

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TAMOKSİFEN DİRENCİNDE SURVİVİN GEN
EKSPRESYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ**

Dr. İsa DEDE

**TIBBİ ONKOLOJİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hakan AKBULUT**

ANKARA -2013

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Uzm.Dr. İsa Dede
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları/Tıbbi Onkoloji B.D.
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. Hakan Akbulut
Tarih:	
..24... / ..01... / 2014...	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Tamoksifen direncinde survivin gen ekspresyonunun klinik önemi	
Tezin Niteliği:	<input type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input checked="" type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. Fikri İçli

.....Tıbbi Onkoloji ..Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Handan Onur

.....Tıbbi Onkoloji.../Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Hakan Akbulut

.....Tıbbi Onkoloji..... /Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın planlanması ve yűrűtűlmesi aőamasındaki katkıları nedeniyle ve 3 yıllık onkoloji eęitimim boyunca bilgi ve tecrűbelerinden yaralandıęım baőta tez danıőmanım Prof. Dr. Hakan AKBULUT, Prof. Dr. Fikri İÇLİ, Prof. Dr. Handan ONUR, Prof. Dr. Ahmet DEMİRKAZIK, Doç Dr. Filiz ÇAY ŐENLER ve Prof. Dr. Gűngör UTKAN hocalarıma teőekkűr ederim.

Tezime verdikleri destek nedeniyle Patoloji Anabilim dalından Prof. Dr. Serpil DİZBAY SAK ve Ayça KARABÖRK'e teőekkűr ederim.

Yandal eęitimim sűresince sabrını ve desteęini esirgemeyen aileme ve eőime ayrıca teőekkűr ederim.

Dr. İsa DEDE

Ankara 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MEME KANSERİ.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Risk Faktörleri	2
2.1.2.1. Yaş	3
2.1.2.2. Genetik Faktörler ve Aile Öyküsü	3
2.1.2.3. Kanser Öyküsü	5
2.1.2.4. Hormonal Etkiler.....	5
2.1.2.5. Çevresel Etkenler	6
2.1.2.6. Memenin Benign Hastalıkları	6
2.1.3. Meme Kanseri Biyolojisi	7
2.1.4. Prognostik Faktörler	8
2.1.5. Meme Kanserinde TNM Evrelemesi	11
2.1.6. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama.....	15
2.1.7. Meme Kanserinin Patolojik Sınıflaması	17
2.1.8. Meme Kanserinde Tedavi	17
2.1.8.1. Noninvaziv Meme Kanserinde Tedavi	17
2.1.8.2. İnvaziv Meme Kanserinde Tedavi	18
2.1.7. Metastatik Meme Kanseri	24
2.1.8. Tamoksifen Direnci	25
2.2. SURVİVİN.....	26
2.2.1. Survivin ve Apoptozis	27

2.2.2. Survivin ve Hücre Bölünmesi.....	28
3. MATERYAL VE METOD	30
3.1. HASTALAR.....	30
3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	39
ÖZET.....	40
SUMMARY	41
KAYNAKLAR	42

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BRCA1	: Meme Kanseri Erken Başlangıç 1
BRCA2	: Meme Kanseri Erken Başlangıç 2
EGFR	: Epidermal büyüme faktör reseptörü
HER2	: Human Epidermal Büyüme Faktör Reseptör 2
ER	: Östrojen reseptörü
PR	: Progesteron reseptörü
RT-PCR	: Real Time PCR
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
GnRH	: Gonadotropin-releasing Hormon

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Meme kanseri gelişimine neden olan genler	5
Tablo 2.	Meme kanserinde TNM sınıflamasına göre evreler	15
Tablo 3.	St Gallen konsensusuna göre tedavi önerileri	20
Tablo 4.	Meme kanseri adjuvan tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçları	22
Tablo 5.	Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçları	24
Tablo 6.	Hasta özellikleri.....	32
Tablo 7.	Nükleer ve sitoplazmik sürvinin boyanma özellikleri.....	33
Tablo 8.	Tedavi sonuçları	33
Tablo 9.	Survivin ekspresyonuna göre 5-yıllık sağkalım sonuçları	33

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

- Şekil 1.** Sitoplazmik sürvivin ekspresyonu düzeyine göre (%25 ve altında olanlar düşük, üzerinde olanlar yüksek) genel sağkalım eğrileri..... 34
- Şekil 2.** Nükleer sürvivin ekspresyonu düzeyine göre (%25 ve altında olanlar düşük, üzerinde olanlar yüksek) genel sağkalım eğrileri..... 34
- Şekil 3.** Hastaların gruplara göre hastalısız sağkalım eğrileri 35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve akciğer kanserinden sonra 2. sıklıkla ölüme neden olan kanserdir (1). Meme kanserinin ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde öncelikle östrojenler sorumludur. Östrojen hücre içine girdikten sonra çekirdekteki östrojen reseptörüne bağlanır. Bunun sonucunda çeşitli büyüme faktörleri uyarılır (2). Meme kanseri tanılı hastaların %66'sında bilinen bir risk faktörü yoktur (3). Meme kanserinin bilinen risk faktörleri arasında başlıca yaş, aile öyküsü, genetik faktörler, reproduktif etkenler, laktasyon, hormonal etkenler ve çevresel faktörler yer alır (4).

Meme kanserinde en önemli grup, östrojen ve progesteron reseptörü (ER ve PR) eksprese eden hormon duyarlı tümörlerdir. Bu tümörler tüm meme kanserli hastaların yaklaşık % 70'ini oluştururlar ve klinopatolojik olarak ER negatif tümörlerden farklıdır. Tümörde ER ve PR varlığı endokrin tedaviye cevabı gösterir ve hastalısız sağkalımın artmasını sağlar. Tamoksifen son 30 yıldır ER pozitif meme kanserli hastaların tüm sistemik tedavilerinde kullanılmaktadır. Ancak ER pozitif meme kanserli hastaların yaklaşık üçte biri tamoksifene cevap vermez veya direnç gelişir (5). Günümüzde tamoksifen direnci ile ilgili üç olası mekanizma üzerinde durulmaktadır. Metabolik direnç, intrinsik direnç ve kazanılmış dirençdir (6). ER ifadesinin kaybı, ER'de mutasyon olması, büyüme faktörünün sinyalinde artma olması gibi nedenler tamoksifen direncine artmaya neden olur (7). Hasta, metabolizmasındaki değişikliklerle tamoksifenin etkinliği değiştirilebilir ya da ER pozitif tümör tedaviye dirençlidir veya dirençli hale gelebilir (6).

Bununla ilgili suçlanan mekanizmalardan biri de yüksek survivin düzeyidir (7). Survivin anti-apoptotik bir proteindir. Çeşitli çalışmalarda bazı kanser türlerinde yüksek oranda saptanmıştır. Normal dokularda bulunmaz ve yalnızca embriyonik dokularda ve tümör hücrelerinde bulunur (8,9).

Bu tez çalışmasında tamoksifen direnci olan hastalarda survivin ifadesinin immunohistokimyasal metodlarla değerlendirilerek tamoksifen direnci ile survivin ifadesi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri memedeki duktus ya da lobüllerde sıralanan epitelyal hücrelerden köken alan malign bir proliferasyondur.

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve akciğer kanserinden sonra 2. sıklıkla ölüm sebebidir (1). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) son yıllarda meme kanseri insidansında artış olmasına rağmen etkili tedavi ve erken tanı ile mortalitede azalma izlenmiştir (1,10). Amerikan Kanser Birliği 2013 yılında 234580 yeni meme kanserli hasta ve 40030 meme kanserinden ölüm olacağını tahmin etmektedir (11). ABD’de bir kadında yaşam boyu meme kanseri gelişme riski tahminen %12.3 (1/8) dir (12). Meme kanseri sıklık oranları coğrafi değişiklikler göstermektedir.

Tüm dünyada meme kanseri insidansı Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa’da en yüksek iken, Asya ve Afrika’da en düşüktür (13). Son yıllarda Japonya ve Çin’in kentsel kesimlerinde meme kanseri insidansı artmaktadır. Bu durumun endüstrileşme sırasında ortaya çıkan sosyal değişikliklere (daha az doğum sayısı, yağ tüketiminde artış, kilo artışı, menarş yaşı, laktasyon, geç doğum yaşı, ailede erken yaşta meme kanseri öyküsü gibi) bağlı olduğu düşünülmektedir (13).

Sağlık Bakanlığı 2010 yılı istatistiklerine göre, Türkiye’de kadınlarda kanser insidansı yüz binde 169.9, en sık görülen kanser türü %40.1 ile meme kanseridir. Meme kanseri sıklıkla yüz binde 120 ile 45-79 yaş aralığında görülmektedir (14).

2.1.2. Risk Faktörleri

Meme kanseri tanısı alan hastaların %66’sında bilinen bir risk faktörü yoktur (3). Etiyoloji tam olarak bilinmemesine rağmen genetik, diyet, üreme özellikleri, hormonal dengesizlik, çevresel faktörler gibi pek çok predispozan faktör ileri sürülmektedir (4).

2.1.2.1. Yaş

Meme kanseri sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. Hastaların %75'ine post menopozal dönemde tanı konmaktadır. Meme kanseri gelişme riski ortalama olarak 25 yaşında 1/19608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8 dir (15).

2.1.2.2. Genetik Faktörler ve Aile Öyküsü

Meme kanserlerinin %5-10'nunun genetik geçişli olabileceği hesaplanmaktadır. En iyi belirlenmiş genetik risk faktörleri meme kanseri erken başlangıç 1 (BRCA-1) 17q21.3'de lokalize ve meme kanseri erken başlangıç 2 (BRCA-2) 13q12-13'de lokalize gen mutasyonlarıdır. Bu genler tümör supresör genlerdir ve DNA hasarının onarılmasında rolleri vardır. Bu gen mutasyonunu taşıyan kişilerde meme kanseri ortalama 45 yaşında ortaya çıkar. 35 yaşın altında meme kanseri gelişen hastalarda bu mutasyonlar daha sık görülür (16).

BRCA-1 taşıyıcılarında ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40-80, over kanseri gelişme riski %16-63'tür. BRCA-1 gen mutasyonları ile ilişkili meme kanserlerinde sıklıkla hormon reseptörleri ve HER2 negatiftir. İnvaziv duktal karsinom tipindedirler ve sıklıkla yüksek mitotik oran, yüksek tümör greydi ve yüksek oranda p53 mutasyonu özelliklerine sahiptirler (16).

BRCA-2 gen mutasyonu olan hastalarda ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40-70, over kanseri gelişme riski %10-27'dir. Erkek meme kanseri sıklıkla BRCA-2 ile ilişkilidir. Bu mutasyonla ilişkili meme kanserleri sporadik meme kanserlerine benzer oranda östrojen reseptörü (ER) pozitiflik oranına sahiptir. BRCA-2 gen mutasyonu olan hastalarda aynı zamanda endometrium, prostat, melanom, pankreas ve mide kanseri gelişme riski de artmıştır(16).

Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri olması riski 2 kat artırmaktadır. Birinci dereceden akraba olan 2 kişide meme kanseri varsa risk 4-6 kat artmaktadır. Bu kişilerden biri 50 yaşından genç veya bilateral meme kanserine sahipse yaşam boyu meme kanseri olma riski %50'ye ulaşabilmektedir (16).

Aşağıdaki özellikleri olan kişilerde genetik panel istenmesi önerilir ;(17)

Meme veya over kanseri hikayesi olup aşağıdakilerden biri olan kişilerde,

En az iki akrabasında meme ve/veya over veya pankreas kanseri olması,

50 yaşında önce tanı almış multiple primer meme kanseri veya bilateral meme kanseri olması,

45 yaşından önce premenopozal dönemde triple negatif meme kanseri öyküsü olması,

Erkek akrabasında meme kanseri olması,

BRCA mutasyonların sıklıkla görüldüğü Askenazi Yahudileri gibi etnik kökenden olanlarda, aile öyküsü yoksa bile genetik test yapılmalıdır.

Li-Fraumeni sendromu 17p13 kromozomda bulunan p53 tümör süpresör genin mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Meme kanseri ile birlikte sarkom, beyin tümörü, lösemi ve adrenal tümörlerde artışa neden olabilir. Bu sendromda yaşam boyu meme kanseri riski % 50'dir (18).

PTEN geni 10q22-23 kromozomda lokalize tümör süpresör gendir. PTEN mutasyonu sonucu Cowden sendromu ortaya çıkar. Meme kanseri ile birlikte tiroid kanseri ve beniyen hamartomlar ortaya çıkar. Bu genin mutasyonu sonucu yaşam boyu meme kanseri gelişme riski yaklaşık % 50'dir (18).

CHEK-2 bu cell cycle checkpoint kinase-2 hücresel DNA onarımını sağlar. Bu genin mutasyonu olan kişilerde meme kanseri riski kadınlarda 2 kat, erkeklerde 10 kat artmıştır (18).

Tablo 1. Meme kanseri gelişimine neden olan genler (17)

Sendrom	Gen	Kanser	Yaşam boyu risk
Hereditör meme/over kanser	BRCA1(17q12-21)	Meme, over	% 40-80
	BRCA2(13q12-13)	Erkek ve kadın meme,over, prostat, pankreas	% 20-85
Li-Fraumeni	TP53(17q13.1)	Meme,sarkom,beyin tm,ac ca,adrenal tm	% 56-90
Cowden send.	PTEN(13q23.3)	Meme,tiroid,endometrium	% 25-50
Peutz-Jeghers	STK11(17p13.3)	Meme,over,serviks,uterus,testis,kolon	% 32-54
ATM	ATM(11q22.3)	Meme,over	% 15-20
CHEK-2	(22q12.1)	Meme,over,kolorektal,mesane	%25-37
PALB2	(16p12.1)	Meme,over,pankreas,erkek meme kanseri	%20-40

Bunların dışında, BARD1(2q34-q35), BRIP1(17q22-q24), MRE11A(11q21), NBN (8q21), RAD50 (5q31), RAD51C (17q25.1), XRCC2(7q36.1), RAD51D (17q11), ABRAXAS(4q21.23) genleride değişen oranlarda meme ve over kanseri riskini artırır (17,18).

BRCA mutasyonu olanlarda bilateral mastektomi yapılması meme kanseri riskini % 90 oranında azaltır. Yine BRCA mutasyonu olan premenopozal hastalarda profilaktik bilateral salpingo-oofektomi yapılması over kanseri riskini % 90 ve meme kanseri riskini yaklaşık % 65 azalttığı gösterilmiştir (19).

2.1.2.3. Kanser Öyküsü

Daha önce endometrium veya over kanseri tanısı olan hastalarda meme kanseri riski 2 kat artmıştır. Meme kanserli hastalarda karşı memede meme kanseri ortaya çıkma riski yılda %1-20'dir (20).

2.1.2.4. Hormonal Etkiler

Çoğu kadında meme kanseri gelişiminde endojen östrojene maruziyet sorumlu tutulmaktadır. Erken yaşda menarş meme kanseri riskini artırmaktadır. Menarşın her bir yıl gecikmesi meme kanseri riskini % 20 civarında azaltmaktadır.

Nullipar kadınlarda da doğum yapmış kadınlara göre risk yaklaşık 1.4 katıdır. Erken yaşta doğum yapmakta meme kanserinden koruyucudur. 30 yaşından sonra ilk doğumunu yapanlar, 18 yaşından önce ilk doğumunu yapanlara göre 2 ile 5 kat daha fazla meme kanserine yakalanma riski vardır. Laktasyonda östrojene maruziyeti azalttığı için meme kanseri riskini azaltmaktadır. Spontan veya indüklenmiş abortus meme kanseri riskini artırır (21).

Uzun süreli kullanılan hormon replasman tedavilerinin de (HRT) postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (22).

2.1.2.5. Çevresel Etkenler

İyonizan radyasyona maruziyet meme kanseri riskini artırmaktadır. Mantle cell lenfoma için göğüse alınan radyasyon tedavisi (RT) ileriki yaşlarda meme kanseri riskini artırmaktadır. Meme kanseri radyasyona maruziyetten uzun zaman sonra ortaya çıkabilmektedir (23,24).

Alkol alımı meme kanseri riskini artırmaktadır. Alkol alımı ile vitamin C, folat ve beta karoten eksikliği ortaya çıkmaktadır (24).

Sigara kullanımı ile meme kanseri riski artmaktadır. Sigara kullananlarda meme kanseri riski hiç kullanmayanlara göre % 15 daha fazladır (25).

Artmış vücut ağırlığının potmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Vücut kitle indeksi 31.1 kg/m² üzerinde olan post menopozal kadınların vücut kitle indeksi 22.6 altında olanlara göre meme kanseri riski 2.5 kat daha fazla arttığı gösterilmiştir. (23,24, 26).

Diyette yeşil sebze ve meyve ile beslenen postmenopozal kadınların, hayvansal yağ ile beslenenlere göre, meme kanseri riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Düzenli fiziksel aktivitenin de meme kanseri riskini düşürdüğü gösterilmiştir (26).

2.1.2.6. Memenin Benign Hastalıkları

Fibrokistik meme hastalığı gibi çoğu hastalık artmış meme kanseri riski ile ilişkili değildir. Atipi ile birlikte hiperplazi olması papilloma, sklerozan adenozis ve lobuler karsinoma in situ artmış risk ile ilişkilidir. Atipi ile hiperplazinin birlikte

olduğu hastalarda aile öyküsü yoksa meme kanseri gelişme riski % 8, aile öyküsü varsa % 20 olarak gösterilmiştir (23).

Meme kanseri rölatif risk oranları (24)

Rölatif Risk <2

Erken menarş

Geç menapoz

Nulliparite

HRT

Alkol alımı

Postmenopozal obezite

Rölatif Risk 2-4

Birinci derece akrabada meme kanseri

CHEK-2 mutasyon

35 yaş üstünde ilk doğum

Proliferatif meme hastalığı

Mammografide meme dansitesi

Rölatif Risk >4

BRACA1 veya BRCA2 mutasyonu

Atipik hiperplazi

40 yaşından önce radyasyon maruziyeti

2.1.3. Meme Kanseri Biyolojisi

Meme kanseri büyümesi ve gelişmesi karışık birçok hormon ve büyüme faktörü etkisi altında oluşur. Büyüme faktörlerinin bir kısmı meme hücrelerinin kendileri tarafından salınan otokrin etkili faktörlerdir. Östradiol meme hücresi büyümesine etki eden peptid ve proteinlerle etkileşim içinde olan çok sayıda gen ekspresyonunu düzenler. Bu faktörlerin spesifik reseptörlerine bağlanması etkilerinin ortaya çıkmasını tetikler. Sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonların hücre membranındaki ve içindeki reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkan değişik gen gruplarını baskılayan ya da aktiveştiren hücre içi iletişim sisteminin tetiğini çeker. Hormonlar ve onların reseptörleri normal meme dokusunu düzenledikleri için, meme dokusundan ortaya çıkan maliyn hücrelerin bu hormon reseptörlerinin birçoğunu

eksprese etmesi ve onların belli derecede hormon duyarlı kalmaları şaşırtıcı olmayacaktır. Östrojen kontrolü altında meme kanseri hücreleri ile östrojenden bağımsız kanser hücrelerinin farklı büyüme ve davranış özellikleri göstermesi muhtemeldir (27 ER pozitif meme kanserlerinde tümör büyüme faktörü-beta (TGF-B) ve insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2) gibi otokrin büyüme faktörleri östrojen tarafında uyarılıp, antiöstrojenler tarafından inhibe edilirken, bu faktörlerin sekresyonu ER negatif meme kanserlerinde östrojenden bağımsızdır. Benzer şekilde östrojen bağımlı meme kanserinde epidermal büyüme faktörü (EGFR) ekspresyonu %8 iken, hormon negatif hastalarda bu oran %60'dır (28).

ER ve PR hücre içinde nükleus ve sitozolde yer alır. Alfa ve beta 2 izoformu olan ER'nin alfa izoformu klasik ER olarak bilinen ve 595 aminoasitten oluşan bir moleküldür. Beta formu daha kısadır ve 530 aminoasitten oluşur. Her iki molekülün DNA yı bağlayan bölümü %95'e yakın bir benzerlik gösterir. Bu iki izoformun kendilerine özgü fizyolojik rolleri hormon bağladıkları bölümlerdeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (29).

Meme kanserinde en çok incelenen ve meme kanseri patogeneğinde hormon reseptörleri ile birlikte en etkin olan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) (HER) ailesi olarak bilinen reseptörlerdir. EGFR ailesi 4 adet reseptörden oluşur. Hücre membranında monomer olarak bulunan bu reseptörler HER-1(EGFR-1), HER-2(EGFR-2), HER-3(EGFR-3) ve HER-4(EGFR-4) olarak isimlendirilir. Transmembran yapıda olan bu reseptörler hücrenin dış yüzeyinde bir ligand bağlayıcı bölüm, bir lipofilik transmembran bölüm ve hücrenin iç yüzeyinde tirozin kinaz içeren bir bölümden (HER-3 hariç) oluşur (30,31).

2.1.4. Prognostik Faktörler

Hastaliksız sağ kalım (HSK) ve genel sağ kalım (GSK) ile ilişkili her türlü parametre prognostik faktör olarak adlandırılır. Prognostik faktörler bir tümörün doğal seyrini önceden belirlemek amacıyla kullanılır.

Tanı yaşı: 35 veya 40 yaş altında olan hastalarda tedavi sonrası lokal nüks oranları daha yüksektir. Genç yaşta hastalarda lenfatik damar invazyonu, greyd 3

histoloji, ER yokluğu daha sık görülmektedir. Ayrıca bu yaştaki hastalarda nüks oranı yüksek olan ve ailesel geçen meme kanserleri sık görülür (32).

Aksiller nod tutulumu: Aksiler lenf nodu varlığı prognozu belirleyen en önemli faktör olup, lenf nodu negatif olanlara göre mortalite 4-8 kat daha fazladır (33). Metastatik lenf nodu sayısı nüks ve mortalite ile ilişkilidir (34). Uluslararası klavuzlar lenf nodu pozitif hastalar için hormon durumundan bağımsız olarak adjuvan sistemik tedavi önermektedir (35). Lenf nodu negatif olan hastalarda ise adjuvan tedavi kararını vermede prognostik ve prediktif belirteçlere ihtiyaç vardır.

Tümör boyutu: Tümör boyutu meme kanserinde bağımsız bir prognostik faktördür ve aksiler lenf nodu tutulumu ile ilişkilidir (33,34).

Lenfovasküler invazyon (LVI) hem kötü prognoz hem de aksiler lenf nodu metastazı ile ilişkilidir (33). Diğer bir prognostik faktör olan histolojik greyd Elston Ellis sistemi ile değerlendirilir (özellikle nod negatif hastalarda, klinik kötü gidiş ve endokrin yanıtı ile beraberdir) (33). Erken evrede yüksek greyd ve/veya LVI olan sistemik tedavi almamış hastalarda 10 yıllık nüksüz sağkalım < %75'dir (36). Nükleer protein olan Ki-67 proliferasyon hızı ve greyd ile ilişkilidir. Ki-67 \geq % 14 değerleri kötü prognoz ile ilişkilidir. 46 çalışmanın metaanalizinde her çalışma için ayrı ayrı cut-off değerinin üzerinde bulunan Ki-67 değeri olan hastalarda hem lenf nodu negatif, hem pozitif hastalarda relaps riski yüksek hem de genel sağkalım daha kötü bulunmuştur. Retrospektif bir çalışmada Ki-67'nin neoadjuvan kemoterapide patolojik tam yanıtı predikte ettiği gösterilmiştir (37,38,39).

Östrojen ve progesteron reseptörleri: ER ve PR meme kanserinde hormonal tedaviye cevapla ilişkili en önemli prognostik ve prediktif belirteçlerdir. ER/PR negatif tümörlü hastalarda sağkalımın pozitif olanlardan daha kötü olduğu bildirilmiştir. ER pozitif özellikle tamoksifen tedavisine yanıt ile direkt ilişkiliyken, hormon reseptör negatif hastalarda kemoterapiye yanıt daha iyidir (35).

Primer meme kanserlerinin yaklaşık %55-65'i, meme kanseri metastazlarının %45-55'i ER pozitifdir. Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45-60'ı PR pozitifdir. ER ve PR pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha fazladır. ER pozitif tümörlerde, hormon tedavisine %55-60, ER

negatif tümörlerde ise %8 yanıt alınmaktadır. Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde ise hormonal tedaviye yanıt %75-80'e ulaşmaktadır (40).

Hücre Proliferasyonu: Meme kanserinde benzer patolojik özelliklere sahip hastalarda, farklı klinik davranışların anlaşılabilmesi için değişik biyolojik işaretleyicilerin prognostik önemi araştırılmıştır. Tümör proliferasyon hızı, nüks ya da metastaz riski yüksek olan ve adjuvan tedavi alması gereken meme kanserli hastaların belirlenmesinde ve erken ya da ileri evre meme kanserli hastaların prognozunun tahmin edilmesinde yardımcı olabilecek faktörlerdir. Yüksek proliferasyon yeteneği gösteren mitotik indeks, timidin işaretleme indeksi ve Ki 67 % 14 ve üzeri değerleri olumsuz prognostik faktörlerdir. Ek olarak diploid tümörler, anaploid DNA dağılımına sahip tümörlerden daha iyi prognoza sahiptirler (41).

HER-2: HER2/neu transmembranöz HER ailesinin bir üyesi olup, amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu invazif meme kanserinde %18-20 oranında saptanmaktadır (33). HER2 overekspresyonu immunohistokimyasal olarak (IHC) (tümör hücrelerinin >% 30'unda yoğun, komplet boyanma) veya FISH yöntemi ile saptanır. HER2 pozitifliği, trastuzumab tedavisinden yarar görebilecek hastaları belirleyen prediktif bir göstergedir ve trastuzumab tedavisi ile % 50 nüks riski azaltılabilir(42). HER2 ekspresyonu, metastatik ve adjuvan olarak trastuzumab tedavisini yanıtı predikte ederken, erken evrede prognozla ilişkisi net değildir. Prognostik önemiyle ilgili tartışmalar olsa da, tedavi edilmeyen hastalarda HER2 overekspresyonu kötü prognozu işaret eder. 2026 lenf nodu negatif meme kanserli vakada HER2 ekspresyonu, 10 yıllık nüksüz sağkalım (%66 vs %76) ve meme kanserine bağlı sağkalım (%76 vs %86) ile ilişkili bulunmuştur (43).

Onkotype DX: 21 gen rekürrens skoru en iyi doğrulanmış prognostik testler arasında yer almaktadır. Aynı zamanda sistemik tedaviye yanıtı predikte eder. Nod negatif, ER pozitif meme kanserinde en yaygın kullanılan moleküler profildir. Oncotype DX de RT-PCR ile tümör parafin blokla değerlendirilir. Nüks riskine göre 3 grup belirlenmiştir; düşük risk (<18), orta risk (>18, 31) ve yüksek risk (\geq 31). NSABP-B14 çalışmasında düşük riskte uzak metastaz riski %7 iken orta ve yüksek riskte, sırasıyla %14 ve %31 olarak belirtilmiştir (44). 21 gen rekürrens skoru, yeni tanı lenf nodu negatif, ER pozitif meme kanserinde adjuvan

hormonoterapiye kemoterapinin eklenmesinin yararını belirler. NSABP-B20 çalışmasında lenf nodu negatif meme kanserlerde düşük risk grubunda adjuvan kemoterapinin yararının olmadığı retrospektif olarak gösterilmiştir (45).

TAILORx çalışmasında, Onkotype DX risk kategorilerinin üçte ikisinde PR ve nükleer polimorfizm saptanmıştır. PR ve nükleer polimorfizm Onkotype DX test istemini azaltmak için alternatif olarak kullanılabilir (46).

Tümörün Evresi: Meme kanserinin evrelendirilmesi, hastalığın anatomik yaygınlığını değerlendirmek ve tedavinin tipini belirlemek için gereklidir. Evreleme de tümörün boyutu (T), lenf nodu metastazı olup olmaması (N) ve uzak metastazın olup olmaması (M) esas alınarak TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (47).

2.1.5. Meme Kanserinde TNM Evrelemesi

T-Primer tümör

Tx Primer tümör saptanamamaktadır

T0 Primer tümöre ait bulgu yok

Tis Karsinoma in situ

Tis (DCIS) Duktal karsinoma in situ

Tis (LCIS) Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget's) Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı

T1 Tümörün en büyük çapı 20 mm veya daha küçük

T1mi Tümörün en büyük çapı 1 mm veya daha küçük

T1a Tümörün en büyük çapı 1 mm den büyük fakat 5 mm veya daha küçük

T1b Tümörün en büyük çapı 5 mm den büyük fakat 10 mm veya daha küçük

T1c Tümörün en büyük çapı 10 mm den büyük fakat 20 mm veya daha küçük

T2 Tümörün en büyük çapı 20 mm den büyük fakat 50 mm veya daha küçük

T3 Tümörün en büyük çapı 50 mm den büyük

T4 Herhangi bir boyuttaki tümörün direkt göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu vardır.

Not: Sadece dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilemez

T4a Göğüs duvarına yayılım

T4b İnflamatuvar karsinom için gerekli olan özellikleri karşılamayan, cilt ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodülleri ve/veya ödemi (peau d'orange dahil) vardır.

T4c Hem T4a hem de T4b'nin birlikte olması

T4d İnflamatuvar karsinom

N- **Bölgesel lenf nodları**

Nx- Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkartılmış v.s)

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 İpsilateral mobil level 1,2 aksiller lenf nodlarına metastaz

N2 İpsilateral klinik olarak fiske veya yığın yapmış level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp ipsilateral internal mammarian nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz

N2a İpsilateral birbirine veya diğer yapılara fiske olmuş level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı

N2b Klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp sadece ipsilateral internal mammarial nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz

N3 Level 1,2 aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklavikular (level 3 aksiller) lenf nodlarına metastaz veya klinik olarak level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı kanıtı ile birlikte ipsilateral internal mammarial nodlarda klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiler veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklavikular nodlarına metastaz

N3a İpsilateral infraklavikular lenf nodlarına metastaz

N3b İpsilateral internal mammarial nodlarına ve aksiler lenf nodlarına metastaz

N3c İpsilateral supraklavikular nodlarına metastaz

Lenf Nodlarının patolojik sınıflaması (pN)

pNX Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.

pN0 Lenf noduna metastaz histolojik olarak tanımlanmamıştır

pN0 (i-) Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK negatif

pN0 (i+) Bölgesel lenf nodlarında 0.2 mm den daha büyük olmayan maliyen hücreler (H&E veya İHK ile saptanan)

pN0 (mol-) Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak yoktur. Moleküler bulgular (RT-PCR) negatiftir.

pN0 (mol+) Moleküler bulgular (RT-PCR) pozitifdir fakat bölgesel lenf nodu metastazı histolojik veya İHK ile saptanmamıştır.

pN1 Mikrometastazlar veya 1-3 adet aksiler lenf nodu metastazı ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanmış ancak klinik olarak saptanmamış internal mammarian lenf nodu metastazı vardır.

pNmi Mikrometastazlar (0.2 mm den büyük ve/veya hiçbiri 2.0 mm den daha büyük olmayan 200 den fazla hücre)

pN1a 1-3 adet aksiler lenf nodu metastazı, 2.0 mm den daha büyük olan en az bir metastaz vardır

pN1b İnternal mammarian nodlarında mikrometastazları veya sentinel lenf nodu biyopsisinde saptanan fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır.

pN1c 1-3 adet aksiler lenf nodu ve internal mammarial lenf nodu mikrometastazları veya sentinel lenf nodu biyopsisinde saptanan fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır.

pN2 4-9 adet aksiler lenf nodu metastazı veya aksiler lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarial lenf nodu metastazı vardır.

pN2a 4-9 adet aksiler lenf nodu metastazı (2.0 mm den daha büyük olan en az bir adet tümör depoziti) vardır.

pN2b Aksiler lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarial lenf nodu metastazı vardır.

pN3 10 veya daha fazla aksiler lenf nodu veya infraklavikular (level 3 aksiller) lenf nodu veya bir veya daha fazla pozitif level 1,2 aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarial lenf nodu veya 3 den daha fazla aksiler lenf nodu mikrometastazı veya sentinel lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazları vardır.

pN3a 10 veya daha fazla aksiler lenf nodu (2.0 mm den daha büyük olan en az bir adet tümör depoziti) veya infraklavikular (level 3 aksiller) lenf nodu metastazı vardır.

pN3b Bir veya daha fazla aksiler lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı veya 3 den fazla aksiler lenf nodu ve internal mammarial lenf nodu mikrometastazı veya sentinel lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır.

pN3c İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazları vardır.

Uzak Metastaz (M)

M0 Uzak metastazın klinik ve radyografik kanıtı yok

cM0(i+) Klinik ve radyografik uzak metastaz kanıtı yoktur fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada, kan dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri vardır.

M1 Klasik klinik ve radyografik yöntemlerle belirlenen ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış 0.2 mm'den büyük saptanabilir uzak metastazlar vardır.

“Amerikan Joint Committee on Cancer” 2010 yılında aşağıdaki TNM sınıflamayı önermiştir.

Tablo 2. Meme kanserinde TNM sınıflamasına göre evreler

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	Herhangi bir T ve N3 M0		
Evre 4	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1		

2.1.6. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama

Son yıllarda meme kanserinin moleküler özellikleri önem kazanmaktadır(48). Gen ekspresyon profili ile meme kanserinin 5 moleküler intrinsik alttipi tanımlanmıştır. Luminal A, luminal B, bazal tip, normal, HER2 pozitif tip. Bu alt tiplerin klinik gidişatı farklı olup IHC boyanma özellikleri tablo 3. de gösterilmiştir. ER ve/veya PR pozitif olan luminal tümörlerde, nüks ve mortalite riski, hormon reseptörü negatif olanlardan daha düşüktür (49).

Luminal alt tipler: Bu tümörler ile memenin luminal epiteli arasındaki gen ekspresyonu benzerliği nedeniyle luminal olarak adlandırılırlar; tipik olarak sitokeratin 8 ve 18 eksprese ederler. En sık rastlanan alt tiplerdir, ER pozitif meme kanserlerinin çoğunluğunu oluştururlar ve ER, PR ekspresyonu ile karakterizedir.

Luminal A tümörler, tüm meme kanserlerinin % 40'ını oluşturur; ER ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu, HER-2 ilişkili genlerin düşük ekspresyonu ve proliferasyon ilişkili genlerin düşük ekspresyonu ile karakterizedir. % 40 üzerinde ER ve PR pozitifliği vardır (50,51). Luminal A tümörler en sık görülen ve en iyi prognoza sahip olan alt tiplerdir (52).

Daha az sıklıkla görülen(%20) luminal B tümörler, ER ilişkili genlerin düşük ekspresyonu, proliferasyon ilişkili genlerin ise daha fazla ekspresyonu ile karakterizedir. HER-2 ekspresyonu değişkendir. HER-2 pozitif ve negatif grupları vardır. HER-2 pozitif ve negatif grupta ER(+), PR(+)- ER(+), PR(-)- ER(-), PR(+) olabilir. % 40 altında ER(+), PR(+) vardır Luminal A tümörlere göre daha kötü prognoza sahiptir (52).

HER-2 zenginleştirilmiş alt tip: Meme kanserlerinin % 10-15'ini oluşturur; yüksek HER-2 ekspresyonu, düşük luminal ve bazal küme ekspresyonu ile karakterizedir. Bu nedenle bu tümörler sıklıkla ER-PR negatif, HER-2 pozitifdir. Klinik prognozları kötü olmasına rağmen, trastuzumabın tedaviye girmesi ile daha iyi klinik gidişi vardır.

Bazal-like: Normal meme dokusunun bazal epitel hücreleri ile benzer gen ekspresyonuna sahip oldukları için bu şekilde adlandırılırlar ve meme kanserlerinin % 15-20'sini oluştururlar. Luminal ve HER-2 gen kümelerinin düşük ekspresyonu ile karakterizedirler. Tipik olarak ER, PR ve HER-2 negatiftir. Bazal-like tümörler yüksek proliferasyon gen ekspresyonuna sahiptir ve her zaman yüksek greydli tümörlerdir. Bazal-like meme kanseri belirli risk faktörlerine sahiptir. Bunlardan en dikkat çekici olanı BRCA-1 gen mutasyonudur; bu hastalarda % 80'den fazla bazal-like meme kanseri görülür. CK 5/6 (+) ve/veya EGFR (+)'dir (53).

Normal-like: Gen ekspresyon dizisi tarafından ilk tanımlanan alt tiplerden biridir ve sürekli olarak meme kanseri kümelerinde görünür. Normal meme dokusuna

benzer gen ekspresyon paternine sahiptir. Luminal B ile benzer prognoza sahiptir. CK 5/6 (-) ve EGFR (-)'dir (52-53).

2.1.7. Meme Kanserinin Patolojik Sınıflaması (54)

Meme kanserleri hücre morfolojisine göre, duktal ve lobuler kökenlidir. Metastaz yapma yeteneği olanlar invaziv karsinomlar ve bazal membranda yerleşenler in situ karsinomlardır.

Duktal Adenokarsinoma: %70-80 ile en sık görülen invaziv karsinomdur.

Lobular karsinoma :%10-15 oranında görülür.

Özel tipte iyi prognozlu tümörler: <%10 oranında görülür. Papiller, tübüler, müsinöz ve medüller karsinomlar.

İnflamatuvar meme kanseri: <% 1 oranında görülür. Agresif tümördür.

Paget hastalığı: Meme başının ekzematöz değişimi ile karakterizedir.

Sistosarkoma fillodes: <%1 oranında görülür.

Naidr tümörler: Sarkoma, lenfoma, squamoz hücreli karsinom.

2.1.8. Meme Kanserinde Tedavi

2.1.8.1. Noninvaziv Meme Kanserinde Tedavi

Lobuler karsinoma in situ (LCIS) :Çoğu kişi tarafından maliyn bir tümör olarak kabul edilmemektedir. Pleomorfik LCIS agresiftir ve invaziv lobuler karsinoma ilerleyebilir. Pleomorfik LCIS vakalarında cerrahi sınır negatif olacak şekilde komple ekzisyon önerilmektedir (55).

Duktal Karsinoma in situ (DCIS) : İnvaziv kanserde HER-2 önemli bir prognostik faktör iken, DCIS'da önemli bir belirteç olduğuna dair zayıf kanıtlar vardır (56). Yüksek greydli DCIS vakalarında MRI sensitivitesi daha yüksektir. 193 DCIS hastasında yapılan çalışmada, 96 kadın mamografi ile tanı alırken, 153 hasta MRI ile tanı almıştır(57). İnvaziv kanser nedeniyle cerrahi ekzisyon yapılan hastaların % 25'inde DCIS saptanır(58).

Sınırlı hastalığı olanlarda, negatif cerrahi sınır varsa, meme koruyucu cerrahi veya mastektomi yeterlidir. Mastektomi maksimum lokal kontrol sağlar (59). Cerrahi sınır negatif hastalarda mastektomiden sonra tüm memeye RT uygulanması, lokal nüksü azaltmada etkilidir fakat sağkalım ve uzak metastaza etkisi bulunmamaktadır (60). Sadece meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilen ve RT veya endokrin tedavi almayan hastalarda 8 yıllık nüks oranları; yüksek riskli grupta (genç yaş, hormon reseptör negatif, ailede meme kanseri öyküsü) %32.1, orta riskli grupta %21.5, düşük riskli grupta % 0 olarak bulunmuştur (61). İnvaziv komponent olmayan DCIS hastalarında aksiler lenf noduna metastaz olmadığından dolayı, rutin olarak aksiler lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir (62). NSABP-24 çalışmasında DCIS hastalarında meme koruyucu cerrahi ve RT'den sonra tamoksifen ve placebo verilmiş. Tamoksifen alan grupta aynı taraftaki memede invaziv meme kanseri gelişimini %3.4, karşı meme kanserini %3.2 azalttığı bulunmuştur (63). ER pozitif, meme koruyucu cerrahi ve RT alan DCIS vakalarında tamoksifen önerilmektedir.

2.1.8.2. İnvaziv Meme Kanserinde Tedavi

Erken evre meme kanserinde tedavi: Erken evre meme kanserinde tedavi lokal tedavi ve sistemik tedavi diye ikiye ayrılır. Lokal tedaviler cerrahi ve radyoterapidir. Cerrahide modifiye radikal mastektomi (MRM) veya meme koruyucu cerrahi (MKC) sentinel lenf nodu biyopsisi veya aksiler diseksiyondur. Radyoterapi meme bölgesi ve aksillaya ya da geniş alana (meme, aksilla, supraklavikular fossa ve internal mammarian lenf bölgesi) yapılır. Adjuvan sistemik tedaviler; hormonal tedavi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerdir (54).

Erken evre meme kanserinde tanı konulduktan sonra, bulgu ve semptomlara göre tetkik istenmelidir. Kemik sintigrafisi ile evre 1,2,3 olan hastalarda sırasıyla % 5.1, % 5.6, % 14 oranında kemik metastazı saptanmıştır (65).

Cerrahi: Evre 1,2 meme kanseri olan hastalarda, aksilla lenf nodu diseksiyonu ile birlikte mastektomi yapılması, aksilla diseksiyonu ile birlikte lumpektomi ve tüm meme ışınlama yapılmasına eşittir. Aksilla lenf nodu diseksiyonu level 1 ve level 2'yi içermelidir (66). Aksillaya yönelik cerrahiler lenfödem ve komorbidite nedeniyle şimdiki yeni yaklaşım olan sentinel lenf nodu ve gerekirse aksillar diseksiyon şeklindedir. Sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi 1990'lı yılların başlarında

uygulanmaya başlanmış ve günümüzde klinik nod negatif hastalarda aksiler tutulumun belirlenmesinde standart girişim olarak yerini almıştır. SLN tümör drenajının olduğu ilk lenf nodu olarak tanımlanır ve lenfatik yayılımın olduğu hastalarda tümörün yayılacağı en olası lenf nodları olarak kabul edilir (67). Aksiller lenf nodu diseksiyonuna bağlı gelişebilecek lenfödem gibi komplikasyonlar, SLN biyopsisi ile görülmez (68). Yanlış negatiflik oranı bir sentinel nod çıkarıldığında % 10 iken, 3 veya daha fazla nod çıkarıldığında % 1'e düşer (69). Multiple SLN bulunması ile ilişkili faktörler genç yaş < 50, tümörün dış kadranlarda yerleşimi, sentinel nodun lenfositigrafide görüntülenmesi ve radyoizotop injeksiyonu ile biyopsi arasındaki sürenin 12 saatten kısa olması olarak bildirilmiştir. Nod pozitif hastaların % 99.6'sında metastaz ilk 4 lenf nodunda saptanır. Sentinel nod sayısının 5'den fazla olmasının yararı gösterilememiştir, yanlış negatiflik oranlarını düşürmez(70).

Adjuvan Radyoterapi: 3 randomize klinik çalışmalar nod-pozitif meme kanserli hastalarda, ALN ve mastektomi sonrası göğüs duvarına ve aksillar bölgeye radyasyon verilmesinin hastalısız sağkalım ve genel sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (71).4 veya daha fazla ALN pozitif olanlarda lokal nüks riski fazladır. Bu hastalarda profilaktik göğüs duvarına RT uygulanması lokal nüksü azaltır (72). 1-3 lenf nodu olanlarda Danimarka grubunun yaptığı çalışmada 15 yıllık takipde, lokal rekürrensde % 47 , % 4, sağkalımda %48, %57 olarak RT alan grupta daha iyi sonuçlar çıkmış (73).

Adjuvan meme kanserinde RT endikasyonları: Evre 3 tümörlerde, aksiler 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu olanlara, pozitif cerrahi sınır veya 1 mmden daha yakın cerrahi sınır olan hastalara RT verilir. 1-3 lenf nodu pozitif olanlarda; 35 yaşın altında ise, tümör greyd 3 ise veya yetersiz lenf nodu diseksiyonu (<10) varsa RT verilebilir (75). Nod-negatif meme kanserli hastalarda tümör \geq 5 cm ve pozitif patolojik cerrahi sınır durumlarında göğüs duvarına RT verilir (74).

Meme kanserinde günümüzde adjuvan sistemik tedavi uygulamalarında St Gallen Konsensüsü ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) olmak üzere 2 önemli rehber kullanılmaktadır. Uluslararası Konsensus paneli (St Gallen

Konsensüsü) meme kanserinin moleküler sınıflamasına göre adjuvan tedavi önermektedir (Tablo 4) (64).

Tablo 3. St Gallen konsensusuna göre tedavi önerileri (2013)

Subtip	Tedavi
Luminal A	Endokrin tedavi
Luminal B (HER-2 negatif)	Endokrin tedavi+Sitotoksikler
Luminal B (HER-2 pozitif)	Sitotoksikler+anti-HER-2+endokrin tedavi
HER-2 pozitif (non-luminal)	Sitotoksikler+anti-HER-2
Triple negatif (duktal)	Sitotoksikler

Luminal A subtipinde, risk skoru yüksek ise, greyd 3 ve 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu olanlarda sitotoksik tedavi eklenmesini önermektedir (64).

Adjuvan sistemik tedavide amaç, klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskopik hastalığı yok etmektir. Son yıllarda meme kanseri mortalitesinin azalmasında etkili adjuvan tedavilerin geliştirilmesi rol oynamıştır. Erken evre meme kanserinde %50 ile %95 arasında 5 yıllık sağ kalım sağlanabilmektedir. Özellikle hormon reseptör negatif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir. 50 yaş altı hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda 5 yılda tekrarlama oranında %13, hormon reseptör pozitiflerde %8 oranında mutlak azalma bildirilmiştir. 50 yaşın üzerindeki hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda ise, tekrarlama oranlarında %10, hormon reseptör negatiflerde %5 mutlak azalma bildirilmiştir. Adjuvan kemoterapiden elde edilen fayda lenf nodu durumundan da etkilenmektedir. Lenf nodu pozitif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir (70). HER-2 durumu da kemoterapi etkinliğinde rol oynamaktadır. HER-2 pozitif hastalarda antrasiklin temelli adjuvan tedaviler siklofosfamid/metotreksat/flourourasil rejiminden daha etkili iken, HER-2 negatiflerde benzer etkinlik gözlenmiştir (76).

Taksanların (dosetaksel ve paklitaksel) antrasiklin tedavilere eş zamanlı veya ardışık olarak eklenmesi de 5 yıllık tekrarlama oranında %4-7 mutlak azalma

sağlamıştır (77). HER-2 pozitif meme kanserli hastalarda IgG1 yapısında HER-2 ye karşı humanize bir monoklonal antikor olan trastuzumabın adjuvan tedaviye girmesiyle ek olarak hastalığın tekrarlama oranlarında %4 mutlak azalma sağlanmıştır (78,79).

Son yıllarda düşük risk özellikleri taşıdığı halde adjuvan kemoterapiden fayda görecek hastaları belirlemede kullanılacak gen ekspresyonları üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri Oncotype DX yönteminde meme kanseri ile ilişkili genler araştırılmakta ve hastalar düşük, orta ve yüksek tekrarlama skorlarına sahip olanlar diye sınıflandırılmaktadır. Bu yöntem kemoterapi uygulanacak hastaların seçiminde katkı sağlamaktadır (80).

HER-2 pozitif invaziv meme kanseri olan hastalarda tümör 5 mm'den büyük ve/veya lenf nodu tutulumu varsa, kemoterapi ile birlikte trastuzumab verilmelidir. Kemoterapiye trastuzumab eklenmesi hastaliksız sağkalımı % 40, genel sağkalımı % 33 oranında artırmaktadır. Trastuzumabın sağkalım yararı özellikle kemoterapi ile birlikte verilmesi durumunda daha anlamlı olmakla birlikte kemoterapi ile eş zamanlı hem de ardışık uygulamada görülmektedir. Trastuzumab için önerilen standart süre 1 yıldır. HER-2 pozitif hastalarda önerilen kemoterapi rejimi 4 kür AC sonrasında 4 kür taksanla birlikte trastuzumab verilmesi ve sonrasında 1 yıla tamamlanmasıdır. Antrasiklin alamayanlarda TCH(docetaksel, carboplatin, trastuzumab) verilebilir (54,55).

Lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi verilir sonra cerrahi tedavi uygulanır. Neoadjuvan kemoterapide antrasiklin ve taksanlar standart kemoterapi rejimleridir. Kemoterapi almasında kontrendike olan veya ileri yaşlı olan seçilmiş ER pozitif hastalarda endokrin tedavi uygulanabilir. HER-2 pozitif hastalarda neoadjuvan trastuzumab uygulanmasının patolojik tam remisyon yanıtını artırdığı gösterilmiştir (54).

Güncel olarak kullanılan adjuvan kemoterapi rejimleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (76).

Tablo 4. Meme kanseri adjuvan tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçları

KT rejimi	ilaç dozları	KT kür sayısı ve süresi
AC	Doksozobisin 60 mg/m ² Siklofosfamid 600mg/m ²	21 gün ara ile 4 kür
TAC	Dosetaksel 75 mg/m ² Doksozobisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 gün ara ile 6 kür
FAC	5-fluorourasil 500 mg /m ² 1,8 Doksozobisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 gün ara ile 6 kür
CAF	Siklofosfamid 100 mg/m ² PO 1-14 Doksozobisin 30 mg/m ² 1,8 5-fluorourasil 500 mg/m ² 1,8	28 gün ara ile 6 kür
CMF	Siklofosfamid 100 mg/m ² PO 1-14 gün Metotraksat 40 mg/m ² 1,8 5-fluorourasil 600 mg/ m ² 1,8	28 gün ara ile 6 kür
4 kür AC+4 kür T	4 kür AC takiben 4 kür Dosetaksel 100 mg/m ²	
4 kür AC+ 4 kür T 1 yıl H	4kür AC takiben 4 kür T+ 8 mg/kg yükleme dozunda sonra 6 mg/kg 21 gün ara ile Herceptin(trastuzumab) 52 hafta	

Hormonal Tedavi: Tamoksifen selektif bir östrojen reseptör modülatörüdür (SERM - selective estrogen modülatör). Östrojen reseptöründe kompetitif antagonizma ile meme kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe eder. Hem premenapozal hem de postmenapozal hastalarda kullanılır. Plasebo ile karşılaştırıldığında meme kanseri 15 yıllık rekürans riskinde yüzde 13, mortalitede ise %15 mutlak azalma sağlar. Premenapozal hastalarda 5 yıl süreyle kullanılır. Tamoksifen tek ajan olarak kullanıldığında hem hastalıksız sağkalım hemde genel sağkalım avantajı sağlar. Tamoksifen ile eşdeğer olarak düşünülmesine de tamoksifen tedavisini kabul etmeyen premenapozal kadınlarda ilaçsız izlem yerine over baskılanması tercih edilmelidir. Over baskılanması için gonadotropin salgılatıcı hormon (GNRH) reseptörü agonistleri (leuprolid, goserelin) ya da kalıcı olarak over ablasyonu sağlayacak olan cerrahi ya da radyoterapi yöntemleri kullanılabilir. Kemoterapiye bağlı olarak amenore geliştirmiş olan kadınlarda Aromataaz İnhibitörleri (Aİ) kullanımı sırasında overler yeniden işlevsel hale gelebilir ve bu

grup hastalarda Aİ kullanılmamalıdır. Tamoksifen teratojenik bir ajandır ve premenopozal hastalara tedavi süresince gebelikten korunmalarının önemi vurgulanmalıdır. Gebe kalmak isteyen hastalar konjenital anomali riskini azaltmak için tamoksifeni bıraktıktan sonra en az iki ay gebelikten korunmaya devam etmelidirler (81).

Postmenopozal kadınların çoğunda (Aİ) ile tedaviye başlanır. Aİ ile tamoksifen arasında tercih yaparken göz önüne alınan en önemli faktör yan etki profilleridir. Tamoksifenin sık görülen yan etkileri arasında sıcak basmaları, endişe edilen yan etkileri arasında ise tromboembolizm, serebrovasküler olaylar, endometriyum hiperplazisi ve endometriyal karsinom yer alır. Aİ grubu ilaçlarla ise eklem ağrıları ve eklem sertliği, osteopeni/osteoporoz, hiperkolesterolemi ve nadir olarak da kardiyovasküler hastalık görülebilir(82). Postmenopozal HR pozitif meme kanseri tedavisinde komorbiditeler gözden geçirilmeli ve bahsedilen yan etki profilleri göz önüne alınmalıdır. Kemik dansitesinde azalma Aİ'ler ile sık görülebildiği için bu grup ilaçlar ile tedavide kalsiyum desteği uygulanmalı ve düzenli aralıklarla kemik dansitometrisi kontrolleri yapılmalıdır. Tamoksifen tedavisi süresince anormal uterin kanamalar dikkatlice değerlendirilmeli ve düzenli jinekolojik kontroller önerilmelidir. Postmenopozal HR pozitif meme kanserinde 5 yıl Aİ ile hormonal tedavi verilmesi sık uygulanan bir tedavi yöntemidir. Postmenopozal kadınlarda 5 yıl süre ile uygulanan Aİ tedavisi 5 yıl sadece tamoksifen karşılaştırıldığında Aİ'leri tamoksifene karşı üstün bulunmuştur. Aİ'lerinin postmenopozal HR pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisindeki yerini ortaya koyan en önemli çalışmalardan biri olan Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) çalışmasının 10 yıllık analizinde, 5 yıl tek ajan anastrozol tedavisinin tamoksifene üstünlüğünü göstermiştir (83). Aİ'lerin etkinliklerinin birbirleriyle eş değer olduğu düşünülmektedir (84). Postmenopozal HR pozitif meme kanserinin hormonal tedavisinde 'switch therapy', de uygun bir tedavi yaklaşımıdır (85). Hastalarda ilk 2-3 yıl tamoksifen kullanıldıktan sonra 5 yıllık tedavinin kalan 2-3 yılında Aİ'ne geçilmesi şeklinde 'switch' tedavisi, kabul edilebilir bir adjuvan hormonal tedavi yöntemidir. 5 yıl sadece letrozol kullanılması ile karşılaştırıldığında, letrozol ile tamoksifenin birlikte 'switch' yöntemi ile kullanılması benzer hastalısız ve genel sağkalım oranları ortaya koymuştur(85). Büyük bir meta-analizde 5 yıl sadece tamoksifen kullanılması ile karşılaştırıldığında, switch tedavisi ile 6 yıllık

rekürens ve 5 yıllık meme kanseri mortalitesi oranlarında istatistiksel olarak önemli bir azalma gözlenmiştir(84). Uzatılmış Ardışık Tedavi - NCIC CTG MA.17 çalışmasında 5 yıl tamoksifen tedavisini tamamlamış yaklaşık 5000 postmenopozal kadında letrozol ile ilave 5 yıl hormonal tedavi plasebo ile karşılaştırılmıştır. Ardışık letrozol tedavisi ile hastaliksız sağkalım (risk oran 0,68; %95 konfidans aralığı 0,45-0,61) ve genel sağkalımda (0,51; 0,42-0,61) iyileşme gözlenmiştir (86).

2.1.7. Metastatik Meme Kanseri

Nadir vakalar dışında metastatik meme kanseri kürabl değildir. Tedavide temel amaç hastalıkla ilgili semptomların palyasyonuna yöneliktir. Hormon reseptörü pozitif hastalarda semptom ve hayatı tehdit edici metastazlar yoksa, tek ajan hormonal tedaviler önerilir. Postmenopozal kadınlarda hormonal tedavide önerilebilen ilaçlar ve dozları şu şekildedir; aromataz inhibitörleri (anastrozol 1 mg PO, exemestane 25 mg PO, letrozol 2.5 mg PO), tamoksifen 20 mg PO, fulvestrant 500mg, megestrol acetate 40 mg PO, fluoksimesterone 10 mg PO, dietilstilbesterol 5 mg PO. Premenopozal kadınlarda önerilebilecek hormonal tedavi ajanları ise tamoksifen, LHRH analogları veya cerrahi veya radyoterapik ooforektomi, megestrol acetate, fluoksimesterone, dietilstilbesterol'dur.

Altın standart bir kemoterapi rejimi yoktur. Tek ajan veya kombinasyon olarak kemoterapi rejimleri kullanılabilir.

Tablo 5. Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçları

Antrasiklinler	Taksanlar
Doksorubisin	Paklitaksel
Epirubisin	Dosetaksel
Lipozomal doksorubisin	Albumin bağlı paklitaksel
Mikrotübül inhibitörleri	Anti Metabolitler
Vinorelbin	Gemsitabin
Eribulin Ixabepilone	Kapesitabin
Diğer Ajanlar	
Siklofosamid	Cisplatin
Karboplatin	

HER-2 pozitif metastatik meme kanserinde tek olarak veya kemoterapi ile kombine olarak trastuzumab kullanılır. Trastuzumab ile progresyon gelişenlerde lapatinib 1250 mg/gün (HER-2 ve EGFR-1 tirozin kinaz inhibitörü) kapesitabinle kombine olarak kullanılır. Kemik metastazı olanlarda bifosfonat kullanılır. Beyin ve orbita metastazı, kemik metastazı, servikal kord basısı durumlarında lokal kontrol amacıyla ilave o bölgeye radyoterapi verilir (87).

2.1.8. Tamoksifen Direnci

Günümüzde tamoksifene karşı ilaç direnci için üç olası mekanizma bulunmaktadır. Hasta metabolizmasındaki değişikliklerle tamoksifenin etkinliği değiştirilebilir ya da ER pozitif tümör tedaviye dirençli hale gelebilir (10).

Metabolik direnç: Tamoksifenin metabolik aktivasyonu, N-desmetiltamoksifene demetilasyon ve ardından hidroksi metabolit endoksifene dönüşüm yoluyla gerçekleşir (88). Metabolik aktivasyonun, tamoksifenin güçlü antiöstrojenik ve antitümör aktivite kazanması için önemli olduğu düşünülmektedir. Kapsamlı laboratuvar çalışmaları endoksifenin CYP2D6 enzim sistemi tarafından oluşturulduğunu göstermiştir (89). Bununla birlikte, popülasyonda CYP2D6 enzimi, ilaç metabolizmasını etkileyebilecek kadar büyük çeşitlilik gösterir. Popülasyonun yaklaşık %10'unda CYP2D6 varyantları olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda aromataz inhibitörleri gibi diğer antiöstrojenik tedaviler düşünülmez. Tamoksifen bir ön ilaçsa ve tümör ER'de en yüksek antitümör etkinliğe ulaşması için endoksifene dönüşmesi gerekiyorsa, o zaman bu hastalarda önemli sıcak basmaları da olabilir. Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI), sıcak basmalarının tedavisinde önemli olduğu bulunmuştur. Tamoksifenin premenopozal hastalarda uzun süreli adjuvan tedavi olarak yaygın şekilde kullanılması doğal olarak SSRI kullanımını arttırmıştır. Ancak, fluoksetin ve paroksetin gibi SSRI'lar CYP2D6 enziminin güçlü inhibitörleridir (90). Bu nedenle, semptom tedavisi yanlış SSRI uygulanması durumunda tamoksifenin etkinliğini azaltabilir. Venlafaksin, CYP2D6 enzim sistemi için afinitesi çok düşüktür ve bu ilaç, sıcak basmalarının tedavisinde tercih edilen ajandır (90).

İntrinsik direnç: ER pozitif tümörlerin bir bölümü tamoksifen tedavisine intristik olarak dirençlidir. Tarihsel olarak, ER ve PR pozitif metastatik meme

kanseri antihormonal tedaviye yaklaşık %80 yanıt verirken, ER pozitif ancak PR negatif olan tümörlerde bu oran %40'dır. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-1 (EGFR) yolağı yoluyla artmış büyüme faktörü sinyalizasyonunun, meme kanseri hücrelerinde östrojene bağlı PR indüksiyonunu bozduğu ve artmış parakrin büyüme faktörü uyarımının ER'de antiöstrojen tedavisinin etkinliğini azalttığı bilinmektedir(6).

Kazanılmış direnç: Laboratuvar çalışmaları, ER pozitif, PR pozitif MCF-7 tümör implante edilen atimik farelerde sürekli tamoksifen tedavisi sonunda, tamoksifen tarafından stimule edilen tümörlerin geliştiğini ve tamoksifen veya östradiolün bu tümörlerin büyümesine neden olduğunu göstermektedir. Tedavi uygulanmaması ya da saf antiöstrojen fulvestrant ile tedavi, tümör büyümesine neden olmamaktadır. Ovariyektomi yapılmış atimik farelerde tedavi uygulanmaması, bir aromataz inhibitörü ile tedavi uygulanmasına denk olduğundan ve fulvestrant ER'yi parçaladığından, tümör büyümesini önlediği sonucuna varılır (6,91).

Goss ve ark. Tamoksifen ile 5 yıl tedavi edilen ER pozitif tümürlü hastaların, sonraki 5 yıl aromataz inhibitörü letrozol ile uygulanan tedaviye de yanıt verdiklerini göstermiştir (92). Bu sonuç 5 yıllık tamoksifen uygulaması boyunca meme kanseri mikrometastazlarında kazanılmış direncin yavaş geliştiği ve böylece bu hastaların, östrojen sentezleme yeteneklerini bloke ederek tümör büyümesini önleyen çapraz dirençli olmayan tedaviye yanıt verdikleri şeklinde yorumlanabilir. Sonuç olarak, tamoksifenden sonra letrozol kullanımı tamoksifenin adjuvan tedavi bırakıldıktan sonra en az 10 yıl devam eden, bilinen uzun süreli antitümör etkisini daha da arttırmaktadır (93).

2.2. SURVİVİN

Survivin BIRC5 (Baculoviral inhibitör of apoptos repeat containing 5) olarak da bilinen önemli bir apoptoz inhibitörüdür. Özellikle kanser hücrelerinde eksprese edilir (94). Survivin fonksiyonel ve yapısal olarak diğer IAP üyelerinden farklıdır. Diğerlerine göre daha küçüktür. 142 aminoasitten oluşur. Amino terminalinde yalnızca bir BIR halkası vardır ve farklı olarak karboksi terminalinde çinko bağlayabilen RİNG halkası yoktur. Onkogenez ile ilişkisi gösterilmiş olan tek IAP

üyesidir. Survivin gen lokusu 17. kromozomda lokalizedir, 4 ekzon ve 3 introndan oluşur. Survivin Ex-3, 2 alfa, 2B,3B olarak 4 varyantı bulunmaktadır (95,96).

Survivin onko-fetal proteinlerdendir. Embriyonik yaşamda ve birçok tümörde yüksek düzeyde ifade edilirken maturasyonunu tamamlamış dokularda ifade edilmez. Ancak son zamanlarda timus, CD34+ hemopoetik kök hücrelerde, endotelial hücrelerde, kolonik mukozoda, uterin serviksin epitelyal hücrelerinde survivin ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Survivin bifonksiyonel bir proteindir. Anti-apoptotik etkilerine ek olarak hem normal hücrelerde hem de maliyn hücrelerde mitozu regüle eder (97,98).

2.2.1. Survivin ve Apoptozis

İlk yapılan çalışmalarda survivinin anti-apoptotik etki mekanizmasında direkt olarak kaspaz-3 supresyonu sorumlu tutulmaktaydı. Ancak üç boyutlu ultrastrüktürel çalışmalar survivinin BIR halkasının kaspaz-3'ün enzimatik olarak aktif olan bölgesini bloke edecek kadar uzun olmadığını göstermektedir. Muhtemelen survivin direkt olarak kaspaz-9'a bağlanmaktadır. Çünkü üç boyutlu çalışmalar ile survivinin BIR halkasının yapısı diğer bir IAP olan XIAP nin BIR yapısına benzemektedir ve bu halka in vitro koşullarda direkt olarak kaspaz-9'a bağlanarak onu inhibe eder. Diğer bir mekanizma da SMAC/Diablo adı verilen mitokondriden apoptozis sırasında Sit-c ile birlikte salınan proapoptotik bir molekülün inaktivasyonudur. SMAC/Diablo, IAP lere bağlanarak onların kaspazları baskılayıcı etkisini engeller. Teorik olarak survivin SMAC/Diablo'ya bağlanır. SMAC/Diablo ile bağlanan survivin diğer IAP'leri bu proteinin inhibitör etkisinden korur; böylelikle kaspaz supresyonu devam ederek apoptozis bloke olur (99). Survivin p53 ilişkili apoptoziste önemli rol oynadığına dair kanıtlar vardır. P53 direkt ve indirekt yoldan survivin transkripsiyonunu bloke eder. Tersine de survivinin aşırı ifade edilmesi p53 bağımlı apoptozisi inhibe eder.

Survivin apoptozisi invivo ve invitro koşullarda bloke ettiğine dair 3 farklı deneysel kanıt vardır (100).

- 1- Rekombinant olarak survivin ifade eden hücre dizileri apoptotik sinyallere dirençlidir.
- 2- Transgenetik hayvanlar kullanılarak survivinin anti-apoptotik etkisi invivo koşullarda gösterilmiştir. Epidermal keratinositleri survivin ifade ettirilen farelerde, bu hücrelerin ultraviyole-B tarafından indüklenen apoptozise dirençli oldukları gösterilmiştir.
- 3- Survivin yolağının inhibisyonu spontan kaspaz aktivasyonu ve apoptozisle sonuçlanır. Bu durum survivin dominant negatif mutantlarda veya survivin anti-sens oligonükleotidler kullanılarak invitro ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir.

2.2.2. Survivin ve Hücre Bölünmesi

Survivin hücre siklusunun G1 fazında ifade olmaz. Ancak G2/M fazında ifadesi yaklaşık 10 kat artar (101). Survivin hücre bölünmesi için kritik öneme sahiptir. Mitoz esnasında ağ iplikçiklerine tutunur. Genetik olarak survivini defektli hücrelerde anormal sayıda sentrozomlar, multipolar mitotik ağ iplikçikleri, sitokineziste yetersizlik ve multinükleer dev hücre formasyonları görülür. Embriyonik dönemde de maturasyon için vazgeçilmezlerdir. Örneğin survivin knock-out fare embriyolarında mikrotübül ağında ciddi defektler, multinükleer hücre formasyonları ve %100 embriyonik ölüm bildirilmiştir (102). Survivin asıl etkin olduğu dönem metafazdır. Bu dönemde temel olarak mitotik mikrotübüllerde ve sentrozomlarda lokalizedir. Ancak anafazda, ağ iplikçiklerinde mitozun geç evrelerinde mitotik midbodylerde de bulunur. Anti-survivin antikorlarının mikroenjeksiyonu ağ iplikçiği formasyonunda kritik defektlere, kardeş kromatinlerin erken ayrışmasına yani anormal metafaz progresyonuna yol açar. Sentrozomlar ve mitotik midbodylerdeki survivine yönelik antikor mikroenjeksiyonları metafaz arresti ve sıklıkla apoptozisle sonuçlanır (103).

Survivin aşırı ifadesi akciğer, meme, ösefagus, pankreas, mesane, uterus, serviks, over, büyük hücreli NHL, lösemi, nöroblastom, melanom, gastrik tümörler,

kolon kanseri, mide, karaciğer, oral kanserler, laringeal SCC, osteosarkom ve prostat kanserinde artışa neden olur (104).

Survivin meme kanserinde hormon reseptörü negatif olanlarda, pozitif olanlara göre daha fazla salınmaktadır. Premenopozal hastalarda da, postmenopozal hastalara göre daha fazla salınmaktadır (105). Survivin ifade eden tümörlerin KT' ye daha duyarlı oldukları düşünülmektedir. Meme kanserinde endokrin tedavi alan hastaların boyanma faktörüne bakılmaksızın kısa sürede progrese oldukları, fakat yüksek sürvivin düzeyleri olan hastaların KT'ye daha iyi cevap verdikleri bildirilmektedir (106).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTALAR

2003- 2011 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bölümünde meme kanseri tanısı alan ve tamoksifen kullanan 50 hasta retrospektif olarak araştırıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Operabl meme kanseri tanısı konmuş ve opere edilmiş olan,
2. Hormon reseptörü pozitif olan
3. Adjuvan tedavi olarak tamoksifen başlanmış ve hastalık nüksüne kadar veya nüks yok ise en az 3 yıl süreyle tamoksifen kullanmış olan,
4. Nüks gelişene kadar veya nüks yok ise en az 3 yıl süreyle takip edilmiş olan hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil etmeme kriterleri;

1. Metastatik meme kanseri olan,
2. Operasyondan sonraki ilk 6 ay içinde veya tamoksifen başlandıktan sonraki ilk 3 ay içinde nüks gelişen,
3. İkinci primer tümörü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar 2 ayrı gruba ayrıldı. Birinci grup tamoksifen duyarlı hastalar olarak adlandırıldı. Bu grupta tamoksifen kullanan ve tamoksifen kesildikten sonraki 1 yıl içinde nüks gelişmeyen hastalar alındı. İkinci grup ise tamoksifen kullanırken ya da tamoksifen kesildikten sonraki 6 ay içinde nüks gelişen hastalar alındı. Her iki gruba belirlenen periyod içinde gelmiş olan hastalar hasta alım kriterleri doğrultusunda sıralı olarak alındı. Her bir grup 25'er hasta olacak şekilde hasta alım periyodu belirlendi.

Klinopatolojik değerlendirmeler: Hastaların yaş, ailede kanser öyküsü, kanser evresi, ameliyat tipi, hormonal durum, eşlik eden hastalıklar, aldığı kemoterapiler, radyoterapiler ve tamoksifen kullanım süresi kaydedildi.

Hastaların poliklinik ve patolojik kayıtları incelenerek varsa nüks tarihleri ve son kontrol tarihleri belirlendi. Son kontrol tarihinden itibaren 6 aydan daha uzun süre geçmiş olanlar telefonla ulaşılarak nüks ve sağkalım durumları belirlendi. Tüm veriler 1 Mayıs 2013 tarihi itibarıyla güncellendi.

Hastaların patoloji raporları incelenerek tümör boyutu, T evresi, nodal tutulum durumu, tümör greydi v.b parametreler kaydedildi.

Hastalara ait hematoksilen-eosin boyanmış preparatlar tek bir patolog tarafından yeniden değerlendirildi. Rutin deparafinizasyon ve rehidrasyon uygulamaları ile 4 mikron kalınlığında örnekler elde edildi. İmmunohistokimyasal boyama için 1:200 oranında sulandırılmış survivine karşı monoklonal antikor (Santa Cruz FL142) kullanıldı. İmmunohistokimyasal inceleme Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında deneyimli bir patolog tarafından yapıldı.

Survivin boyanması sitoplazmik ve nükleer olarak boyanan tümöral hücre oranına göre derecelendirildi. Boyanma olmayan veya %5 den az boyanan hücreler negatif, %5-25 arası (+), %25-50 arası (++), %50-75 arası (+++), ve %75 üzeri boyanma (++++) olarak kabul edildi. Survivin boyanma yoğunluğu hafif, orta, kuvvetli olarak sınıflandırıldı.

Boyanması %25 üzerinde olanlar yüksek ekspresyon %25 ve altında olanlar düşük ekspresyon olarak değerlendirildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Beş yıllık hastalısız ve genel sağkalım süreleri belirlendi. Tanı tarihinden itibaren ilk nüks gelişene kadar olan süre hastalısız sağkalım süresi ve tanıdan son kontrol tarihi ya da exitus oluncaya kadar geçen süre genel sağkalım süresi olarak belirlendi. Tüm sağkalım verileri 1 Mayıs 2013 tarihi itibarıyla güncellendi. Verilen istatistiksel analizde; kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sağkalım analizlerinde ise Kaplan-Meier sağkalım analizi SPSS 10.01 programı kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya her iki grupta toplam 50 hasta alındı. Hastaların hepsi kadın idi. Tamoksifen duyarlı ve dirençli grubun her ikisi de 25 hastadan oluşuyordu. Tamoksifen dirençli grup da median yaş 57 (dağılım 31-79) idi. Tamoksifen duyarlı grup da median yaş 59 (dağılım 32-82) idi.

Hastaların medyan takip süresi 85 ay (dağılım 25-179)

Hastaların özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hasta özellikleri

	Tmx duyarlı	Tmx dirençli	P
Hasta Sayısı	25	25	
Cinsiyet	Kadın	Kadın	
Yaş	59(32-82)	57(31-79)	0.436
Evre			
I	%32	%20	0.132
II	%56	%44	
III	%12	%36	
Operasyon tipi			
MRM	%72	%56	0.018
MKC	%28	%44	
Adjuvan KT alanlar(oran)	%85	%76	0.108
Adjuvan RT alanlar(oran)	%40	%52	0.088
Tamoksifen kullanma süresi ay (dağılım,ay)	48 (24-60)	36 (8-60)	0.002

Hastaların İHK olarak nükleer ve sitoplazmik survivin boyanma özelliklerine göre gruplara dağılımı Tablo 7’ de verilmiştir.

Tablo 7. Nükleer ve sitoplazmik sürvivin boyanma özellikleri

	Tamoksifen dirençli	Tamoksifen duyarlı	P
Nükleer survivin ekspresyonu yüksek	%56 (14/25)	%28 (7/25)	0.045
Sitoplazmik survivin ekspresyonu yüksek	%64 (16/25)	%72 (18/25)	0.544

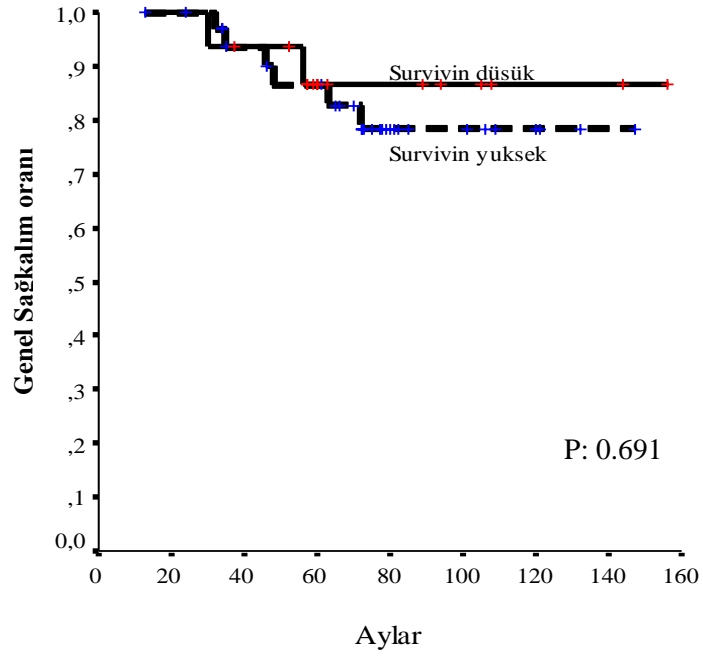
Tamoksifen dirençli grup da nükleer survivin ekspresyonu, tamoksifen duyarlı gruba göre daha yüksekti (p= 0.045).

Tablo 8. Tedavi sonuçları

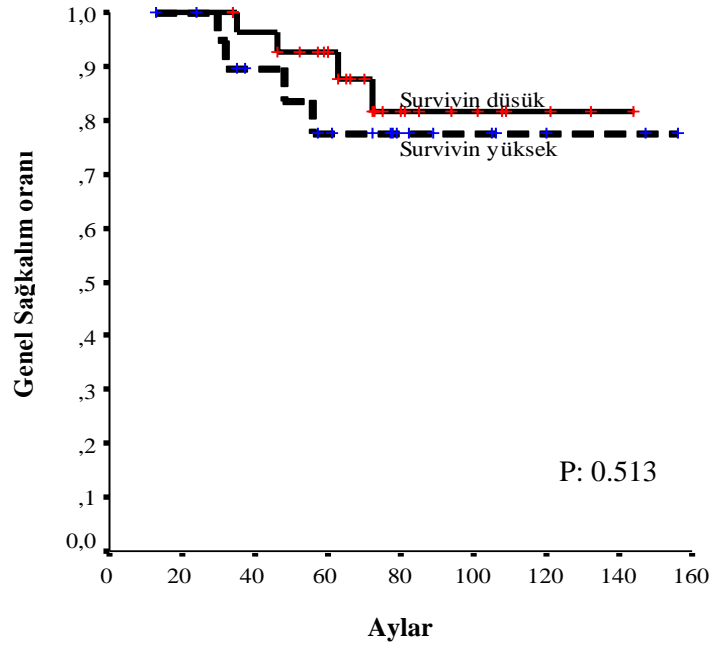
	Tamoksifen duyarlı	Tamoksifen dirençli	P
Nüks oranı	%0	%100	0.00001
Medyan sağkalım	Ulaşılamadı	Ulaşılamadı	
5 yıllık sağkalım	%100	%71	0.001
5 yıllık DFS	%100	%60	0.001

Tablo 9. Survivin ekspresyonuna göre 5-yıllık sağkalım sonuçları

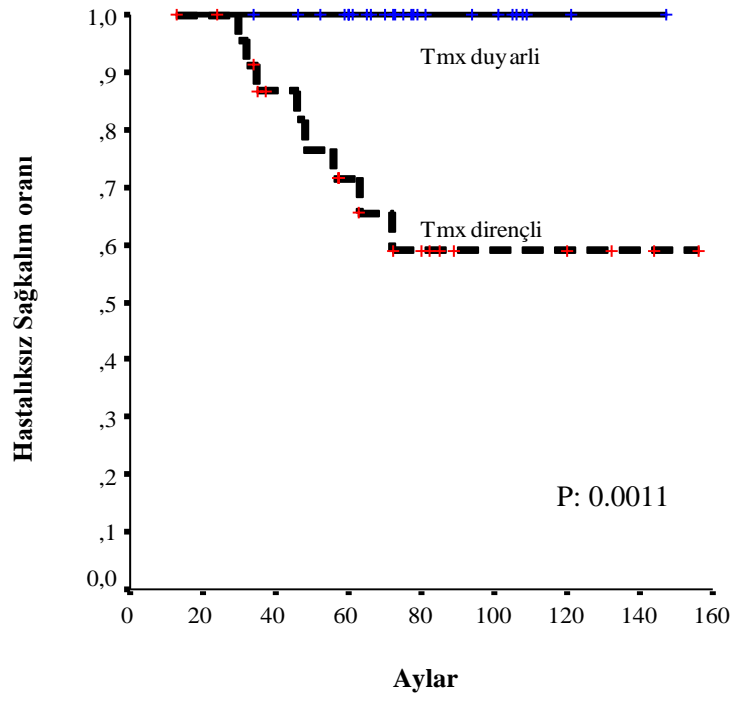
	Survivin yüksek	Survivin düşük	P
Nükleer boyanma	%77.5	%92.5	0.122
Sitoplazmik boyanma	%86	%82	0.440



Şekil 1. Sitoplazmik sürvivin ekspresyonu düzeyine göre (%25 ve altında olanlar düşük, üzerinde olanlar yüksek) genel sağkalım eğrileri



Şekil 2. Nükleer sürvivin ekspresyonu düzeyine göre (%25 ve altında olanlar düşük, üzerinde olanlar yüksek) genel sağkalım eğrileri



Şekil 3. Hastaların gruplara göre hastaliksız sağkalım eğrileri

5. TARTIŞMA

Kanser oluşumu ve gelişiminde apoptoz mekanizmasındaki bozukluklar önemli rol oynamaktadır. Apoptozis değişik aktive ve inhibe edici faktörler tarafından sıkı kontrol altında tutulan önemli bir olaydır. Kanserde ise antiapoptotik proteinler aracılığı ile apoptozisin inhibisyonu söz konusudur. Survivin bcl-2 ve diğer apoptozis inhibe eden proteinlerin (IAP) aksine farklılaşmasını tamamlamış normal yetişkin dokularda belirlenemeyen, ancak çeşitli kanser tiplerinde ekspresyona edilebilen bir proteindir. Diğer apoptozisi inhibe eden proteinlerde de bulunan BIR (Baculovirus IAP repeat) bölgesi ile kaspazlara bağlanarak etkisini göstermektedir (107).

Survivin overekspresyonu akciğer, meme, ösefagus, pankreas, mesane, uterus, serviks, over, lenfoma, lösemi, nöroblastom, melanom, gastrik tümörler, kolon kanseri, oral kanserler, tiroid tümörleri, osteosarkom ve prostat kanserinde gösterilmiştir (104).

Tamoksifen nonsteroidal trifeniletillen türevidir ve selektif östrojen reseptör modülatörüdür, ER pozitif meme kanserinde pre ve post menopozal kadınlarda son 20 yılda kullanılan temel endokrin tedavidir. Ancak ER pozitif meme kanserli hastaların yaklaşık %40'ı tamoksifen tedavisine cevap vermezler. Ayrıca tamoksifen sadece kısa bir süre için etkilidir ve tümörlerin çoğu tamoksifene 2-5 yıl içinde direnç kazanırlar (7).

Ryose Moriai ve ark. yaptıkları çalışmada hücre kültüründe survivinin tamoksifene karşı dirençte ki rolünü araştırmışlardır. MCF-7 meme kanseri hücrelerindeki tamoksifenin doza bağlı olarak apoptozis oranını artırdığı gösterilmiştir. Fakat survivin aşırı ifadesi olan hücrelerde apoptozis daha az olmaktadır. Daha önce kolon kanserinde survivin ekspresyonunu azaltan kolesterol sentezini bloke eden ilaçların tamoksifen ile kombine kullanılırsa tamoksifen direnci azalacağı gösterilmiştir (7,93).

Tamoksifenin indüklediği apoptozisde kaspaz 3, kaspaz-7, kaspaz-8 ve kaspaz-9 rol oynar. Survivin ise kaspaz-3 ve kaspaz-9 bloke ederek tamoksifen direncinde rol oynayabilmektedir (7).

AI-Joudi S F ve ark. yaptıkları çalışmada invaziv duktal karsinom ile survivin ekspresyonu arasındaki klinopatolojik ilişkiyi araştırmışlardır. Meme kanserinde nükleer boyanmanın iyi prognoza, sitoplazmik boyanmanın ise kötü prognoza işaret ettiğini bulmuşlardır (108). Fakat bizim çalışmamızda tamoksifen dirençli grup da nükleer boyanmanın daha yüksek olduğunu bulduk ($p= 0.045$). Bu bulgumuz nükleer survivin ifadesinin tamoksifen direnci için bir marker olabileceğini düşündürmektedir. Ancak hasta sayımızın az olması nedeniyle bu konuda daha fazla yorum yapabilmek için hasta sayısını artırılarak bu bulgunun teyid edilmesine ihtiyaç vardır.

Hong SE ve ark. yaptıkları çalışmada S6 (kinase) 1 (S6K1) inhibisyonunun MCF-7 hücrelerindeki tamoksifenin indüklediği apoptozisi arttırdığını gösterdiler. S6K1 inhibisyonunun survivin translasyonunu azalttığı ve böylece tamoksifen direncini azalttığı gösterilmiştir (109).

Span PN ve ark. yaptıkları çalışmada, meme kanserli hastalarda survivin düzeyi yüksek olanlarda endokrin tedaviye iyi cevap vermedikleri, fakat kemoterapiye iyi cevap verdiklerini göstermiştir. Bunu da survivinin farklı fonksiyonlarına bağlamışlar (106).

Kumkum Jha ve ark. yaptıkları çalışmada, meme kanserinde survivin ekspresyonu, immunohistokimyasal metodla % 65.3, RT-PCR ile %93.6 bulmuşlardır. Survivin over ekspresyonunun HER-2 ve EGFR ekspresyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (110).

Jan-Shou Chu ve ark. Yaptıkları çalışmada, meme kanserinde survivin ekspresyonu ile yüksek histolojik greyd, yüksek mitotik oran, p53 overekspresyonu ve bcl-2 arasında ilişki bulmuşlardır. Survivin ekspresyonu ile hasta yaşı, tümör boyutu, ER, PR, bax ekspresyonu arasında ilişki bulunmamıştır (111).

Shin-Ichi Yamashita ve ark. yaptıkları çalışmada, meme kanserinde survivin düzeyi ile hastaların klinopatolojik özelliklerini karşılaştırmışlar. Tümör (T1-T4) boyutu anlamlı olarak survivin ekspresyonu ile ilişkili bulunmuş. Nod-pozitiflerde,

nod-negatiflere göre ve greyd 3 olanlarda, greyd 1 olanlara göre survivin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Evre 1 ve 2 olan meme kanserli hastalarda survivin düzeyi düşük olanlarda, yüksek olanlara göre anlamlı olarak hastaliksız sağkalım daha yüksek bulunmuş. Bu çalışmanın sonucunda erken evre meme kanserinde survivin ekspresyonunun rekürrensi gösteren bir belirteç olabileceği düşünülmüş (112).

Nermeen S. ve ark. yaptıkları çalışmada, meme kanserinde survivin ekspresyon oranını % 78.5 olarak bulmuşlar. Survivin ekspresyonu ile tümör boyutu, yüksek histolojik greyd, lenf nodu metastazı, ileri tümör evresi, MIB-1 ekspresyonu, ER negatif ve PR negatif arasında ilişki bulmuşlar. Triple negatif ve ER, PR negatif, HER-2 pozitif olanlarda luminal subtiplere göre survivin ekspresyonu daha fazladır (113).

Bizim çalışmamızda meme kanserli hastalarda survivin İHK olarak nükleer vesitoplazmik olarak boyandı. Tamoksifen dirençli grup da nükleer boyanma %56, tamoksifen duyarlı grup da %28 bulduk (p=0.045). Bu bulgu meme kanserli hastalarda nükleer survivin boyanma özelliklerinin tamoksifen tedavisi seçiminde bir belirteç olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir. Ancak hasta sayımızın az olması nedeniyle bu bulgunun hem erken evre meme kanserinde ve hem de metastatik meme kanserli daha fazla hasta ile teyid edilmesi gerekmektedir. Ayrıca in-vitro çalışmalar ile survivin aşırı ifadesinin hangi mekanizmalar üzerinden tamoksifen direncinde rol oynayabileceğinin de araştırılmasında yarar vardır.

6. SONUÇLAR

- 1- Tamoksifen dirençli grupda sitoplazmik boyanma %64, tamoksifen duyarlı grupda %72 olarak bulundu (p=0.544).
- 2- Tamoksifen dirençli grupda nükleer boyanma %56, tamoksifen duyarlı grupda %28 olarak saptandı(p=0.045).
- 3- Tamoksifen duyarlı grupda nüks oranı %0 iken, tamoksifen dirençli grupda %100 olarak bulundu. Bu sonuç çalışmanın dizaynından kaynaklandığı için bu çalışmadan doğrudan elde edilebilecek bir sonuç değildir.
- 4- Tamoksifen duyarlı grupda 5 yıllık sağkalım %100 iken, tamoksifen dirençli grupda %71 idi. Fakat buradaki fark sadece survivin düzeyine bağlı değildi. Bu sonuç çalışmanın dizaynından kaynaklandığı için bu çalışmadan doğrudan elde edilebilecek bir sonuç değildir.

ÖZET

Meme Kanserinde Survivin İfadesinin Tamoksifen Direncine Etkisi

Survivin antiapoptotik bir proteindir. Embriyonik yaşamda ve birçok tümörde yüksek düzeyde eksprese olmasına rağmen normal dokularda bulunmaz. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir. Meme kanserinin standart tedavisi kemoterapi, estrogen reseptörü pozitif olan hastalarda endokrin tedavi ve HER-2 pozitif hastalıkta trastuzumab tedavilerinin birlikte veya ardışık uygulanmasıdır. Fakat bazı hastalarda endokrin tedaviye karşı direnç gelişmektedir.

Bu tez çalışmamızda amaç survivin ekspresyonunun tamoksifen direncine olan etkisini değerlendirilmiştir. 2003-2011 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim dalında meme kanseri tanısı ile adjuvan tamoksifen kullanan hastalar çalışmaya alındı. Tamoksifen duyarlı ve dirençli her iki grup da 25'er hasta incelendi. Survivin ekspresyonu survivin antikorları kullanılarak immunhistokimyasal olarak değerlendirildi. Nükleer vesitoplazmik survivin ekspresyonları boyanma yüzdesine göre derecelendirildi.

Tamoksifene dirençli grup da nükleer boyanma, tamoksifen duyarlı gruptakine göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.045$). Sitoplazmik boyanma tamoksifen duyarlı grupta daha fazla idi fakat anlamlı değildi ($p=0.544$).

Nükleer survivin overekspresyonunun, tamoksifen tedavi seçiminde bir belirteç olabileceğini düşünüyoruz. Ancak bu konunun daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalar ile aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. Survivin tamoksifenin indüklediği apoptozisi engelleyerek bu etkisini göstermiş olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: survivin, immunhistokimya, tamoksifen direnci

SUMMARY

Role of Survivin Expression In Tamoxifen Resistance In Patient With Early Breast Cancer

Survivin is an anti-apoptotic protein. Survivin is expressed during embryonic life and in many tumors but not in normal tissue. Breast cancer is the most common malignant tumor in women. Adjuvant tamoxifen is one of the basic endocrine treatment modalities for the operable patients with estrogen receptor positive breast cancer. However, some of the patients are resistant to tamoxifen.

In the current study we aimed to evaluate the role of surviving expression in tamoxifen resistance in patients with early breast cancer. A total of consecutive fifty patients with early breast cancer diagnosed and treated between 2004 and 2011 in Ankara University School of Medicine included in the study. Patients were divided into two groups namely tamoxifen resistant (25 patients) and tamoxifen sensitive (25 patients). Nuclear and cytoplasmic survivin expression was evaluated by immunohistochemical staining. The survivin expression level was regarded as low in patients with no or less than 5% staining.

The nuclear surviving expression was significantly higher in tamoxifen-resistant patients when compared to the sensitive ones ($p=0.045$). Though not significant, the cytoplasmic surviving staining was more prominent in tamoxifen-sensitive patients ($p=0.544$).

In conclusion, nuclear survivin expression seems to be related with tamoxifen resistance and a favorable prognostic factor in patients with early breast cancer.

Key words: survivin, immunohistochemistry, tamoxifen resistance

KAYNAKLAR

1. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717
2. Chang M, Liu H, Jordan VC. Hormone and Growth Factor Receptors. In: Donegan WL, Priatt J.S. (eds). *Cancer of the Breast*, 5th ed. Philadelphia: PA Saunders 2002;417-441.
3. Lacey JV Jr, Kreimer AR, Buys SS, Marcus PM, Chang SC, Leitzmann MF, Hoover RN, Prorok PC, Berg CD, Hartge P. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort, *BMC Cancer* 2009;9: 8
4. Tavasoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. pp. 9-112. Lyon, IARC Pres,2003.
5. Hrstka R, Brychtova V, Fabian P, Vojtesek B, Svoboda M. AGR2 predicts tamoxifen resistance in postmenopausal breast cancer patients. *Disease Markers* 2013; 35(4): 207-212 .
6. V. Craing Jordan and Bert W. O'Malley. Selective Estrogen Modulators and Antihormonal Resistance in Breast Cancer. *J of Clin Oncol* 2007; Decem vol 25, 5815-24.
7. Ryosuke M, Naoki T, Mikako M, Daisuke K, Naoki T Survivin plays as a resistant factor against tamoxifen-induced apoptosis in human breast cancer cells. *Breast cancer Res Treat* (2009) 117: 261-271.
8. Tetsuhisa Y, Nobuhiko T.: The role of survivin as a new target of diagnosis and treatment in human cancer. *Med Electron Microsc*, 2001; 34: 12-20.

9. Altieri DC.:Validating survivin as a cancer therapeutic target. *Nat Rev Cancer*, 2003; 3: 46-54.
10. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212-23
11. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta GACS, 2012.
12. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2009-2010.
13. Parkin, DM, Bray, F, Ferlay, J, Pisani, P. Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 2005; 55:74.
14. T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010, 25-27.
15. Box BA, Russel CA. Breast Cancer. In: Casciato DA (Ed.). *Manual of clinical oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004;p233-53.
16. Garber J. Risk Factors. in: Silva EO, Zumda S (Eds.). *Breast cancer*. 3dh ed. Oxford: Elsevier Saunders, 2005;p26-53.
17. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of susceptibility genes. *Biomed Res Int*. Mar 2013, 747318.
18. *Manual of Clinical Oncology seventh edition*, 2012 chapter 10, 285-286.
19. *Manual of Clinical Oncology seventh edition*, 2012 chapter 10, 287.
20. Garber J. Risk Factors. in: Silva EO, Zumda S (Eds.). *Breast cancer*. 3dh ed. Oxford: Elsevier Saunders, 2005;p26-53.
21. DeVita, Hellman and Rosenberg's *CANCER Principles & Practice of Oncology 8TH Edition 2008 volume two* 1608.

22. Chen WY. Exogenous and endogenous hormones and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 573-85.
23. *Manual of Clinical Oncology* seventh edition, 2012 chapter 10, 288-289.
24. DeVita, Hellman and Rosenberg's *CANCER Principles & Practice of Oncology* 8TH Edition 2008 volume two 1608-1609.
25. Eivind B, Ranjan P, Elisabete W, Anders E, Gertraud M, Randi S, Inger TG Smoking duration before first childbirth: an emerging risk factor for breast cancer? Results from 302865 Norwegian women. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 1347-1356.
26. Miler Sangrajrang S, Chaiwerawattana A, Ploysawang P, Nooklang K, Jamsri P, Somharnwong S.WR: Obesity, diet, and physical inactivity and risk of breast cancer in thai women. *Asian P J Cancer Prev.* 2013;14(11) 7023-7.
27. Klauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis*2006;23:9-15.
28. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5367-74.
29. Thomas C, Gustafsson JÅ. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy *Nat Rev Cancer* 2011;11(8):597-608.
30. de Bono JS, Rowinsky EK. The ErbB receptor family: a therapeutic target for cancer. *Trends Mol Med* 2002;8(4): 19-26.
31. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Celi Biol* 2001;2(2):127-37.
32. Vrieling C, Collette L, Fourquet A et al. Can patient treatment and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer* 2003; 39(7):932.

33. Stickeler E. Prognostic and Predictive Markers for Treatment Decisions in Early Breast Cancer. *Breast Care* 2011; 6:193-198.
34. Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlations between clinopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer* 2006; 106:743-50.
35. 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; 365:1687-717.
36. Petreli F, Barni S, Role of HER-2-neu as a prognostic factor for survival and relapse in pT1a-bN0M0 breast cancer: a systematic review of the literature with a pooled-analysis. *Med Oncol.* 2012; 29:2586-93.
37. Patani N, Martin LA, Dowsett M. Biomarkers for the clinical management of breast cancer: international perspective. *Int J Cancer.* 2013;133:1-13.
38. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, et al. Ki-67 as a prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96: 1504.
39. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Schulz-Wendtland R, Bani MR, Schrauder M, Kahmann L, Lux MP, Strehl JD, Hartmann A, Dimmler A, Beckmann MW, Wachter DL. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer.* 2011;11:486.
40. Tavassoli FA. *Pathology of the breast.* pp. 1–20. Appleton & Lange, Stamford:1999.
41. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9(6):606-16.

42. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Grootenboer V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72.
43. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000; 18:3651.
44. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, Wolmark N. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative Breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:2817-26.
45. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:3726-34.
46. Ingoldsby H, Webber M, Wall D, Scarrott C, Newell J, Callagy G. Prediction of Oncotype DX and TAILORx risk categories using histopathological and Immunohistochemical markers by classification and regression tree (CART) analysis. *Breast*. 2013;22(5) 879-86.
47. AJCC Cancer staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.
48. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.

49. Prat A, Cheang MC, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, Tyldesley S, Gelmon K, Bernard PS, Nielsen TO, Perou CM. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013 ;31:203-9.
50. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression based Predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355:560.
51. Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7:96.
52. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and risk of lokal and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28:1684.
53. Sorlier T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:8418.
54. Mark D, Pegram, Cristiane Takita, Dennis A. Casciato. *Manual of Clinical Oncology* seventh edition, 2012, breast cancer chapter 10.
55. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Breast Cancer 2014. MS 6.
56. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:627-637.
57. Kowalchik KV, Vallow LA, Mcdonough M, et al. The rol of preoperative bilateral breast magnetic resonance imaging in patient selection for partial breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:206342.
58. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invazive breast cancer. *Radiology* 2011;260:119-128.

59. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ; ten years results of European Organisation for Research and treatment of Cancer randomized phase 3 trial 10853-a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:3381-3387.
60. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of breast. *J Clin Oncol* 2008; 26:1247-252.
61. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J Surg* 2008; 6:61-61.
62. Julian TB, Land SR, Fourchotte V, et al. Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS? *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2202-2208.
63. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:478-488.
64. A. Goldhirsch, E.P. Winer, A.S.Coates, R.D.Gelber, M.Piccart-Gebhart, B. Thürlimann, H.-J.Senn. 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 of Oncol*. 2013:1-18.
65. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, ET AL. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005;16:263-266.
66. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty –year follow-up of a randomized study comparing breast- conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347:1247-1232.
67. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson 3rd AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline

recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703–20.

68. McLaughlin, SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axilla dissection: objective measurements. *J Clin Oncol* 2008;26:5213-9.
69. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE, Group AT. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* 2006;99:203-8.
70. Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, Akins JS, Hwang RF, Lucci A, et al. How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph dissection for breast cancer ? *Cancer* 2008; 113:30-7.
71. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569.
72. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
73. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82:247-253.
74. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;24:2268-2275.

75. Mark D, Pegram, Cristiane Takita, Dennis A. Casciato. Manual of Clinical Oncology seventh edition, 2012, breast cancer chapter 10, 302-303.
76. Pritchard Ki, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramvvel VH, et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. HER2 and responsiveness of Breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;354(20):2103-11.
77. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta- analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(1):44-53.
78. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al: Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.
79. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-84.
80. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive Breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726-34.
81. 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 trial. *Lancet* 2011;378:771-84.
82. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocana A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103:1299-309.

83. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *The lancet oncology* 2010;11:1135-41.
84. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28:509-18.
85. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *The New England journal of medicine* 2009;361:766-76.
86. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97:1262-71.
87. Mark D, Pegram, Cristiane Takita, Dennis A. Casciato. *Manuel of Clinical Oncology*, seventh edition 2012, breast cancer chapter 10; 312-17.
88. Jin Y, Desta Z, Steams V et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *JNCI* 97:30-39,2005
89. Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, et al: Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P45 system in vitro: Prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 310: 1062-1075,2004.
90. Borges S, Desta Z, Li L. Quantitative effect of CY2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: Implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 80:61-74,2006.
91. Wijayarathne AL, McDonnell DP: The human estrogen receptor-alpha is a ubiquitinated protein whose stability is affected differentially by agonist,

- antagonist and selective estrogen receptor modulators. *J Biol Chem* 276:35684-35692, 2001.
92. Goss PE, Ingle JN, Martino S: Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer. Updated findings from NCIC CTG MA. 17 *J Natl Cancer Inst* 97: 1262-1271, 2005.
 93. EBCTOG: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687-1717,2005.
 94. Reed JC. X-linked IAP is a direct inhibitor of cell death proteases. *Nature*. 1997; 388; 300-304.
 95. Altieri DC.:The molecular basis and potential role of survivin in cancer diagnosis and therapy. *Trends Mol Med*, 2001; 7(12): 542-547.
 96. Tetsuhisa Y, Nobuhiko T.: The role of survivin as a new target of diagnosis and treatment in human cancer. *Med Electron Microsc*, 2001; 34: 12-20.
 97. Altieri DC.:Validating survivin as a cancer therapeutic target. *Nat Rev Cancer*, 2003; 3: 46-54.
 98. Frost M, Jarboe EA, Orlicky D, Gianani R, Thompson LC, Enomoto T: Immunohistochemical localisation of survivin in benign cervical mucosa, cervical dysplasia, and invasive squamous cell carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 2002; 117(5): 738-744.
 99. Song Z, Yao X, Wu M.: Direct interaction between Smac/DIABLO is essential for the antiapoptotic activity of survivin during taxol-induced apoptosis. *J Biochem Chem*, 2003 278(25): 23130-23140.
 100. Pižem J, Cör A: Survivin - an inhibitor of apoptosis and a new therapeutic target in cancer. *Radiol Oncol* 2003; 37: 195-201.

101. Altieri DC, Marchisio C.: Survivin apoptosis: an interloper between cell death and cell proliferation in cancer. *Lab Invest*, 1999; 79(11): 1327-1333.
102. Reed JC: The survivin saga goes in vivo. *J Clin Invest*, 2001; 108: 965-969.
103. Altieri DC: Xa receptor EPR-1. *FASEB J*, 1995; 9:860–865.
104. Zhang SQ, Qiang SY, Yang WB, Jiang JT, Ji ZZ Expression of survivin in different stages of carcinogenesis and progression of breast cancer. 2004; 23:697-700 Chinese.
105. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747-52.
106. Span PN, Tjan-Heijnen VC, Manders P, Van Tienoven D, Lehr J, Sweep FC. High survivin predicts a poor response to endocrine therapy, but good response to chemotherapy in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Jul; 223-30.
107. Dario C. Altieri. Survivin in apoptosis control and cell cycle regulation in cancer. *Progress in Cell Cycle Research*, Vol. 5, 447-452, (2003) .
108. Al-Joudi F S, Iskandar Z A, Hasnan J, Rusli J, Kamal Y, Imran A K, Ahmed M, Zakaria J. Expression of survivin and its clinicopathological correlations in invasive ductal carcinoma of the breast. *Singapore Med J* 2007; 48(7): 607-14.
109. Hong SE, Kim EK, Jin HO, Kim HA, Lee JK, Koh JS, Seol H, Kim JI, Park IC, Noh WC. S6K1 inhibition enhances tamoxifen-induced cell death in MCF-7 cells through translational inhibition of Mcl-1 and survivin. *Cell Biol Toxicol*. 2013 Aug; 29(4):273-82.
110. Kumkum Jha, Mdula Shukla, Manoi Pandey. Survivin expression and targeting in breast cancer. *Surgical Oncology*. 2012; 21(2):125-131.

111. Jan-Show Chu, Jin-Yuh Shew, Chiun-Sheng Huang. Immunohistochemical analysis of survivin expression in primary breast cancers. *Journal of the Formosan Medical Association* 2005;103(12): 925-931.
112. Shin-Ichi Y, Yoshika M, Takashi K, Yoshio H, Toshihiko M, Satoshi I, Mirei K, Shinsuke T, Katsunobu K. Survivin Expression Predicts Early Recurrence in Early-stage Breast Cancer. *Anticancer Research*. 2007; 27:2803-2808.
113. Nermeen S, Youssef, Iman H. Hewedi, Nermin M. Immunohistochemical Expression of Survivin in Breast Carcinoma: Relationship with Clinicopathological Parameters, Proliferation and Molecular Classification. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst.* 2008;20(4), 348-357.