



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**TRİPLE NEGATİF MEME KANSERLERİNDE nm23  
EKSPRESYONUN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Uzm. Dr. Erdem ÇUBUKÇU**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Bursa – 2012**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**TRİPLE NEGATİF MEME KANSERLERİNDE nm23  
EKSPRESYONUN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Uzm. Dr. Erdem ÇUBUKÇU**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Özkan KANAT**

**Bursa – 2012**

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet .....	ii
İngilizce Özet .....	iii
Giriş .....	1
Meme Kanserinde Prognostik Faktörler .....	2
Meme Kanserinde İmmunohistokimyasal Sınıflama .....	7
Triple Negatif Meme Kanseri .....	9
Metastaz Supresör Genler .....	10
Gereç ve Yöntem .....	13
Bulgular .....	15
Tartışma .....	28
Kaynaklar .....	35
Özgeçmiş .....	41
Teşekkür .....	42

## ÖZET

Meme kanseri dünyada kadınlarda ensık görülen kanserdir. Kadınlarda kanser ölümlerinin 2.ensık sebebidir ve 40ile 59 yaşlarındaki kadınlarda ölümün ana sebebidir. Meme kanseri için en önemli risk faktörleri yaş, cinsiyet, üreme geçmişi, hormonal faktörler ve aile öyküsüdür. Gen ekspresyon çalışmaları birkaç farklı meme kanseri alt tipini belirledi. Böylece Östrojen reseptörünün negatif (ER) olduğu üç ana alt grup, basal like, Human epidermal growth factor-2 (HER2) pozitif ve normal-like; ve ER pozitif iki alt tip luminal A ve luminal B içerir.

Triple negatif meme kanseri en sık değerlendirilen üç biyolojikmarkerların ekspresyonunun yokluğu ile tanımlanır (Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), Human epidermal growth factor-2 (HER2). Triple negatif meme kanseri diğer meme kanseri alt tiplerinden daha kötü prognozlu, daha yüksek relaps oranları ile karakterizedir. Kanser hastalarında ölümün en önde gelen nedeni metastatik yayılmadır. Metastaz supresör genler (tümör supresör genlerden farklı) primer tümörün büyümesini etkilemeksizin tümörün invivo metastatik yayılma kapasitesini kontrol eden genler olarak tanımlanır. Bu genlerin ilki olan non metastasis supressör genes 23 (nm23) ilk olarak 1988 te tanımlandı. Çalışmamızda retrospektif olarak triple negatif meme kanserli hastalarda tümör dokusu nm23 gen düzeyi ile hastalısız sağkalım ve genel sağkalım arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya toplam 81 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması  $51.93 \pm 11.14$  (21- 73) yıl olarak bulundu. Her iki grup karşılaştırıldığında nm23 ekspresyon düzeylerinde istatısel anlamlı farklılık saptanmadı. c-erB2 negatif grupta genel sağkalım  $63.77 \pm 3.41$  ay, pozitif grupta ise  $76.80 \pm 8.09$  ay bulunmuştur. Her iki grup arasında istatısel fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda nm23 düzeyi negatif ve pozitif hastalarda genel sağkalım ve hastalısız sağkalım sürelerinde farklılık saptanmış olsa da istatısel fark saptanamamıştır

## **SUMMARY**

### **The Prognostic Importance of nm 23 Gene Expression in Triple Negative Breast Cancers**

Breast cancer is the most common female cancer in the world, the second most common cause of cancer death in women, and the main cause of death in women ages 40 to 59 years. Important risk factors for breast cancer are age, gender, reproductive history, hormonal factors, and family history. Gene expression studies have identified several distinct breast cancer subtypes. These include three main subtypes of estrogen receptor (ER)-negative tumors, basal-like, human epidermal growth factor receptor-2 (HER2)-enriched, and normal-like; and two subtypes of ER-positive tumors, luminal A and luminal B.

Triple negative breast cancer is defined as lack of expression of the three most commonly evaluated biomarkers (the estrogen receptor [ER], progesterone receptor [PR], and the human epidermal growth factor receptor 2 [HER2] protein). Triple-negative breast cancer is generally characterized by higher relapse rates and poorer prognosis than other breast cancer subtypes. Metastatic dissemination represents a leading cause of death in cancer patients. Metastasis suppressor genes are defined by their capacity to control metastatic dissemination in vivo without affecting growth of the primary tumor unlike tumor suppressor genes. The first of these metastasis suppressor genes, NM23, was identified in 1988. In our study we retrospectively search the relationship between nm23 gene levels and disease free survival and survival in triple negative breast cancers. A total of 81 patients participated in the study. The mean age of patients was  $51.93 \pm 11:14$  (21- 73) years. Patients were divided into 2 groups, including c-erB2 positive and c-erB2 negative. There wasn't statistically significant difference regarding nm23 expression levels between two groups. Overall survival was  $63.77 \pm 3.41$  months and  $76.80 \pm 8.09$  months in

c-erB2 negative and c-erB2 positive groups respectively. Statistically significant difference wasn't detected between two groups regarding overall survival.

In our study, difference regarding overall survival and disease-free survival between nm23 negative and nm23 positive patients was detected but this difference was not statistically significant.

## GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %25-%30'unu oluşturmaktadır. Kansere bağlı mortalitenin %18'ini oluşturarak akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer alır. Kuzey Amerika, Avustralya, Yeni Zelanda, batı ve kuzey Avrupa'da görülme sıklığı yüksek iken, Asya ve Afrika da görülme sıklığı düşüktür (1- 5). Dünyada meme kanseri görülme sıklığı yıllık ortalama %0,5 oranında artmaktadır. Ancak görülme sıklığındaki bu artışa karşın, gelişmiş Batı ülkelerinde mortalite oranında az da olsa gerileme gözlenmektedir. Diğer taraftan meme kanseri sadece kadınlara özel bir hastalık değildir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1'i erkeklerde görülmektedir. Meme kanseri erkeklerde görülen tüm kanser çeşitlerinin %0,2'sinden ve ölümlerin ise %0.14'ünden sorumludur. Ülkemizde ise meme kanseri %24,96 oranıyla kadınlarda görülen kanserler arasında 1. sırada yer almakta, kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık olarak ¼'ünü meme kanserleri oluşturmaktadır (6, 7).

Kadınların meme kanserine yakalanma riski oldukça yüksek olup nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Meme kanseri genetik ve çevresel faktörler arasında güçlü etkileşimin olduğu karmaşık ve multifaktöriyel bir hastalıktır ve bir çok faktör meme kanseri riskini artırmaktadır. Cinsiyet, yaş, ailesel ve genetik faktörler, memede daha önceden kanser yada atipik hiperplazi olması (meme biopsisi yapılması), ırk, radyasyona maruz kalma, menarşi 12 yaşın altında, menopozun 55 yaşın üzerinde başlaması meme kanseri ile ilgili önemli risk faktörleri olmakla birlikte, hiç doğum yapmama veya 30 yaş sonrası gebelik, over aktivitesi, oral kontraseptif kullanma, menopoz sonrası dönemde hormon replasman tedavisi görme, laktasyon, alkol kullanımı, obesite ve yağlı diet, fiziksel aktivite meme kanseri ile ilgili olduğu düşünülen yaşam tarzı ile ilgili diğer risk faktörleridir (7- 9).

Meme kanserinde son yıllarda moleküler ve immunohistokimyasal alanda ilerlemeler ile birlikte, hastalığın tiplendirilmesi ve tedavi planının yapılmasında büyük önem kazanmıştır. Tüm meme kanserlerinin %15'ini oluşturan ER, PR ve cerb2 ekspresyonu negatif olan bazaloid tip meme kanseri en kötü prognoza sahiptir. Triple negatif meme kanserlerinin yaklaşık %70-85'i bazaloid tiptedir. %15 - %30'u de nonbazaloid özellik göstermektedir. Tripl negatif bazaloid ve non-bazal özellik gösteren bu gruplar arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark gösterilmemistir. Tüm triple negatif kanserlerde olduğu gibi bazaloid tipte de kemoterapiye yanıt non-triple negatif tiplere göre daha kötüdür ve 5 yıl içinde rekürrens riski daha fazladır (9).

Metastaz süpressör genleri tümör baskılayıcı genlerden farklı olarak primer tümörün büyümesini engellemeden metastaz yapma potansiyellerini baskılamaktadırlar. İlk tanımlanan metastaz süpressör gen olan nm 23 geni 1988 yılında tanımlanmıştır. Bu genin düşük düzeylerde olması meme, kolon, karaciğer ve melanom gibi malignitelerde kötü prognozu ve yaygın metastaz ile birliktelik gösterir. Nöroblastoma ve hematolojik malignitelerde bu durum tam tersi özellik göstermektedir (10).

## **I. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler**

Meme kanserinde tanıdan sonraki doğal seyir hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Aynı tümör çapına sahip olan ve benzer tedavileri aldıktan sonra takip edilen hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkmakta iken diğerleri sağlıklı olarak yaşamaya devam etmektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır (11):

- Tümör çapı
- Aksiller lenf gangliyonu tutulumu
- Histolojik tümör tipi, histolojik grade



- Hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörleri)
  - Tümör proliferasyon hızı (mitoz sayısı, timidin işaretleme indeksi, S-faz reaksiyonu, immün histokimyasal işaretleyiciler)
  - Moleküler prognostik faktörler (enzimler, c-erbB2, onkosüpresör genler)
- Bunlardan bazılarının (tümör çapı, koltuk altı tutulumu, tümörün histolojik özellikleri, hormon reseptörleri) prognoz belirlemedeki rolü çok iyi bilinmesine rağmen; bazıları (c-erbB2, tümör baskılayıcı genler) ise henüz araştırılmaktadır (12).

### **Ia. Tümör Çapı**

Tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür. Tümör çapının klinik ve patolojik ölçümleri arasında büyük çelişkiler saptanabilmektedir. Bu nedenle patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve esas alınması gerektiği vurgulanmıştır (13). Tümör çapı aksiller nod tutulumunu da etkiler. Çünkü çap büyüdükçe aksiller tutulumun yanında tutulan nod sayısında da artış olmaktadır. Tümör çapı hastalığın prognozunu önemli ölçüde etkilemektedir. Aksiller tutulum gösteren küçük çaplı tümörlerin prognozu, büyük çaplı olanlara göre daha iyidir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki tüm nodal tutulum kategorilerinde tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi önemli ölçüde kısalmaktadır. Özellikle aksiller tutulum göstermeyen primer meme tümörlü hastalarda tümörün meme içindeki lokalizasyonu da prognostik önem taşımaktadır. Medial tümörlere göre lateral lokalizasyonlu tümörlerin aksiller metastaz yapma olasılığı daha fazladır. Tümör çapı, tümör dinamiği yanında tanıda gecikmeyi de ifade eder. Meme kanserinin dubling zamanı uzundur. Tümörlerin büyüdükçe agresif olma özelliği yanısıra daha agresif oldukları içinde çabuk büyümeleri söz konusudur (14).

### **Ib. Aksiller Lenf Gangliyonu Tutulumu**

Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf gangliyonlarının metastaz içerip içermediği, eğer içeriyorsa tutulan lenf gangliyonlarının sayısıdır. Aksiler lenf gangliyonlarında metastaz yoksa 10

yıllık hastaliksız yaşam süresi %70-80 arasındadır. Bu oran aksillası pozitif olan hastalarda %30'lara kadar düşer (15).

Birçok klinik çalışmada aksiller tutulumu göre hastalar :

- a) Negatif nod
- b) 1-3 pozitif nod
- c) 4 veya daha fazla pozitif nod gibi gruplara ayrılmıştır.

Araştırmaların hemen tamamında hastalığın seyri ve tutulan nod sayısı arasında direkt bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nod sayısı tedavi modaliteleri ve tedavide kullanılan ajanlara direkt olarak etkilemektedir (16). Aksilla negatif olan hastalarda 10 yılda nüks oranı %20 iken, 4 veya daha fazla nod pozitif olanlarda nüks %71'dir. 13 veya daha fazla sayıda nod pozitifliği nüksü %87'e çıkarmaktadır. Bu bilgilere dayanarak denilebilir ki tutulan nod sayısı arttıkça tedavide başarısızlık oranı da artmaktadır (16-24)

#### **Ic. Tümörün Histopatolojik Tipi**

Tübüler karsinom, saf müsinöz karsinom, adenoid kistik karsinom ve papiller karsinom ile sekretuar karsinomun genç yaştaki formları iyi prognoza sahip tümörlerdir. Nadir görülen taşlı yüzük hücreli karsinom ve inflamatuvar karsinomlar ise agresif seyirli tümörlerdir (17, 18).

#### **Id. Tümör Grade**

Modifiye Bloom ve Richardson evreleme sistemine göre (tübül formasyonu + nükleer pleomorfizm + mitotik aktivite) evre I olan kadınların %80'i 16 yıl yaşarken, evre II ve III'de aynı uzunlukta yaşam şansı %60'a düşmektedir (19). Bu sistemin de modifiye edildiği Fisher yönteminde ise nükleer grad + tübül formasyonu + adenokistik yapılar değerlendirilmekte ve yine evre I, II, III olarak sınıflandırılmaktadır.

#### **Ie. Lenfovasküler İnvazyon**

Primer meme tümörünün etrafındaki lenfatiklerin, kan damarlarının ve perinöral dokunun invazyonunun prognostik önemi konusunda da çalışmalar mevcuttur. Meme tümörlerinin üçte birinde lenfatik invazyon mevcuttur (20). Bu bulgu lenf nodu metastazı olan kadınlarda sıklıkla birlikte görülürken, lenf nodu

metastazı olmayan kadınlarda da kötü prognozdan sorumludur (21, 22). Lenfatiklerde tümör embolilerinin varlığı yineleme riskinde artış, kan damarlarında tümör embolilerinin varlığı ise tümör boyutu, histolojik evresi, lenf nodu durumu, uzak metastaz gelişimi ve kötü prognoz ile ilişkilidir (23, 24).

#### **If. Meme Kanserinde Hormonal Reseptörler ve Prognoz**

Reseptör, bir hormona özel noktalarda bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve onun bilinen fizyolojik etkilerinden sorumlu; onları düzenleyen, intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki molekül ya da moleküllerdir. Östrojen ve progesteron reseptörleri; intrasellüler proteinler olup, konsantrasyon değişimine bağlı olarak, dolaşımdan hücre içine alınan, hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, spesifik olarak, nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirirler. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin hücre içinde nükleus ve sitazolode lokalize olduğu gösterilmiştir. Ultrasürrüktürel olarak ise, hormon reseptörlerinin nükleus içinde kromatin serpintileri arasında ya da nükleus membranının yakınında yer aldığı belirlenmiştir (25, 26).

Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotör etki yapmaktadır. Östrojen hormonunun mutajenik etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir. Kültür çalışmalarında da fonksiyonel östrojen reseptörü taşıyan meme kanser hücresinde mutajenik etkisi kanıtlanmıştır. Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) nükleer boyanma yapar.%30'dan fazla boyanma sınır değeri olarak kabul edilir. Bazı merkezler pozitifliği %5,bazıları da %10'dan fazla boyanma olarak kabul etmektedir (27).

Başta meme ve endometrium karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognostik önemi belirlenmiştir ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktördür. ER ve PR pozitifliği hormonal sağaltıma yanıtı ve daha iyi prognozu gösterir (28).

### **Ig. Tümör Profilerasyon Hızı ve Prognostik Önemi**

Meme kanserinde benzer patolojik özelliklere sahip hastalarda farklı klinik davranışların anlaşılabilmesi için değişik biyolojik işaretleyicilerin prognostik önemi araştırılmıştır(29). Tümör profilerasyon hızı, nüks ya da metastaz riski yüksek olan ve adjuvan tedavi alması gereken (nod negatif) meme kanserli hastaların belirlenmesinde ve erken ya da ileri evre meme kanserli hastaların prognozunun tahmin edilmesinde yardımcı olabilir. Tümör proliferasyon hızının prognostik değerlerini içeren bazı alt başlıkları bulunur. Bunlar mitotik indeks, immünohistokimyasal proliferasyon işaretleyicileri (Cyclin A, Ki-67), S-faz reaksiyonu, thymidine labeling indeks, bromodeoxyuridine (BrDu) labeling indeks gibi prognostik faktörlerdir. Bu faktörlerin çoğu hakkında günümüzde halen kapsamlı çalışmalar yürütülmektedir (30, 31).

### **Ih. Moleküler Prognostik Faktörler ve HER2/NEU (C-Erb-B2)**

Onkogenler protoonkogenlerden derivedirler. Protoonkogenlerin retroviral transfeksiyonla ya da in situ davranışlarını değiştiren ve böylece onları hücre sel onkogenlere çeviren etkilerle onkojenik hale geldiği kabul edilmiştir. Kanser kontrolsüz bir biçimde daha önce var olan normal dokunun çoğalması ve çevreye yayılması olduğu temelinden hareketle, çoğalmayı ve diferansiasyonu kontrol eden protoonkogenlerin anormal ekspresyonunun kanser hücrelerinde bulunduğu ve karsinogenezde rol oynadığı kaçınılmazdır. Sellüler transformasyon, tümör büyümesi veya yayılımında yer alan onkogenlerin aşırı yapımı meme tümörlerinin önemli bir bölümünde gösterilmiştir. Bunlar içerisinde en yaygın olarak çalışılanı cerb-B2 olarak bilinen neu onkogenidir (32).

Meme kanserinde en çok incelenen ve meme kanseri patogeneğinde hormonreseptörleri ile birlikte en etkin olan 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. Ligandlar bağlandıklarında reseptörler birbirleriyle homodimer veya heterodimer oluşturarak aktive olurlar. Daha sonra hücre içinde bulunan bölümündeki tirozin kinaz fosforillenir. Bu fosforillenme ile bir dizi ileti yolu çalışmaya başlar. HER-2, kendiliğinden dimerize olup sinyal ileti yolunu uyarabilir (33, 34).

EGFR-1, HER-2'ye en sık eşlik eden ikinci reseptördür. EGFR-1 ekspresyon artışı veya amplifikasyonu ÖR ile ters orantılıdır. EGFR-1 ekspresyonu invaziv duktal karsinomda kötü prognozla ilişkilidir (34).

Yukarıda sayılan faktörlerin yanında etkinlikleri araştırılmakta olan Ki67, p53, katepsin D, nm 23, anjiyogenez ve bcl 2 gibi birçok etken mevcuttur (35, 36).

## **II. Meme Kanserinde İmmunohistokimyasal Sınıflama**

Tümörün biyolojisini ve tedavisini yalnız başına TNM sınıflandırmasıya çözmeye çalışmak güçtür. Bu sınıflama daha çok tümörün anatomik özelliklerine dayanır ve tümörün biyolojik davranışının belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle TNM sınıflamasının son güncellemesinde mikrometastaz ve izole tümör hücrelerin tanımı yapılmıştır. Ancak yine de tümörün histolojik tipi, grade, ER/PR ve HER2 varlığı veya yokluğunun hastalığın klinik seyri ve tedaviye yanıtı üzerindeki önemli etkileri bilindiğinden tedaviye karar verme sürecinde sağkalım, nüks ve metastaz gelişimini tahmin etme başarısını artırmak için Nottingham Prognostik index, Adjuvant Online ve St. Gallen kriterleri gibi tedavi kılavuzları sıkça kullanılmaktadır (37).

Günümüzde artık farklı moleküler özelliklerin farklı klinik seyirlere neden olduğu bilindiğinden çalışmalar moleküler analizler üzerinde yoğunlaşmıştır. Meme kanserlerinin heterojenitesini izah etmek amacıyla kantitatif revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon ve mikroarray teknolojileri ile gen ekspresyon profillerinin ortaya konulması hedeflenmektedir. Bununla ilgili ilk ciddi ve kapsamlı çalışma 2000 yılında Perou ve ark. (38, 39) tarafından

gerçekleştirilerek bir moleküler sınıflama yapılmış ve meme kanserleri 4 gruba ayrılmıştır.

### **Ila. Luminal Hücre Benzeri (ER+)**

Bu grubun yaklaşık %35 inde Grade 1 veya 2 dir. Bu gruptaki meme kanserlerinin hepsi ER (+) tir.

### **Ilb. Luminal A Grubu**

RR yi daha fazla eksprese eder, Her2 (-) tir ve P53 mutasyonu bu alt grupta luminal B grubuna göre daha sık görülür, daha az agresiftir. Düşük gradelidir. Hormon tedavisine yanıtı iyidir. Genellikle ileri yaşta görülür.

### **Ilc. Luminal B Grubu**

HER2 + tir. Luminal A grubuna göre daha kötü seyirlidir. HER2 (+) ER(-): Nadirdir. Daha agresiftir ve >40 yaşlarda görülme sıklığı artmıştır. Afrika kökenlilere risk daha fazladır.

### **Ild. Basal-like (ER -/PR- HER2- sitokeratin 5/6+ ve /veya EGFR+)**

CK5/6 ve CK14 gibi yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) sitokeratinler, bazal tabaka hücrelerinde bulunurlar (40- 42). Bu nedenle bunlara bazal sitokeratinler denir. Normal meme bazal hücreleri yanısıra, meme kanserinde %2-18 ve yüksek grade'li benign meme lezyonlarında %25 oranında saptanmaktadır. Bu nedenle bu meme kanseri grubu bazal/miyoeptelyal fenotip gösteren grup olarak adlandırılır. İlk kez 1960'larda Wellings ve Roberts Sarkar Kallenbach, Murad Scarpelli yapısal olarak myoeptelyal fenotip özellik gösteren bazaloid alt grubu tanımlamışlardır (43- 45). Agresif alt gruptur. %95 i yüksek grade ve mitotik indexe sahiptir. Erken dönemde özellikle ilk 5 yılda nüks oranı yüksektir, ancak ilk 5 yılda nüks gelişmeyenlerde prognoz nispeten daha iyidir (45, 46). Özellikle beyin metastazları bazaloid grupta daha siktir. Fulford ve ark.'nın (46, 47) tarafından yapılan çalışmada, bazaloid subgrubunda CK14 pozitifliği karaciğer ve kemik metastazı daha azken beyin metastazı daha fazla görülmüştür. %95 i yüksek grade ve mitotik indexe sahiptir.

Bazaloid tip meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %15'ini oluşturur. Tripl negatif meme kanserlerinin ise yaklaşık %70'i bazaloid tiptedir (46- 48).

### III. Triple Negatif Meme Kanseri

Hormon reseptörleri (ER, PR) ve HER-2 protein ekspresyonu tümör dokusunda negatiftir. “Triple negatif meme kanseri” olarak da adlandırılır. Triple negatif meme kanserlerinin %80-90’ı genetik profil analizlerine göre tayin edildiğinde bazal hücre benzeri meme kanser grubunda yer almaktadır (49). Triple negatif meme kanserleri sporadik meme kanserlerinin %10 unu oluşturur (49- 51). Triple negatif meme kanserinin çeşitli immunohistokimyasal ve transkripsiyonel tarifleri yapılmasına rağmen bu konuda uluslararası bir konsensus sağlanamamıştır. Nielsen ve ark.’nın (52) tripl negatif meme kanserli dokuların transkriptomik ve immünohistokimyasal profillerini kıyaslayarak triple negatif meme kanserini belirleyen immunohistokimyasal bir panel geliştirmiştir (52, 53).

