis but not metastatic behavior. *Breast Cancer Res*. 2012;14(2):R42.

7. ETİK KURUL ONAYI

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAİK-64) KARAR FORMU

SAYI:		Tarih: 09.08.2023		
KONU: Etik Kurul Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Meme Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Moleküler Özellikler ve Bu Özelliklerin Demografik, Klinik Özelliklerle İlişkisi ve Sağkalım Üzerine Etkisi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ	Doktor Ekin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON			
	FAXS			
	E-POSTA			
BAYIRYERİ BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Mahmut Gümüş- Doktora Öğrencisi Dilek Tatlıdede- Doktora Öğrencisi Nur Deniz Yıldız		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Onkoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Özelleştirilmiş ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐		
Retrospektif	☒			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGİLER	Belge Adı	Tarihi	Yürürlük Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRME, GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İRZİ/ÖRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLE N DİĞER BELGİLER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONLUK RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0505	Tarih: 09.08.2023		
	Yukarıda belirtilen bayıru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerektirdiği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın bayıru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-60)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 09.08.2023

KONU: Etik Kurul Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Memme Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Moleküler Özellikler ve Bu Özelliklerin Demografik, Klinik Özelliklerle İlişkisi ve Sağkalım Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlgili		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükri Sadi ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☐	☒	
Prof. Dr. İyıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☐	
Prof. Dr. Aul Yildirim	Öröleji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☐	☐	
Prof. Dr. Süleyman Deydağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☐	☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Doç. Dr. Sude Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Salih Şahin	İşçi		☐	☒	☐	☒	☒	☐	

* Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi