



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

**METASTATİK MEME KANSERLİ HASTALARDA HER3 EKSPRESYONU
İLE PROGNOSTİK BELİRTEÇLER VE SAĞKALIM ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzm. Dr. Ömer Fatih ÖLMEZ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Bursa-2012



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

**METASTATİK MEME KANSERLİ HASTALARDA HER3 EKSPRESYONU
İLE PROGNOSTİK BELİRTEÇLER VE SAĞKALIM ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzm. Dr. Ömer Fatih ÖLMEZ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Türkkkan EVRENSEL

Bursa-2012

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Epidemiyoloji.....	1
Risk Faktörleri.....	2
Kanser Biyolojisi.....	5
Histopatoloji.....	6
Meme Kanserinde Sınıflama ve Evreleme.....	8
Prognostik Faktörler.....	13
Meme Kanserinde Tedavi.....	15
HER3 ve Meme Kanseri.....	20
Gereç ve Yöntem	26
Bulgular	29
Tartışma ve Sonuç	42
Kaynaklar.....	46
Teşekkür.....	54
Özgeçmiş.....	55

ÖZET

Bu çalışma ile Uludağ Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı almış metastatik meme kanserli hastalarda HER3 ekspresyonunun sıklığının; bu sıklığın klinik ve patolojik parametrelerle ilişkisinin ve sağkalıma olan etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 1996-2006 yılları arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bölümünde tedavi edilen 45 metastatik meme kanserli hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, klinik ve patolojik parametreler not edildi. 45 metastatik meme kanser hastasının formalin fikse edilmiş parafine gömülü bloklarından RTJ1 monoklonal antikorunu kullanılarak c-erbB-3 protein ekspresyon analizi çalışıldı. Yapılan boyama rajkumar skorlaması ve sitoplazmik 4 puanlı skorlamayla değerlendirildi.

Yapılan immünohistokimyasal boyamanın sonucunda hücrelerde daha fazla sitoplazmik boyama görülmekle birlikte membranöz ve nükleer boyanmada not edildi. Hastaların %51.2 (n=23) Rajkumar Skorlaması'na göre HER3 negatif kabul edilirken %48.8'inde (n=22) pozitif boyanma saptandı. Yapılan analizde c-erbB-3 ekspresyonu ile klinik ve patolojik parametreler arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan sonuç saptanmadı. Değerlendirilmeye alınan metastatik meme kanserli hastaların ortalama genel sağ kalımı $22,178 \pm 17,209$ ay, progresyonsuz sağ kalımı $11,356 \pm 10,447$ ay ve hastalıksız sağkalımı $22,650 \pm 15,892$ ay olarak hesaplandı. Rajkumar Skorlama sistemi ile değerlendirilen hastalarda sağkalım ile HER3 ekspresyonu arasında ilişki saptanmazken, sitoplazmik 4 puanlı skorlama ile aynı vakalar değerlendirildiğinde HER3 ekspresyon yüzdesi yüksek olan vakalarda hastalıksız sağkalım anlamlı olarak düşük saptandı (Log-rank=22,596; p=0,000.1).

Sonuç olarak, çalışmamızda HER3 ekspresyonu ile klinik ve patolojik parametreler arasında ilişki saptanmazken, sitoplazmik boyama dikkate alındığında hastalıksız sağ kalım ile HER3 ekspresyonu arasında negatif

anlamalı ilişki saptandı. Bu belirteçin klinik pratikte kullanıma girebilmesi ve tedavi kararında etki yapabilmesi için büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, sağ kalım, HER3, prognostik faktör.

SUMMARY

Correlation of HER3 Expression With Prognostic Markers and Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer

This study aims to reveal the incidence of C-erbB-3 expression, its correlation with clinical and pathological parameters and its effects on the survival in the patients with metastatic breast cancer who had been diagnosed at the Uludag University, Department of Medical Oncology.

The study included a total of 45 patients with metastatic breast cancer who had been treated in Uludag University, Faculty of Medicine, Department of Oncology between 1996-2006. The patient files were retrospectively reviewed and the clinical and pathological parameters were noted. HER3 protein expression was analyzed on formaline-fixed paraffin-embedded blocks obtained from 45 patients with metastatic breast cancer using RTJ1 monoclonal antibody. Staining results were evaluated using Rajkumar scoring and cytoplasmic 4-point scoring systems.

Although the immunohistochemical staining mostly resulted in cytoplasmic staining in the cells, membranous staining and nuclear staining were also noted. According the Rajkumar scoring system, 51.2% (n=23) of the patients were c-erbB-3 negative and 48.8% (n=22) showed positive staining. In the analysis performed, no statistically significant correlation was found between HER3 expression and clinical and pathological parameters. Of the patients with metastatic breast cancer who have been enrolled to the study, mean overall survival was $22,178 \pm 17,209$ months, mean progression-free survival was $11,356 \pm 10,447$ months and mean disease-free survival was $22,650 \pm 15,892$ months. While no correlation was detected between survival and HER3 expression in the patients evaluated using Rajkumar scoring system, the subjects with a higher percentage of HER3 expression were found to have a significantly lower disease-free survival

when cytoplasmic 4-point scoring system was used (Log-rank=22,596; p=0,000<0,01).