Bu panele göre tripl negatif veya bazal hücre benzeri meme kanserlerinde ER ve HER2 negatiftir. Buna karşılık bazal sitokeratinler (Ck5, Ck6, Ck14 ve Ck17), epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) veya c-KIT pozitifdir. ER, PR ve cerbB2 negatif olan tripl negatif meme kanserleri daha yüksek gradlı olmaları, lenfovasküler invazyonun daha fazla görülmeleri, aksiller lenf nodu tutulumunun daha sık olması, daha genç yaşta tanı konulmaları nedeniyle diğer meme kanserlerinden daha agresif bir seyir gösterirler (53).

Triple negatif tümörler yüksek proliferasyona sahiptir. Bu tümörlerin yüksek gradlı olmaları kemoterapiye daha iyi yanıt verebileceklerini desteklemektedir ancak sağkalımlarının diğer tümörlere göre daha kötü olduğu görülmektedir çünkü triple negatif meme kanserleri diğer tümör alttiplerine göre daha erken ve daha sık viseral metastaz yaparlar. Özellikle akciğer ve beyin metastazı yapmaya eğilim sözkonusudur. Triple negatif meme kanserlerinin niçin daha erken dönemde viseral metastaz yaptığı tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, lenfojen yayılımından ziyade hematojen yayılım yapmasına bağlanmaktadır. Ayrıca özellikle metastaz supresör genlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Triple negatif meme kanserinin tedavisi diğer alt tiplere göre daha zordur. Hem hormon reseptörlerinin hem de C-erbB2'nin negatif olması tedavi seçeneklerini azaltmaktadır. Antrasiklin, taksan, platin bazlı tedavilerden fayda gördüğü gösterilmiştir (54, 55).

Uluslararası meme kanser federasyonları tarafından hazırlanan bildirimlerde bazaloid/triple negatif özelliğin BRCA-1 mutasyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmekte olup, seçilmiş vakalarda BRCA-1 testinin yapılması önerilmektedir. BRCA-1 germline mutasyonu ile bazal tip meme kanserinin benzer profil gösterdiği saptanmıştır. Genç yaşta görülen bazaloid/medüller morfolojik ve immunfenotipik özellik, ailesel yatkınlık olabileceği yönünde uyarıcı olmalıdır (56, 57)

#### **IV. Metastaz Supresör Genler**

Günümüzde kanser biyolojisinin daha iyi anlaşılması, kanserden korunmada ve tedavisinde ilerlemeler kaydedilmesine rağmen gelişmiş ülkelerde kanser nedenli ölümler halen yüksek düzeylerde bulunmaktadır ve toplumların önemli bir kısmını etkilemektedirler. Kanserden ölümlerin önemli bir kısmından hastalığın seyri sırasında gelişen metastazlar sorumludur. Metastaz kanser hücrelerin köken aldığı bölgeden vücudun farklı bölgelerine yayılmasıdır. Bu durum angiogenez, invazyon, migrasyon-motilite, extravazasyon ve proliferasyon gibi ardışık olaylar zinciri ile gerçekleşmektedir. Son yıllarda farklı kanser tiplerinde metastaz gelişimini sağlayan bu basamakların her aşaması ile ilgili çalışmalar yaygın olarak yapılmaktadır. Cadherin ailesi, integrinler, laminin-elastin bağlayıcı proteinlerle hücre adezyon molekülleri önemli modülatörlerdir.

Yukarıda bahsedilen modülatörlere ek olarak metastazın her basamağında görev alan birçok gen saptanmıştır. Ras ve raf-map kinazın aktivasyonu aktivasyonu birçok farklı tümör hücresinde metastaz ile ilişkilidir. Yine met, serin-treonin kinaz; mos ve raf, fms ve fsgibi onkogenlerde metastaz basamaklarında rol oynayan genlerdir. Bu genlerden farklı olarak; metastazı,



kaskadın farklı aşamalarında baskılayıcı genlerde bulunmuştur. Bu genlerin birçoğu metastataz gelişimini hücre proliferasyonunu etmeden önlemektedir. İlk tanımlanan metastataz süpresör gen nm 23 tür ve ilk 1988 yılında raporlanmıştır. Meme kanserinde 8 farklı metastaz süpresör geni daha tanımlanmıştır.

#### **IVa. NonMetastaz Supresör Gen 23 (NM23)**

Tümör süpresör genlerdeki değişikliklerin onkogeneizde önemli rol oynadığı bilinmektedir (58, 59). Hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve hücre diferansiasyonunun önemli bir basamağıdır. nm23 proteinin serin fosforilasyonu ve fosfotransferasyon ile bu basamakta yer aldığı düşünülmektedir. Serin fosforilasyonu tümör hücrelerinin hareketini engellemektedir. Metastaz baskılayıcı gen olarak da bilinen nm23 geni 17. kromozomda bulunmaktadır. nm23'ün; nm23-H1, nm23-H2, nm23-H3, nm23-H4, nm23-H5 olmak üzere 5 komponenti vardır. En iyi karakterize edilen nm23-H1 dir. nm23, ilk kez 1988 yılın da nükleotid difosfat (NDP) kinaz proteinini kodlayan, metastaz baskılayıcı gen olarak tanımlanmıştır. İnvitro şartlarda nm23 ile muamele edilen tümör hücrelerinin migrasyon yapma özelliğinin, dolayısıyla metastaz kabiliyetinin azaldığı bildirilmiştir. nm23'ün antimetastatik etkisinin çeşitli tümörlerde değişebildiği bildirilmektedir. nm23'ün azalmış ekspresyonunun meme karsinomu ve malign melanom da kötü prognostik etkisi olduğu ve metastazı arttırdığı yönün de yayınlar olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte nöroblastom, kolon karsinomu, tiroid, akciğer karsinomlarında tam tersi korelasyon olduğu belirtilmektedir. Buna göre nm23'ün dokuya spesifik olarak fonksiyon gösterdiği, farklı tümörlerde değişik düzenleyici mekanizmalarda yer alıyor olabileceği fikri ortaya atılmıştır (60- 63).

Triple negatif meme kanserinin bu kötü prognozu göz önüne alındığında hastalığın seyrine etkili olan başka prognostik faktörlerin mevcudiyetini göstermeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmamızda adjuvan

kemoterapi almış triple negatif meme kanserli hastalarımızda nm23 ekspresyonunun prognostik önemi incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamızda triple negatif meme kanserli hastalarda nm23 ekspresyonunun prognostik öneminin ortaya konması amaçlanmıştır. Arastirmada hastaların yasları, komorbid hastalıkları, tümör lokalizasyonları, histolojik tipleri, operasyon çeşitleri, evreleri, gradları, lenfovasküler ve perinöral invazyonları, nekroz, proliferasyon indeksleri, klinik izlemleri, aldıkları adjuvan tedaviler (kemoterapiler ve/veya radyoterapiler) dokümente edilmiştir. Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı (Karar no: 2011-2/21 6 aralık 2011 tarihli kurul kararı).

Çalışmamıza 2002-2011 yılları arasında kliniğimizde takip ve tedavi edilen toplam 81 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar ER, PR, ve c-erbB2 özelliklerine göre gruplara ayrılmışlardır. c-erbB2 negatif hastalar; immünohistokimyasal olarak c-erb B2 si negatif ve (+) boyananlar ile c-erbB2 si 2(+) olup Fluorescence in situ hybridization (FISH) yöntemi ile negatif saptananlar olarak tanımlanmıştır. C-erbB2 pozitif hastalar ise (+++) ya da c-erbB2 si 2(+) olup Fluorescence in situ hybridization (FISH) yöntemi ile pozitif saptananlar olarak tanımlanmıştır. Hastalar boyanma özelliklerine göre önce c-erbB2 (-) ve (+) olmak üzere 2 gruba; sonrasında er(-)pr(-)cerB2(-), er(+)-c-erbB2(+) ve er(-)-c-erbB2(+) olmak üzere 3 gruba ayrılarak nm23 ekspresyonları değerlendirildi.

Hastalara ait tümör dokusu örnekleri konusunda uzman bir patoloğ tarafından yeniden değerlendirilerek meme kanseri tanısı doğrulandı. Patoloji arşivinden elde edilen formalin fiske parafinli bloklardan immünohistokimyasal yöntemle nm23 ekspresyonu değerlendirildi. Bunun için bloklardan 4 µm kalınlıkta kesitler alındı. Poly-L-lysine ile kaplı lamlara alınan kesitler 60°C'de bir saat deparafinize edildi. Deparafinizasyon xylene (5'er dakika üç değişim xylene) ile tamamlandı. Alkol (10'ar dakika iki ayrı %96 alkol) ile rehidrasyon yapıldı. %3

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile 20 dakika peroksidaz blokajı uygulandı. PBS (fosfat buffer saline) ile yıkanan kesitler nm23 antikör (1:300 dilüsyonlu) ile oda ısısında 60 dakika inkübe edildi. Kesitler tekrar PBS (fosfat buffer saline) ile yıkandı.

İmmünohistokimyasal değerlendirilmede olgular boyanma (lekelenme) yoğunluğu ve boyanma yüzdesine göre değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu 0'dan 3'e kadar derecelendirildi. Boyanma yüzdesi fokal (boyanan tümör dokusu %25 den daha az olan) veya diffüz (boyanan tümör dokusu %25 den daha fazla olan) olarak derecelendirildi(64).

Boyanma yoğunluğunun derecelendirilmesi:

(-) = Boyanma yok

(+) = Boyanma var

1 (+) = Zayıf boyanma

2 (+) = Orta derecede

3 (+) = Güçlü boyanma olarak değerlendirildi.

Progresyonsuz sağkalım: Tanı anından progresyon tespit edilene kadar veya progresyon olmadan başka bir sebeple kaybedilen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi.

Genel sağkalım: Tanı anından hastanın ölümüne veya yaşayan hastalar için son takip vizitine kadar geçen süre olarak belirlendi.

## **İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for Windows 14,0 İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Tüm hastalar için sağkalım süresi Kaplan Meier metodu kullanılarak elde edildi. Her bir değişkenin sağkalım süresi üzerine olan olası etkisi log-rank testi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde çift yönlü olarak değerlendirildi (65).

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 81 hasta alındı. Hastalara ait özellikler Tablo-1’de özetlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması  $51.93 \pm 11.14$  (21-73) yıl olarak bulundu. Hastalar c-erB2 pozitif ve negatif olmak üzere 2 gruba (grup 2) ayrıldı. Yirmi beş hasta C-erB2 negatif iken 56 hasta c-erB2 pozitif olarak bulundu. CerB2 negatif olan grubun yaş ortalaması  $55.32 \pm 9.51$ (38-70) yıl iken c-erB2 pozitif olan hastaların yaş ortalaması  $50.42 \pm 11.55$  (21-73) yıl olarak bulunmuştur.

Hastalardan 37 (%45.7)’ si premenopozal safhada iken, 44 (%54.3) hasta postmenopozal safhada idi. Histopatolojik özellikleri incelendiğinde 78 (%96.4) hasta invaziv duktal karsinom iken, 1 (%1.2) hasta meduller, 1 (%1.2) hasta lobuler, 1 (%1.2) hasta ise müsinöz tip meme kanseri idi. Yirmi hastada (%24.7) er reseptörü pozitif iken, 61 (%75.3) hastada negatif saptandı. Hastaların c-erB2 boyanma özelliklerine bakıldığında 42 (%51.9) hastada pozitif, 39 (%48.1) hastada negatif bulundu. Tümörlerin patolojik özellikleri incelendiğinde; 53 (%65.4) tanesinin grade 3, 23 (%28.4) tanesinin grade 2, 5 (%6.2) tanesinin ise grade 1 olduğu saptandı. Hastaların % 57.5’ inin (46 hasta) tümörünün boyutu 2-5 cm arasında iken, %29.7’ si (24 hasta) 2 cm’in altında, %13.8’ ü (11 hasta) 5 cm üzerinde idi.

Hastalardan %95.1’i radyoterapi alırken, %9’u almamıştı. Kemoterapi olarak 41 (%50.6) hastada FEC 100 tedavisi uygulanırken, 23 (%28.4) hasta 3FEC-3docetaksel, 4’ü (%4.9) 4 AC-4 paklitaksel, 5’i (%6.3) TAC, 3’ ü (%3.7) TC, 1’i (%1.2) AC iken 3 (%3.7) hastada farklı diğer kemoterapiler uygulandığı saptandı.

**Tablo-1:** Hasta özellikleri.

<b>Yaş</b>	51.93 ± 11.14 (21-73)
<b>Menapoz</b>	
<b>Premenapoz</b>	37 (%45.7)
<b>Postmenapoz</b>	44 (%54.3)
<b>Histoloji</b>	
<b>İnvaziv ductal</b>	78(%96.4)
<b>Meduller</b>	1(%1.2)
<b>Lobuler</b>	1(%1.2)
<b>Müsinöz</b>	1(%1.2)
<b>Östrojen reseptörü</b>	
<b>Pozitif</b>	20 (%24.7)
<b>Negatif</b>	61(%75.3)
<b>C-erB2 reseptörü</b>	
<b>Pozitif</b>	42 (%51.9)
<b>Negatif</b>	39 (%48.1)
<b>Grade</b>	
<b>Grade 1</b>	5 (%6.2)
<b>Grade 2</b>	23 (%28.4)
<b>Grade 3</b>	53 (%65.4)
<b>Tümör boyutu</b>	
<b>2 cm altı</b>	24 (%29.7)
<b>2-5 cm</b>	46 (%57.5)
<b>5 cm üstü</b>	11 (%13.8)
<b>Lenf nodu</b>	
<b>0 pN0</b>	39 (%48.1)
<b>1-3 pN1</b>	27 (%33.3)
<b>4-9 pN2</b>	9 (%11.1)
<b>10-pN3</b>	6 (%7.4)
<b>Kemoterapi</b>	
<b>FEC 100</b>	41 (%50.6)
<b>3FEC-3docetaksel</b>	23(%28.4)
<b>4AC-4paklitaksel</b>	4 (%4.9)
<b>ET</b>	1(%1.2)
<b>TAC</b>	5(%6.3)
<b>TC</b>	3 (%3.7)
<b>AC</b>	1 (%1.2)
<b>Diğer</b>	3 (%3.7)
<b>Radyoterapi (RT)</b>	
<b>RT pozitif</b>	77 (%95.1)
<b>RT negatif</b>	4 (%4.9)

**FEC:** Florouracil / Epirubicin / Siklofosamid, **AC:** Doxorubicin / Docetaksel, **TAC:** Doxorubicin / Docetaksel / Siklofosamid, **TC:** Docetaksel/ Siklofosamid.

C-erB2 negatif olan grupta 14 hasta nm23 negatif iken 25 hasta nm23 pozitif olarak bulundu. C-erB2 pozitif olan grupta 11 hasta nm23 negatif iken, 31 hastada pozitif bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında nm23 ekspresyon düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.345$ ).

Hastalar daha sonra boyanma özelliklerine göre; er- c-erB2-, er+ c-erB2+ ve er- c-erB2+ olmak üzere 3 gruba (grup 1) ayrıldı. Er- cerB2- olan hastalarda olan grupta 14 hasta nm23 negatif iken 25 hasta pozitif saptanmıştır. Er+ c-erB2+ olan grupta 6 hasta nm23 negatif iken, 14 hasta pozitif bulunmuştur. Er- c-erB2+ grupta ise 5 hastada nm23 negatif iken 17 hastada pozitif bulunmuştur. Her üç grup nm23 ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.562$ ).

Hastalar östrojen reseptörünün negatif ve pozitif olmasına göre iki farklı gruba ayrıldı. Altmış bir hastanın östrojen reseptörü negatif iken 20 hastanın ise pozitif saptandı. Negatif olan grupta 19 hastada nm23 negatif, 42 hasta ise nm23 pozitif saptanırken, pozitif olan grupta ise 6 hastada nm23 negatif, 14 hastada nm23 ekspresyonu pozitif saptandı. Bu iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında hormon reseptörü durumu ile nm23 ekspresyonu arasında fark saptanmadı( $p=0.923$ ).

Meme kanserinde en önemli prognostik faktörlerden olan lenf nodu tutulumu ile nm23 ekspresyonu arasındaki ilişki incelendi. Lenf nodu tutulumu olmayan 39 hastanın, 9' unda nm23 ekspresyonu negatif iken, 30 hastada pozitif saptandı. Lenf nodu tutulumu olan 42 hastada 16 hastada negatif iken 26 hastada pozitif saptandı. Lenf nodu mevcut grupta yüzdesel olarak daha fazla oranda nm23 negatif olmasına rağmen istatistiksel fark bulunmadı ( $p=0.144$ ).

Menapoz, grade, tümör boyutu, lenf nodu ve proliferasyon indeksi gibi diğer prognostik faktörler ile nm23 ekspresyonunun karşılaştırmaları tablo-2' de gösterilmiştir.

**Tablo-2:** nm23 Düzeyinin prognostik faktörler ile ilişkisi.

		nm23 -		nm23 +		p
		n	%	n	%	
<b>Grup1</b>	er- c-erB2-	14	56%	25	45%	0,562
	er+ c-erB2+	6	24%	14	25%	
	er- c-erB2+	5	20%	17	30%	
<b>Grup2</b>	c-erB2 -	14	56%	25	45%	0,345
	c-erB2 +	11	44%	31	55%	
<b>Grup3</b>	er -	19	76%	42	75%	0,923
	er +	6	24%	14	25%	
<b>Grup4</b>	Nodyok	9	36%	30	54%	0,144
	Nod var	16	64%	26	46%	
<b>Grup5</b>	1	9	56%	18	69%	0,679
	2	4	25%	5	19%	
	3	3	19%	3	12%	
<b>Tümör boyutu</b>	<2 cm	8	32%	15	27%	0,892
	2-5 cm	14	56%	32	58%	
	>5 cm	3	12%	8	15%	
<b>Grade</b>	1	0	0%	5	9%	0,225
	2	9	36%	14	25%	
	3	16	64%	37	66%	

Nm23 ekspresyonu ile nüks arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup nm23 negatif hastalarda nüks oranı %20 iken nm23 pozitif hastalarda %11 olarak bulundu. Oransal olarak anlamlılık göstermesine rağmen istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır (p=0.260) (Tablo-3).

**Tablo-3:** nm23 Düzeyinin nüks ile ilişkisi.

		nm23 -		nm23 +		p
		n	%	n	%	
<b>Nüks</b>	<b>nüks yok</b>	20	% 80	50	% 89	0,260
	<b>nüks var</b>	5	% 20	6	% 11	



Tüm hastaların nm23'ten bağımsız olarak genel sağkalımlarına bakıldığında  $81.85 \pm 4.49$  ay olarak bulundu. Çalışmadaki alt grupların genel sağkalım süreleri incelendiğinde, triple negatif olarak adlandırılan 1.grupta genel sağkalım  $63.77 \pm 3.41$  ay, 2.grupta  $75.08 \pm 12.86$  ay, 3. grupta ise  $80,03 \pm 7.11$  ay olarak bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel fark saptanmadı( $p=0.874$ ). Hastalar c-erB2 boyanmasına göre sınıflandırıldığında c-erB2 negatif grupta genel sağkalım  $63.77 \pm 3.41$  ay, pozitif grupta ise  $76.80 \pm 8.09$  ay bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p=0.811$ ) (Tablo-4).

**Tablo-4:** nm23 ten bağımsız genel sağkalım süreleri.

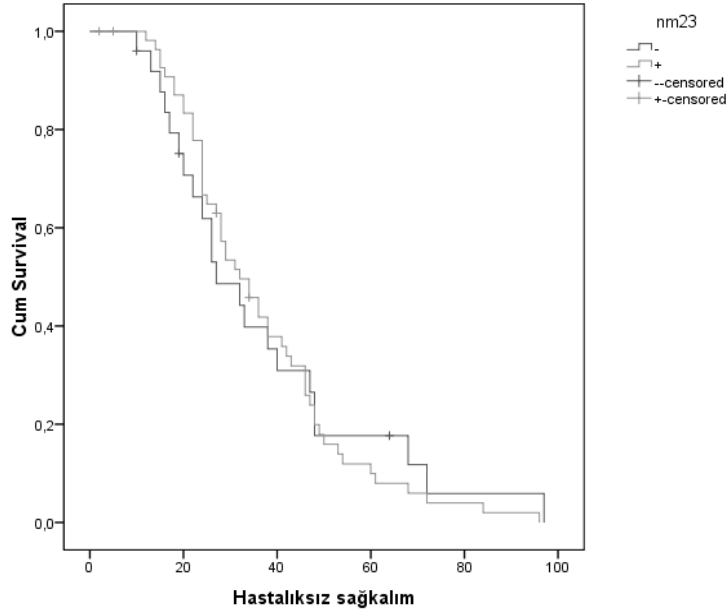
nm23 ten bağımsız		n	ay	p
Tüm hastalar	os		$77.89 \pm 7.52$	
er ve c-erB2 durumuna göre	Er-cerB2-	39	$63.77 \pm 3.41$	0.874
	er+cerB2+	20	$75.07 \pm 12.86$	
	er-cerB2+	22	$80,03 \pm 7.11$	
c-erB2 durumuna göre	cerB2-	39	$63.77 \pm 3.41$	0.811
	cerB2+	42	$76.80 \pm 8.09$	

Tüm hastaların genel sağkalım süreleri nm23 ekspresyonu durumuna göre değerlendirildiğinde, nm23 ekspresyonu negatif olan 25 hastanın hastalısız sağkalım süresi  $77.89 \pm 7.52$  ay iken, nm23 ekspresyonu pozitif olan 56 hastada bu süre  $81.84 \pm 5.95$  ay olarak bulundu ( $p=0.249$ ). Her iki grup arasında genel sağkalım sürelerine baktığımızda nm23 negatif olanlarda  $81.91 \pm 7.93$  ay, pozitif olan grupta ise  $88.59 \pm 3.56$  ay bulunmuş olup her iki grup arasında 7 ay gibi fark olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel fark

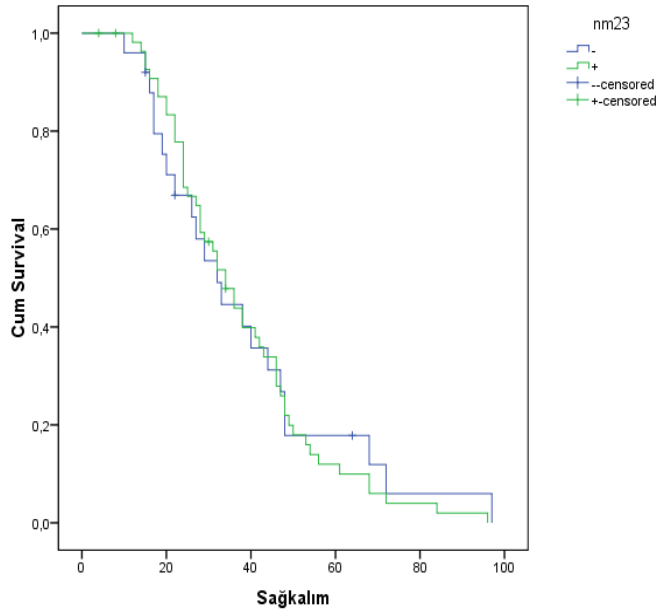
saptanmamıştır (p=0.425) (Tablo-5'). Hastaların yaşam eğrileri Şekil-1 ve Şekil-2'de gösterilmiştir.