Consequently, while our study did not reveal a correlation between HER3 expression and clinical and pathological parameters, cytoplasmic staining resulted in a significant negative correlation between disease-free survival and HER3 expression. Large scale studies are warranted to establish this marker in the clinical practice and to involve it in the therapeutic decision making.

Keywords: breast cancer, survival, c-erbB-3, prognostic factor.

GİRİŞ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Dünyada yılda 1.38 milyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D) yılda 226 bin yeni olgu saptanmaktadır (1-3, 6). Yapılan yeni moleküler çalışmalar; kadınlarda görülen en sık kanser türü olan meme kanserinin birçok alt grubunun farklı tedavi protokolü gerektirdiğini ortaya koymuştur (4).

HER3 reseptörünün overekspresyonu invaziv meme kanserinin %20-30'unda ve insitu meme kanserinin yaklaşık üçte birinde rapor edilmiştir (7). HER3 reseptörü intrinsik kinaz aktivitesine sahip olmadığından, HER3 sinyalizasyonu, HER ailesinin diğer üyeleri ile heterodimer oluşumuna dayanır. HER3'ün kinaz aktivitesi olmamasına rağmen HER2 gibi diğer reseptörler tarafından fosforile edilebilir.

HER2/HER3 heterodimerinin HER ailesi içindeki en mitojenik reseptör kompleksini oluşturduğu gösterilmiştir (8). Aynı zamanda, HER2 ve HER3'ün meme hücre dizilerindeki tumorigeneziste güçlü kombinasyon olduğu ileri sürülmüştür (9). Bir takım çalışmalar, HER3'ün meme kanserinde sıklıkla HER2 ile birlikte eksprese olduğunu göstermekte ve buyüzden, HER3 reseptörünün HER2 ilişkili meme karsinogenezisinde olası rol oynadığı sanılmaktadır.

I. Epidemiyoloji

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir. Geçen 40 yıl boyunca meme kanseri sıklığı özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sürekli şekilde artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlardaki bütün kanserlerin %29'unu meme kanseri oluşturmaktadır (1). Amerikan Kanser Birliği, 2012 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 226870 yeni meme kanserli hasta ve 39510 meme kanserinden ölüm olacağını hesaplamaktadır

(1, 3, 10). Meme kanserindeki artış, tarama yöntemlerinin daha sık ve düzenli kullanılmasına bağlı tanı oranındaki artışa ve toplumların ortalama yaşam sürelerinin uzamasıyla hastalığın ileri yaş grubunda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır (3). Bununla beraber meme kanseri sıklık oranları dünyada coğrafik değişiklikler göstermektedir. Mozambik, Gambiya ve Japonya gibi ülkelerde meme kanseri sıklığı en düşük iken, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Kuzey Avrupa ülkelerinde meme kanseri sıklığı en yüksektir. Bu durum, beslenme alışkanlıkları ile birlikte endüstrileşmiş modern yaşamda kadınların mensturasyonun daha erken yaşta başlaması, daha ileri doğum yaşı, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi, menapoz yaşının gecikmesi, uzamış yaşam beklentisi gibi değişikliklerin etkisinde kalmasına bağlanmaktadır (2, 6).

Meme kanserine bağlı mortalite Amerika Birleşik Devletleri'nde 1950 ile 1989 yılları arasında aynı oranda kalmıştır. Meme kanserinden ölüm oranı 1990 ile 1999 yılları arasında belirgin şekilde azalmıştır. Bu azalma, erken tanı oranında artma ve tedavilerdeki gelişmelere bağlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri, akciğer kanserinden sonra kadınlarda kanser ölümlerinden sorumlu ikinci hastalık olmasına rağmen, 5 yıllık sağ kalım oranı beyaz kadınlarda %63'den %89'a, siyah kadınlarda %46'dan %79'a yükselmiştir (6).

Ülkemiz Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre Türkiye'de 1999 yılında toplam 9919 hastaya kanser tanısı konulmuştur ve kanser insidansı yüz binde 30.38 olarak saptanmıştır. Kanser vakalarının 2390'ı meme kanserli hastalardan oluşmuştur. Tüm kanserli hastaların %24,1'ini oluşturan meme kanseri, kadınlardaki en sık kanser olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de meme kanser insidansı 1999 yılında yüz binde 7.32 olarak hesaplanmıştır (11).