**Tablo-5:** Tüm hastaların nm23 düzeylerine göre hastalıksız ve genel sağkalım süreleri.

		nm23 -		nm23 +		p
		n	ay	n	ay	
Tüm hastalar	pfs	25	77.89 ± 7.52	56	81.84 ± 5.95	0,260
	os	25	81.91 ± 7.93	56	88.59 ± 3.56	0,249



**Şekil-1:** Nm23 düzeyi ile hastaliksız sağkalım ilişkisi.



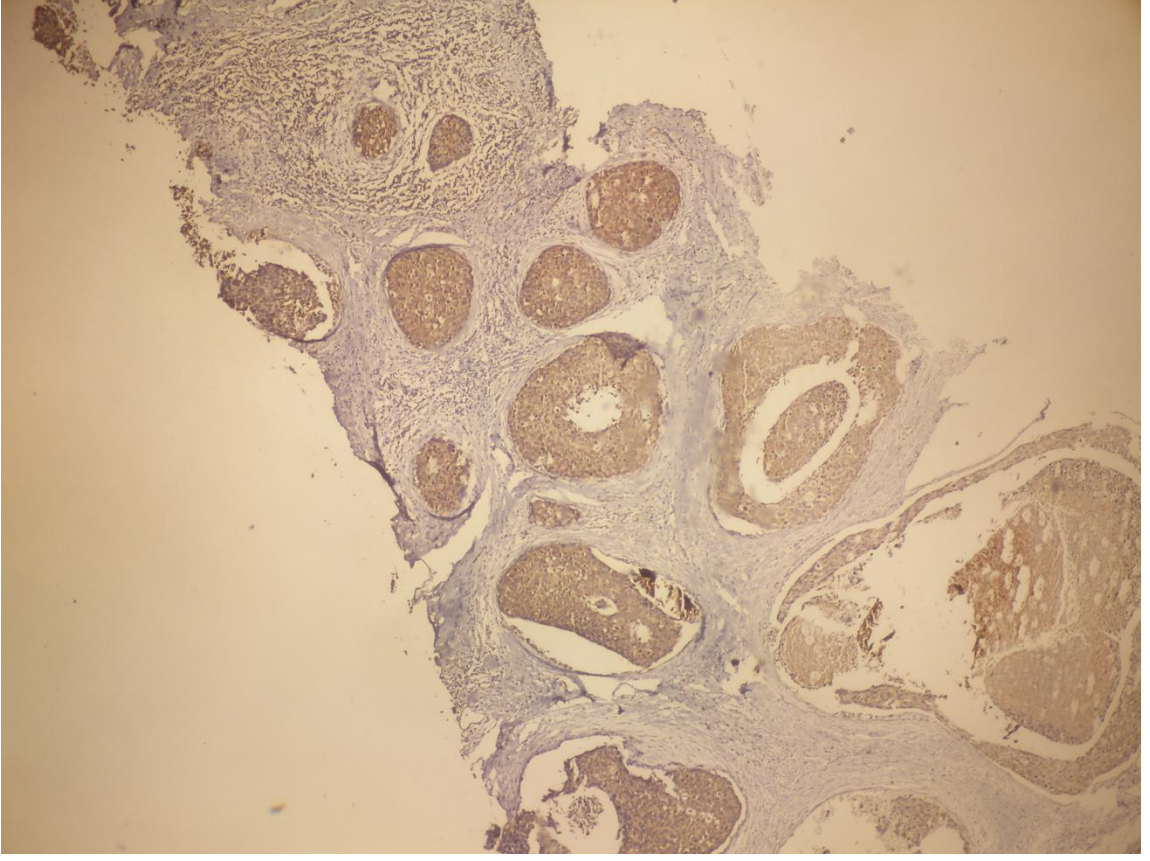
**Şekil-2:** Nm23 düzeyi ile genel sağkalım ilişkisi.

Triple negatif hastalarda nm23 ekspresyonu negatif olan 14 hastada hastaliksız sağkalım  $59.59 \pm 6.30$  ay iken, nm23 ekspresyonu pozitif olan 25

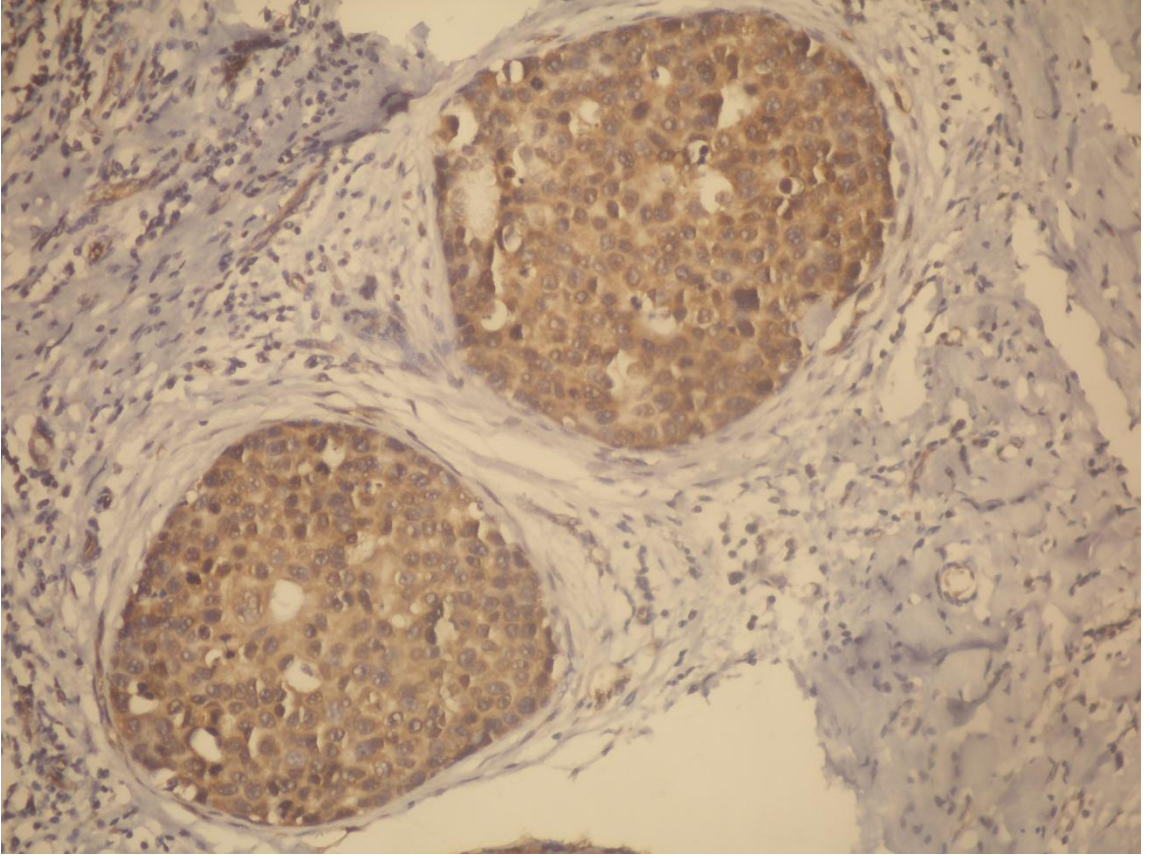
hastada  $66.48 \pm 3.72$  ay olarak saptanmıştır. Hastaların genel sağkalım sürelerine bakıldığında negatif olan 14 hastada  $65 \pm 4.27$  ay iken pozitif olan 25 hastada  $69.28 \pm 2.66$  ay olarak bulunmuştur. Hastalısız sağkalım da yaklaşık 7 ay, genel sağkalımda ise 4 ay daha iyi bulunmasına rağmen sonuçlarda istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Sonuçların p değerleri Tablo-6'da gösterilmiştir.

**Tablo-6: Triple negatif meme kanserli hastalarda nm23 düzeyinin hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkisi.**

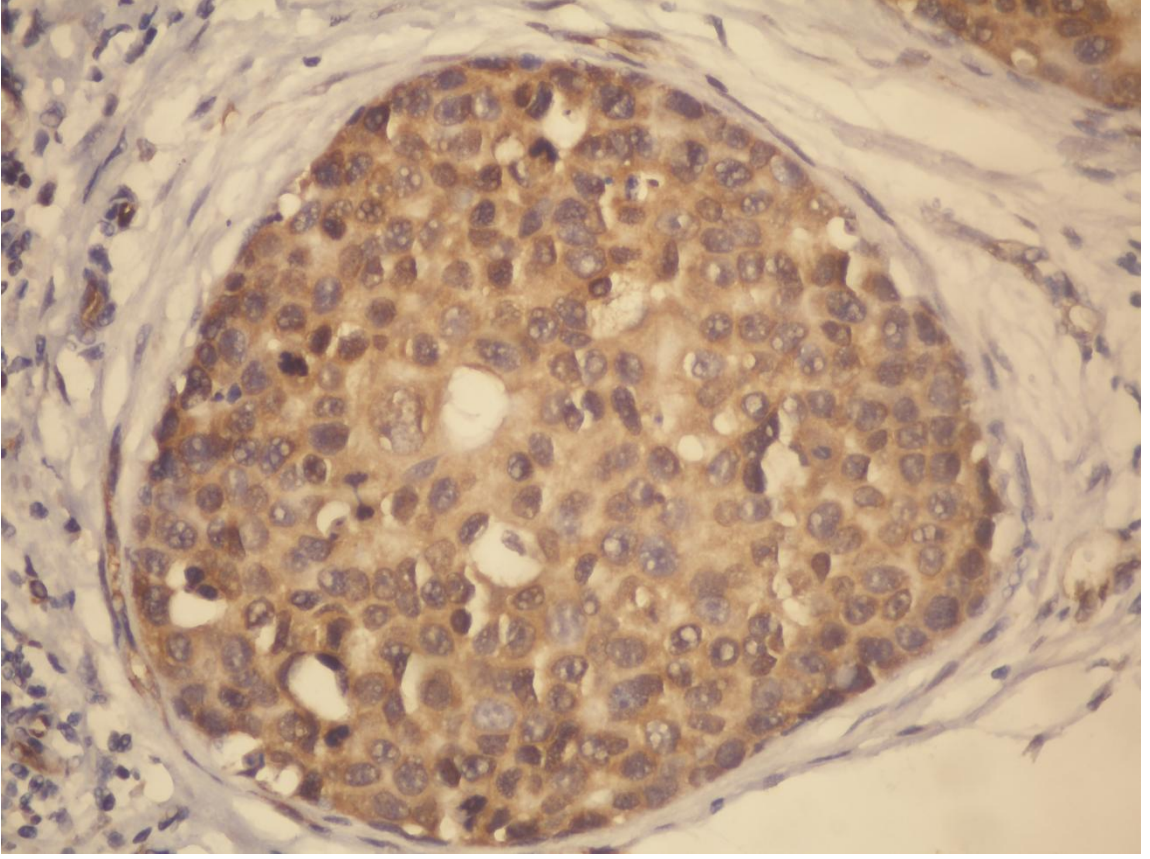
		nm23 -		nm23 +		p
		n	ay	n	ay	
<b>Er(- )c-erB2(-)</b>	pfs	14	$59.59 \pm 6.30$	25	$66.48 \pm 3.72$	0,290
	os	14	$65 \pm 4.27$	25	$69.28 \pm 2.66$	0,579



**Şekil-3:** nm23 güçlü boyanma (x100).

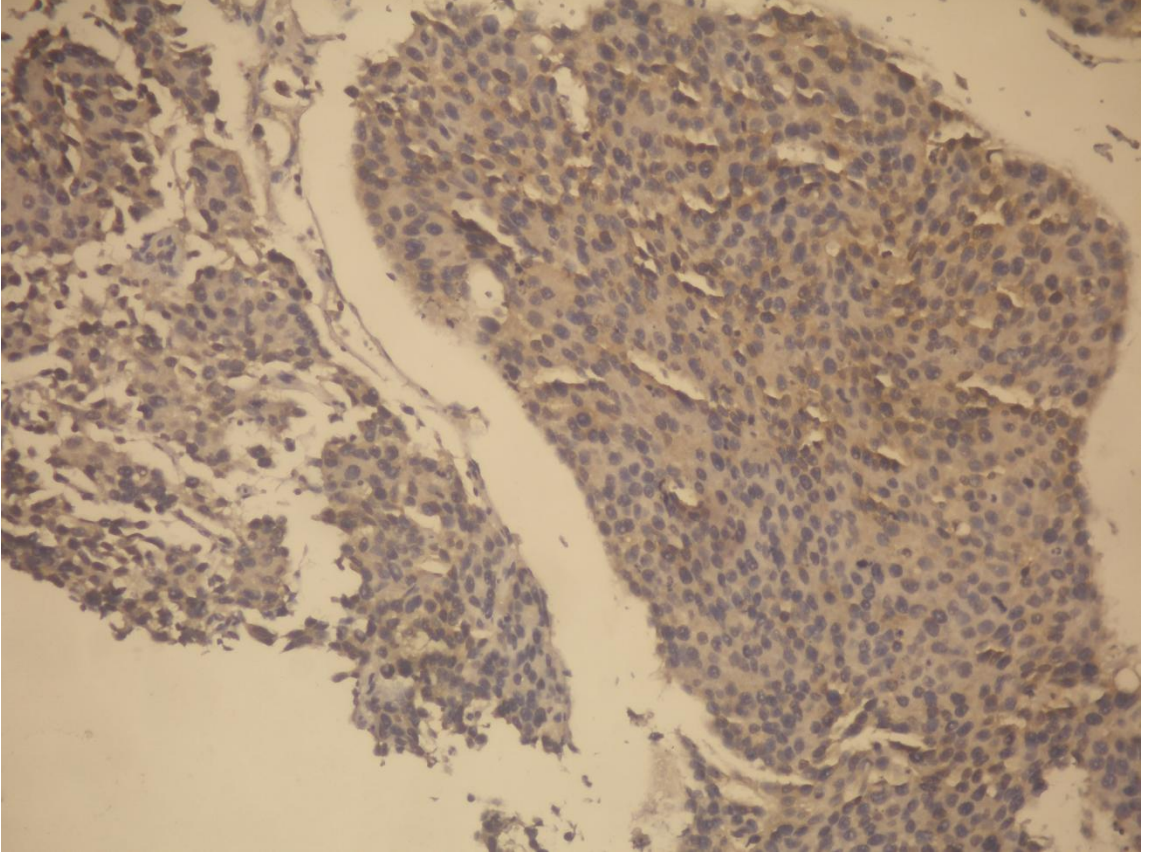


**Şekil-4: nm23 güçlü boyanma (x200).**



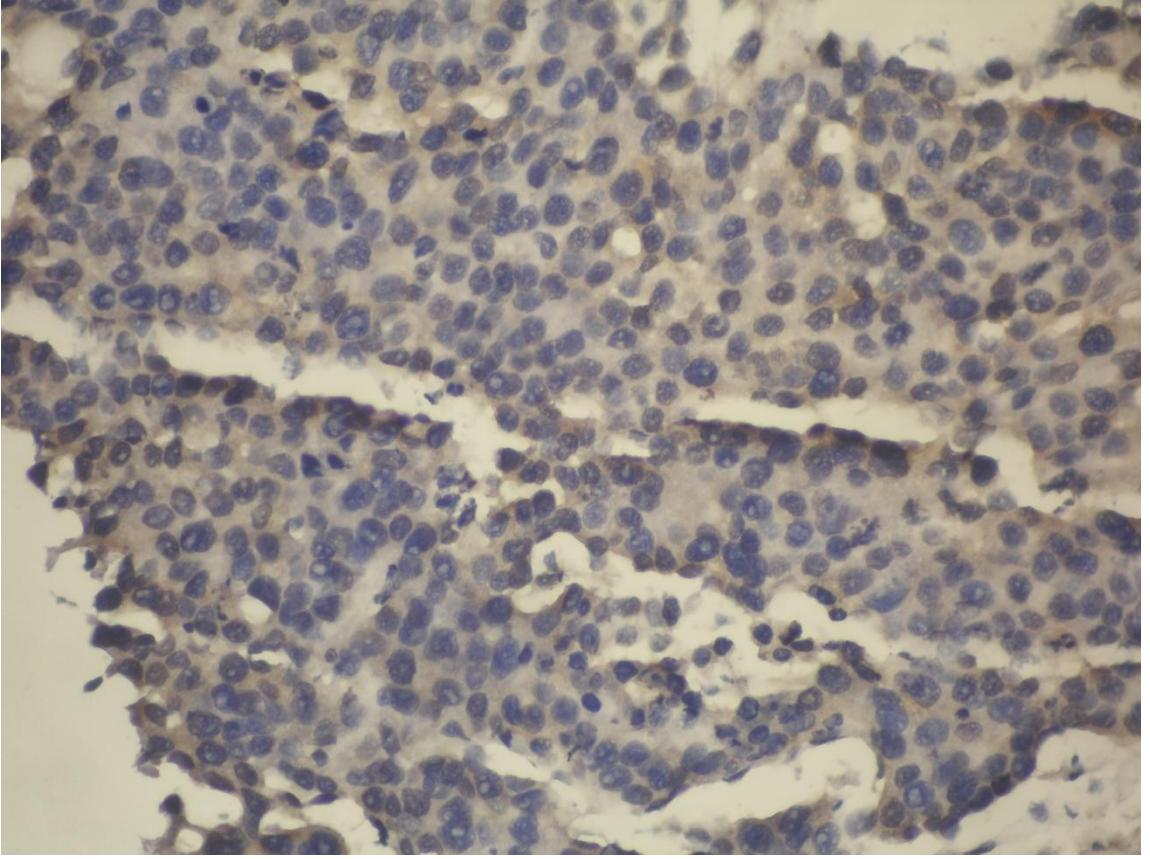
**Şekil-5:** nm23 güçlü boyanma (x400).





**Şekil-6:** nm23 diffüz zayıf boyanma (x100).





**Şekil-7:** nm23 diffüz zayıf boyanma (x400).

## TARTIŞMA

Meme kanseri kanseri kadınlarda sık görülen ve sıklığı her geçen gün artış gösteren bir hastalıktır. Tarama programlarının düzenli yapılmaya başlanması ile hastalara daha erken evrede tanı konulabilmektedir. Böylece özellikle gelişmiş ülkelerde mortalite oranlarında belirgin düşüş gözlenirken, buna paralel olarak hastalısız sağkalım ve genel sağkalım sürelerinde artış sağlanmıştır. Benzer özellikte ve aynı evredeki farklı hastaların tedavi seyri ve hastalığın prognozu farklılık göstermektedir. Bu meme kanserinin heterojen bir hastalık olmasına bağlıdır. Özellikle son yıllarda tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlanması ve immunohistokimyasal prognostik faktörlerin ortaya konulması tedavide yeni araçları ortaya çıkarmıştır. Son zamanlarda gen mikroarray analizi ile meme kanseri yeniden sınıflandırılmıştır. Luminal tip A ve B, Normal, HER-2 pozitif meme kanseri ve bazal hücre benzeri olmak üzere beş meme kanseri tipi rapor edilmiştir. Her alt tipin farklı özellikleri ve tedavileri vardır ve farklı genel sağkalım sürelerine sahiptirler. Bazal hücre benzeri meme kanser grubu normal meme dokusunda bulunan bazal veya myoepitelyal hücrelerin özelliklerini taşır ve agresif gidişli kliniği vardır. Triple meme kanseri immunohistokimyasal özelliklerine göre bazal hücre grubunun içinde yer almaktadır. Triple meme kanserinde hem hormon reseptörlerinin negatif olması hemde c-erB2 negatif olması sebebiyle tedavi seçenekleri sınırlıdır ve bu grup hastalarda hormon tedavisi kullanılamaz. Triple meme kanserli hastalar daha yüksek gradlı, lenovasküler invazyonun daha fazla görülmesi, aksiller lenf nodu tutulumunun daha sık olması, daha genç yaşta tanı konulmaları önemli diğer prognostik özellikleridir. Ayrıca triple negatif meme kanserlerinde visseral metastaz daha sık görülür ve gerek tanı sırasında gerekse takipler sırasında sık organ metastazları ile prezente olabilir (66, 67). Meme kanserlerinin alt tipleri arasındaki nm23 düzeyleri arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar az sayıdadır.

Çalışmamızda hem triple negatif meme kanserli hastalarda hemde cerB-2 pozitif meme kanserli hastalarda nm23 ekspresyonunu immunohistokimyal olarak gösterdik.

Çalışmamızda da görüldüğü üzere triple meme kanseri daha çok erken yaşlarda görülmekte olup ailesel geçiş sıktır. Bauer ve ark.'nın (68) 2007 de 6370 triple negatif meme kanserli olguyu araştırdığı çalışmada median tanı yaşı 54 saptanmıştır. Dent ve ark.'nın (69) 180 i tripl negatif olmak üzere toplam 1601 adet meme kanserli hasta üzerinde yaptığı araştırmada triple negatif meme kanserli hastaların ortalama yaşlarının 53, diğer meme kanserli grubun ortalama yaşlarının ise 57 olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda tüm grubun yaş ortalaması 51 yıl iken, triple negatif grupta 49 yıl olup benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Triple negatif tümörler yüksek proliferasyona sahiptir. Bizim çalışmamızda da tümörlerin önemli bir kısmının yüksek gradlı olduğu görülmektedir. Dent (69) ve ark.'nın 2007 de yaptığı çalışmada tümör grade 3 olan hastalar tripl negatif hasta grubunda %66, diğer meme kanserlerinde %28 olarak saptanmıştır. Aksoy ve ark.'nın (70) çalışmasında triple negatif olmayanlarda yüksek grad tümör %28.4 oranında saptanırken triple negatif meme kanser vakalarında bu oran %52.9 saptanmıştır. Ayrıca diğer çalışmalara benzer olarak tümör boyutu 2-5 cm olan hasta grubu çoğunluğu oluşturmaktadır. Çalışmamızda hastaların % 65.8'i bu gruptaki hastalardan oluşmaktadır.

Triple negatif meme kanserleri diğer tümör alttiplerine göre daha erken ve daha sık viseral metastaz yaparlar. Triple negatif meme kanserlerinin daha erken dönemde viseral metastaz yapması lenfojen yayılımından ziyade hematojen yayılım yapmasına bağlanmaktadır. Son yıllarda yapılan moleküler genetik çalışmalar tripl negatif tümörlerin nm23 düzeylerinin diğer alt tiplerden daha düşük olduğu bununda kötü prognostik önem taşıdığını göstermektedir. Tümör süpressör bir onkogen olan nm23 faklı kanser tiplerinde farklı özellikler gösterebilmektedir. Bazı kanser türlerinde aşırı ekspresyon gösterir iken bazı tümörlerde ise düşük düzeylerde ekspre edilmektedir. Örneğin kolon karsinomu,

akciğer karsinomu, prostat karsinomu ve pankreas tümörlerinde ise nm 23 ekspresyonu ilerlemiş hastalık ve agresif davranışla ilişkili bulunmuş iken nm 23'ün artmış ekspresyonu; meme kanseri, karaciğer kanseri, over karsinomu ve melanomda metastatik potansiyelin azalması ile ilişkilidir (71- 74).

Bal ve ark.'nın (75) 2008 yılında pre-invaziv, invaziv ve metastatik meme lezyonlarının yer aldığı 93 örnek ile yaptıkları çalışmada nm23 ekspresyon düzeylerini karşılaştırmıştır. Bu çalışma da fibroadenom ile non proliferatif lezyonlar arasında düzey bakımından fark saptanmamıştır. Metastatik ve nonmetastatik hasta grupları karşılaştırıldığında, lenf nodu metastazı olan hasta grubunda nm23 ekspresyon düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamız da primer tedavi sonrası metastaz gelişen 6 hastamızın 3 tanesinde nm23 ekspresyonu pozitif iken 3 tanesi de negatif saptanmıştır. Li ve ark.'nın (76) yaptığı diğer bir çalışma da 220 lokal ileri meme kanseri hastası incelenmiş olup hormon reseptör ve c-erb2 özelliklerinden bağımsız yapılan analizlerde 118 hasta da nm23 ekspresyon düzeyi negatif iken 102 hasta da pozitif olarak bulunmuştur. Pozitif boyanma olan grupta neoadjuvan kemoterapi sonrasında 18 patolojik komplet yanıt mevcut iken negatif olan grupta 2 hasta da patolojik komplet yanıt sağlanmış olup istatistiksel olarak anlamlılık elde edilmiştir. Çalışmamızda 56 hastada nm23 ekspresyon düzeyi pozitif saptanmış ve 25 hasta da ise negatif saptanmıştır. Bizim çalışmamız da neoadjuvan kemoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiş olup sadece adjuvan kemoterapi alan hasta grubunu içermektedir.

Sawan ve ark.'nın (77) 1994 yılında 197 hasta ile yaptıkları çalışmada 160 hastada nm23 ekspresyonu pozitif iken 37 hasta negatif saptamışlardır. Her iki grupta hastaların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları arasında istatistiksel fark saptanmamış olup prognostik önemi gösterilememiştir. Aynı şekilde tümör gradi, östrojen ve progesteron düzeyleri ile p53 gibi diğer prognostik faktörler ile karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak ilişki gösterilememiştir. Russell ve ark.'nın (78) 1997 yılında 40 lenf nodu negatif meme kanseri hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada, nm23 ekspresyonu incelenmiş ve istatistiksel

olarak anlamlı derecede pozitif bulunmuştur. Çalışmada nm23 düzeyleri ile tümörün diğer prognostik özellikleri arasındaki ilişki araştırılmış olup istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamıza baktığımızda da hastaliksiz sağkalım ve genel sağkalım arasında istatistiksel fark saptanmamış olup, tümör çapı, hormon reseptör özellikleri, grade, lenf nodu tutulumu gibi prognostik faktörler ile ilişkisi gösterilememiştir. Çalışmamız da Sawanve ark. (79) çalışmasından farklı olarak hastalar c-erB2 düzeylerine göre de değerlendirilmiştir.

Belev ve ark.'nın (80) 2002 yılında 164 meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada nm23 ekspresyonunun ile genel sağkalım ve hastaliksiz sağkalım üzerine etkisi araştırılmış. Çalışma sonucunda nm23 ekspresyonun pozitif olan grup ile negatif olan grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Çalışma da lenf nodu pozitif olan grup ile nm23 ekspresyon düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir. 2002 yılında daha fazla hasta sayılı bir diğer çalışmada Göhring ve ark.'nın (81) 325 meme kanserli hastayı retrospektif olarak değerlendirilmişlerdir. Çalışmada hastaların %66.2'sinde nm23 ekspresyon düzeyi pozitif saptanmıştır. Çalışmamıza benzer olarak hastaları yaş, nodal durumu, hormon reseptör durumları ve takip süresi ile nm23 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış olup çalışmamızdan farklı olarak genel sağkalım ile ilişkisi değerlendirilmemiştir. Sonuçlar irdelendiğinde nm23 ile takip süresi arasında bir ilişki kurulamamıştır. Bu iki çalışma da elde edilen sonuçlar bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Fakat bizim çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunu triple negatif grup oluştururken bu iki çalışma da böyle bir alt sınıflama yapılmamıştır.

Negatif sonuçlanan bu çalışmalardan farklı olarak Tokunaga ve ark.'nın (82) 1993 yılında 130 meme kanserli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada nm23 izoformları ile prognostik faktörler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada nm23H1, nm23 H2 ve c-erB2 ekspresyonları ile tümör gradi, boyutu, lenf nodu tutulumu, evresi arasındaki ilişki ile genel sağkalım süreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde hastaların yaklaşık %36 sında c-

erB2 pozitif saptanmış ve prognostik faktörler ile önemli derecede birliktelik gözlenmiştir. Nm23H1 ekspresyonu ile lenf nodu tutulumu arasında ilişki saptanmakla birlikte nm23H2 arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca nm23 ekspresyonu pozitif olan hasta grubunda genel sağkalım daha uzun saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer olarak nm23 ekspresyonu pozitif olan grupta genel sağkalım daha uzun olmasına rağmen bu istatistiksel anlamlılık kazanmamıştır. Bu durum mevcut hasta sayımızın yetersiz olması ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Grey ve ark.'nın (83) 47 meme kanserli hasta ile hibridizasyon yöntemi kullanarak nm 23 ve S100-A4 ekspresyonu ile lenf nodu durumunu karşılaştırmışlar. Sonuçlar incelendiğinde lenf nodu tutulumu ile nm23 ekspresyonu arasında prognostik bir ilişki saptandığı görülmektedir. Bu çalışmada bizim ve diğer çalışmalardan farklı olarak hibridizasyon yöntemi kullanılmıştır.

Nakopoulou ve ark.'nın (84) 1999 yılında yılında 191 meme kanseri hastası ile yaptıkları çalışmada c-erB2, progesteron reseptör ekspresyonu ve nm23 ekspresyon düzeyleri ile prognostik faktörler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada nm23(-)/c-erB2(+) ekspresyonu daha yaygın olarak bulunmuş fakat sonuçlar incelendiğinde nm23 ekspresyonu pozitif olan grupta paradoksal olarak lenf nodu metastazı sık görülmüştür. Bu durum çalışmada tümörün metastaz ve progresyonunda c-erB2 ekspresyonunu daha önemli bir prognostik faktör olduğu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda c-erb2(+)/nm23(+) hasta grubu diğer alt gruplar incelendiğinde fark saptanmamıştır. Fakat bu alt grup bizim çalışmamızda daha sık birliktelik göstermektedir.

Hastaların menstrual durumları göz önüne alınarak yapılan çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızda da hastalar menstrual durumlarına göre ayrılmış ve nm23 ekspresyon düzeyleri ile ilişkileri incelenmiştir. Suwei ve ark.'nın (85) 213 premenopoz 177 postmenopoz hastada yaptıkları çalışmada östrojen reseptör ekspresyonu ile menopo ve lenf nodu tutulumu arasında ilişki saptamamış olup, premenopoz hastalarda c-erB2(-)/nm23(+)'liği ile istatistiksel ilişkili

saptanmıştır. Ayrıca nm23 ekspresyonu pozitif olan östrojen reseptör ekspresyonu pozitif premenopozal hastalarda düşük lenf nodu ile ilişkisi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların menopoz durumları ile nm23 ekspresyonu arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Sadece lokal ileri evre olup neoadjuvan kemoterapi alan triple negatif meme kanserli hastalarda Live ark.'nın (86) 2011 yılında yaptıkları çalışmada nm23 ekspresyonu ile patolojik komplet cevap arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma da 41 hasta değerlendirilmiş olup hastaların yaş, menopoz durumu, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, grade özellikleri bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Sonuçlara bakıldığında nm23 pozitif olan 26 hastanın 14'ünde patolojik tam yanıt elde edilmiş iken, negatif olan 15 hastanın sadece 2'sinde yanıt elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışma da hastalara neoadjuvan kemoterapi olarak epirubisin-dosetaksel (ET) kemoterapisi verilmiş olup çalışma sonucunda nm23 ekspresyonu ile bu kemoterapi arasında prediktif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu çalışma ile karşılaştırıldığında çalışmamızda mevcut olan 81 hastanın 39 tanesi tripl negatif özellikte idi. Hastaların gerek menopoz durumları gerek ise yaş özellikleri benzerdi. Tümör özellik göstermekte idi. Çalışmadan farklı olarak sadece adjuvan kemoterapi alan hastalar çalışmamıza dahil edilmişti. Bu çalışmada tek bir kemoterapi rejimi uygulanmış iken çalışmamızdaki hastalara farklı adjuvan kemoterapi rejimleri uygulanmıştır.

Sonuç olarak triple negatif meme kanserlerinin farklı klinik ve patolojik özellikleri vardır. Bu tümörler yüksek proliferasyon indeksine sahip yüksek gradlı tümörlerdir. Hastalısız ve genel sağkalım oranları diğer meme kanser gruplarına göre daha kötüdür. Sonuçlar incelendiğinde lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı ile nm23 ekspresyonu arasında prognostik bir ilişki saptandığı görülmektedir. Çalışmamızda nm23 düzeyi negatif ve pozitif hastalarda genel sağkalım ve hastalısız sağkalım sürelerinde farklılık saptanmış olsa da istatistiksel fark saptanamamıştır ancak çalışmamız triple negatif meme kanserinde nm23' ün prognostik faktör olarak çalışıldığı Türkiye de yapılan ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Çalışmamızın önemli zayıf

noktaları retrospektif olması ve hasta sayısının azlığıdır. Elde edilen veriler fazla sayıda olgu içeren çalışmalarla daha anlamlı sonuçlara ulaşılacağı kanaatini uyandırmaktadır.



## KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal ACA. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *Cancer J Clin* 2011;61:212-15.
2. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Histopathology* 1991;19:403-7.
3. Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, et al. Triple negative breast cancer-current status and future directions. *Annals of Oncology* 2009;9.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69.
5. Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı Personel ve Eğitim Şube Müdürlüğü ([http://www.bsm.gov.tr/duyuru.docs/meme\\_kanseri\\_erken\\_tani.pdf](http://www.bsm.gov.tr/duyuru.docs/meme_kanseri_erken_tani.pdf)), available date 09.05.2006.
6. Hamzaoğlu O, Özcan U. Türkiye Sağlık İstatistikleri. Ankara: Türk Tabipler Birliği Yayınları, 2006.
7. American Cancer Society. Cancer Reference Information. How Is Breast Cancer Found? (<http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI>, available date 04.04.2007).
8. Baltzell K, Wrensch MR. Strengths and limitations of breast cancer risk assessment. *Oncology Nursing Forum* 2005;32:606-13.
9. Haas JS, Kaplan CP, Des Jarlais G, Gildengoin V, Stable EJP, Kerlikowske K. Perceived risk of breast cancer among women at average and increased risk. *Journal of Women's Health* 2005;14:845-50.
10. Boisson M, Lacombe M. NM 23, an example of a metastasis suppressor gene. *Bull Cancer* 2012;99:431-40.
11. Elledge RM, Clark G, Chamnes GC, Osborne C. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:705-12.
12. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005;23:7350-60.
13. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grade for 22616 cases of breast cancer. *Cancer* 1991;68:2142-9.
14. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995;75:65-71.

15. Fisher B, Bauer M, Wickherman DL. Relation of number positive axillary lymph nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP update. *Cancer* 1983;52:1551-8.
16. Bath A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymphnode metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:1918-22.
17. Rosen PP (ed). *Rosen's Breast Pathology*. New York: Raven Press; 1992.
18. Tavasolli FA. *Pathology of the breast*. 2nd edition. Connecticut: Appelton and Lange; 1999.
19. Bath A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymphnode metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:1918-22.
20. Fischer ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6): Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986;57:1717-24.
21. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer* 1994;74:381-400.
22. Berg JW, Robbins GF. Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 122:1311-15.
23. Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989;5:102-4,
24. Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980;45:2917-24.
25. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary Breast cancer. *Semin Oncol* 1988;15:20-5.
26. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984;2:1102-9.
27. Green S, Chambon P. The oestrogen receptor from perception to mechanism. Parker MG. *Nuclear hormon receptors*. London: Academic Press, 1991:15-38.
28. Klein-Hitpass L, Scharpp M, Wagner J, Ryffel GJ. An estrogen responsive element derived from the 5' region. *Cell* 1986;46:1053-61.
29. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9:606-16.
30. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, ClarkGM. Breast time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Cancer Res Treat* 1998;52:227-37.
31. Clark GM. Interpreting and integrating risk factors for patients with primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:17-21.

32. Winstanley J, Cooke T, Murray GD, Platt-Higgins A, George WD, Holt S, et al. The long- termprognostic significance of c-HER-2 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1991;63:447-50.
33. Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neuoncprotein expression in nodepositive breast cancer: The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 1994;73:2359-65.
34. Brennan PJ, Kumagi T, Berezov A. HER2/Neu: mecanisms of dimerization / oligomerization. *Oncogene* 2000;19: 6093-101.
35. Garcia R, Jove R. Activation of STAT transcription factors in oncogenic tyrosine kinase signaling. *J Biomed Sci* 1998;5:79–85.
36. Catlett-Falcone R, Dalton WS, Jove R. STAT proteins as novel target for cancer therapy. *Signal transducer and activator of transcription. Curr Opin Oncol* 1999;11:490–96.
37. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular classification of breast cancer: Limitations and potential. *Oncologist* 2006;11:868–77.
38. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
39. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor sub types in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418-23.
40. Moll R, Franke WW, Schiller DL. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31:11- 24.
41. Dairkee SH, Blayney C, Smith HS, Hackett AJ. Monoclonal antibody that defines human myoepithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:7409-13.
42. Moll R, Krepler R, Franke WW. Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. *Differentiation* 1983;23:256-59.
43. Wellings SR, Roberts P. Electron microscopy of sclerosing adenosiss andinfiltrating duct carcinoma of the human mammary gland. *J Natl Cancer Inst* 1963;30:269-87.
44. Sarkar K, Kallenbach E. Myoepithelial cells in carcinoma of human breast. *Am J Pathol* 1966;49:301-7.
45. Murad TM, Scharpelli DG. The ultrastructure of medullary and scirrhouss mammary duct carcinoma. *Am J Pathol* 1967;50:335-60.
46. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 2007;9:4-5.
47. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F. Large central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:197-202.

48. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74.
49. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8:235-44.
50. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005;23:7350-60.
51. Venkitaraman R, Joseph T, Dhadda A, et al. Prognosis of patients with triplenegative breast cancer and brain metastasis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21:729-30.
52. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367–74.
53. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295:2492.
54. Pritchard Ki, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. HER2 and responsiveness of Breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;354:2103-11.
55. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive Breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-34.
56. Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene* 2007;26:2126-32.
57. Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, Johnston PG, Harkin DP. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1659-68.
58. Hartsough MT, Steeg PS. nm23/nucleoside diphosphatekinase in human cancers. *J Bioenerg Biomembr* 2000;30:301-8.
59. Steeg PS, Bevilacqua G, Kopper L, et al Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:200-4.
60. Lee JH, Marshall JC, Steeg PS, Horak CE. Altered gene and protein expression by Nm23-H1 in metastasis suppression. *Mol Cell Biochem* 2009;329:141-8.
61. Ma D, McCorkle JR, Kaetzel DM. The metastasis suppressor NM23-H1 possesses 3'-5' exonuclease activity. *J Biol Chem* 2004;279:18073-84
62. Ouatas T, Clare S, Hartsough M, DeLaRosa A, Steeg P. MMTV-associated transcription factor binding sites increase nm23-1 metastasis suppressor gene expression in human breast carcinoma cell lines. *Clin Exp Metastasis* 2002;19:35-42.
63. Zollo M, Andre A, Cossu A, et al. Overexpression of h-prune in breast cancer is correlated with advanced disease status. *Clin Cancer Res* 2005;11:199–205.

64. Dong Su-Wei, Wang Lin, Sui Jun, et al. Expression patterns of ER, HER2, and NM23-H1 in breast cancer patients with different menopausal status: correlations with metastasis. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2011;15:211-19.
65. Kaplan FL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete estimation. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81.
66. Putti TC, Abd El-Rehim DM, A Rakha E, et al. Estrogen receptor-negative breast carcinomas: a review of morphology and immunophenotypical analysis. *Modern pathology* 2005;18:26-35.
67. Rakha AE, El Sayed EA, Green RA, et al. Prognostic markers in triple – negative breast cancers. *Cancer* 2007;109-110.
68. Bauer R, Monica B, Rosemary D, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the Socalled triple-negative phenotype a population-based study from the California. *Cancer* 1994; 9:1697 – 950.
69. Rebecca D, Maureen T, Kathleen I, et al. triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence clinical. *Cancer Research* 2007;13:4429.
70. Aksoy S, Dizdar O, Harputluoglu H, et al. Demographic, clinical, and pathological characteristics of Turkish triplenegative breast cancer patients: single center experience. *Ann Oncol* 2005;18:1904-6.
71. Stefan P, Monig BN, Thomas L, et al. Clinical significance of nm23 gene expression in gastric cancer. *Anticancer Research* 2007;27: 3029-34.
72. Yi-Torng T, Gin-Den C, Long-Yau L, et al. NM23-H1: a metastasis-associated gene. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;45:107-13.
73. Taoufik O, Massimiliano S, Diane P, et al. Basic and translational advances in cancer metastasis: Nm23. *J Bioenerg Biomembr* 2003;35:73-9.
74. Freije JM, MacDonald NJ, Steeg PS. Nm23 and tumour metastasis: basic and translational advances. *Biochem Soc Symp* 1998;63:261-71.
75. Bal A, Joshi K, Logasundaram R, et al. Expression of nm23 in the spectrum of pre-invasive, invasive and metastatic breast lesions. Expression of nm23 in the spectrum of pre-invasive, invasive and metastatic breast lesions. *Diagn Pathol* 2008;3:23-25.
76. Li XR, Liu M, Zhang YJ, et al. Evaluation of ER, PgR, HER-2, Ki-67, cyclin D1, and nm23-H1 as predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Med Oncol* 2011;28:31-8.
77. Sawan A, Lascu I, Veron M, et al. NDP-K/nm23 expression in human breast cancer in relation to relapse, survival, and other prognostic factors: an immunohistochemical study. *J Pathol* 1994;172:27-34.

78. Russell RL, Geisinger KR, Mehta RR, et al. nm23--relationship to the metastatic potential of breast carcinoma cell lines, primary human xenografts, and lymph node negative breast carcinoma patients. *Cancer* 1997;79:1158-65.
79. Sawan A, Lascu I, Veron M, et al. NDP-K/nm23 expression in human breast cancer in relation to relapse, survival, and other prognostic factors: an immunohistochemical study. *J Pathol* 1994;172:27-34.
80. Belev B, Alerić I, Vrbanec D, et al. Nm23 gene product expression in invasive breast cancer--immunohistochemical analysis and clinicopathological correlation. *Acta Oncol* 2002;41:355-61.
81. Göhring UJ, Eustermann I, Becker M, et al. Lack of prognostic significance of nm23 expression in human primary breast cancer. *Oncol Rep* 2002;9:1205-8.
82. Tokunaga Y, Urano T, Furukawa K, et al. Reduced expression of nm23-H1, but not of nm23-H2, is concordant with the frequency of lymph-node metastasis of human breast cancer. *Int J Cancer* 1993;55:66-71.
83. Grey SR, Dlay SS, Leone BE, et al. Prediction of nodal spread of breast cancer by using artificial neural network-based analyses of S100A4, nm23 and steroid receptor expression. *Clin Exp Metastasis* 2003;20:507-14.
84. Nakopoulou LL, Tsitsimelis D, Lazaris AC, et al. Nm-23, c-erbB-2, and progesterone receptor expression in invasive breast cancer: correlation with clinicopathologic parameters. *Cancer Detect Prev* 1999;23:297-308.
85. Huang ZH, Su GQ, Mao QG, et al. Expressions of vascular endothelial growth factor and nm23-H1 gene and their relation to the prognosis of breast cancer in young women. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004;24:1398-401.
86. Li XR, Liu M, Zhang YJ, et al. CK5/6, EGFR, Ki-67, cyclin D1, and nm23-H1 protein expressions as predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients. *Med Oncol* 2011;28:129-34.

## ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Samsun'un Çarşamba ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Çarşamba'da tamamladım.

1997 yılında başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2003 yılında mezun oldum. 2003 yılında tıpta uzmanlık sınavında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nı kazandım. Beş yıllık asistanlık eğitimim sonrası yan dal uzmanlık sınavı ile Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2009 yılında göreve başladım.

Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

İç hastalıkları uzmanı Sinem Çubukçu ile evliyim. Ekrem isminde 2 yaşında bir oğlum var.

## TEŞEKKÜR

Öncelikle benim onkoloji ile tanışmamı sağlayan ve onkoloji bilim dalı kurucusu ve duayeni saygı değer hocam Prof. Dr. Osman MANAVOĞLU'na, yandal eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, hayatımın her dönüm noktasında etkisi olan tez danışman hocam Doç. Dr. Özkan KANAT'a, eğitim sürecinde bana abiliklerini esirgemeyen ve eğitimimde önemli bir pay sahibi olan Prof.Dr.Türkkan EVRENSEL ve Doç.Dr.Ender KURT'a teşekkür ederim.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN başta olmak üzere, uzmanlık eğitimimde emeği geçen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, iç hastalıkları ve tıbbi onkoloji uzmanlık eğitimi süresince kader birliği yaptığım kardeşim değerli dostum Uzm.Dr. Fatih ÖLMEZ'e teşekkür ederim.

Berber çalıştığım uzman arkadaşlarım Mustafa CANHOROZ ve Nilüfer AVCI ile her zaman yanımda olan, hoşgörü ve desteklerini esirgemeyen bütün asistan, hemşire ve Onkoloji Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimde büyük emek ve yardımları olan, patoloji anabilim dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Özlem SARAYDAROĞLU ve asistan Dr. Selva KABUL'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde bana desteğini esirgemeyen ve her zaman destek sağlayan değerli eşim Uzman Dr. Sinem ÇUBUKÇU'ya ve hayatın anlamı oğlum Ekrem'e ve bana her zaman koşulsuz destek olan biricik anneme, babama, ablalarımın teşekkür ederim.