II. Risk Faktörleri

Yaş

Meme kanseri sıklığı yaşla belirgin ve sürekli şekilde artmaktadır. Bütün meme kanserli hastaların %75'ine postmenopozal dönemde tanı

konmaktadır. Meme kanseri gelişme riski 25 yaşında 1/19608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8'dir (12).

Memenin Benign Hastalıkları

Fibrokistik meme hastalığı, meme kanseri ile ilişkili değildir. Ailesinde meme kanseri öyküsü olmayan kadınlarda atipi içeren hiperplazi meme kanseri için %8 risk oluştururken bu oran ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda %20'dir (13).

Kanser Öyküsü

Kendisinde daha önce endometrium ya da over kanseri olan hastalarda meme kanseri riski 2 kat artmıştır. Meme kanserli hastalarda karşı memede meme kanseri gelişme riski yılda (%1–20) arasındadır (14).

Fiziksel Aktivite

Özellikle fiziksel aktivitenin meme kanserinin ortaya çıkması üzerine etkisini araştıran çalışmalar olmamasına rağmen, kohort çalışmaları daha aktif yaşamının meme kanseri riskini azaltabileceğini desteklemektedir (15).

Radyasyon

Otuz yaşından önce iyonizan radyasyona maruz kalmak meme kanseri riskini artırmaktadır. Kırk yaşından sonra iyonizan radyasyona maruz kalanlarda meme kanseri riskinde artma gözlenmemiştir. Bu nedenle 30 yaşın üzerindeki kadınlarda mamografi meme kanseri riskini artırmamaktadır. Atom bombasına maruz kalmış kadınlarda meme kanseri riski 3 kat artmıştır. Lenfoma nedeniyle radyoterapi alan kadınlarda da özellikle 10. yıldan sonra meme kanseri sıklığı artmaktadır (14).

Alkol

Alkol tüketimi meme kanseri riskini artırmaktadır. Alkolün meme kanseri üzerine etkisi diyetle düşük folat alımı ile ilişkili olabilir. Diyette bulunan folat alkolün olumsuz etkisini azaltabilir (16).

Doğurganlık, Emzirme ve Hormonlar

Endojen östrojen ve progesterona maruziyet meme kanseri riskinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Otuz yaşından sonra tek doğum yapan kadınlarda meme kanseri riski 18 yaşından önce doğum yapan kadınlara göre 2-5 kat fazladır. Erken adet görme (<12 yaş) ve geç adetten kesilme

(>55 yaş) meme kanseri riskini artıran faktörlerdir. Emzirme üzerine veriler çelişkilidir. Uzun süreli emzirmeler riski azaltabilir (9, 14). Oral kontraseptifler meme kanserin gelişme riskini küçük oranda (1.24 kat) artırmaktadır. Oral kontraseptif kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalkmaktadır (18). Menopoz sonrası hormon replasmanı meme kanseri riskini artırmaktadır. Bu risk östrojen ve progesteronun birlikte kullanımı ile daha da artmaktadır. Bu risk ilaçların bırakılmasıyla azalmakta ama azda olsa devam etmektedir (19).

Aile Öyküsü

Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri varlığı riski 2 kat artırmaktadır. Birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri varsa risk 4–6 kat artmıştır. Bu kişilerden biri 50 yaşından genç veya bilateral meme kanserine sahipse yaşam boyu risk %50'ye ulaşabilmektedir (14).

Genetik Yatkınlık

Meme kanserlerinin %5-10'u kalıtsaldır. Özellikleri en iyi belirlenmiş genetik risk faktörleri BRCA–1 ve BRCA-2'deki gen mutasyonlarıdır. Bu genler, tümör supressör genlerdir ve DNA hasarının onarılması ile ilişkili rolleri vardır. Bu gen mutasyonunu taşıyanlarda meme kanseri ortanca 45 yaşında gelişmektedir. Otuz-beş yaşın altında meme kanseri gelişen hastalarda bu mutasyonlar daha sık görülür. BRCA–1 taşıyıcılarında ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40–80, over kanseri gelişme riski %40'dır. BRCA–1 gen mutasyonu ile ilişkili meme kanserleri sıklıkla hormon reseptör ve HER–2 negatiftir. İnvaziv duktal karsinom tipindedirler. Yüksek mitotik oran, yüksek tümör gradı ve yüksek oranda P53 mutasyonu özelliklerine sahiptirler. BRCA–2 gen mutasyonlu hastalarda ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40–70, over kanseri gelişme riski %20'dir. Erkek meme kanserleri sıklıkla BRCA–2 gen mutasyonu ile ilişkilidir. Bu mutasyonla ilişkili meme kanserleri sporadik meme kanserlerine benzer oranda östrojen reseptörü (ÖR) pozitifdir. BRCA–2 gen mutasyonu ile aynı zamanda endometrium, prostat, pankreas ve mide kanseri gelişme riski de artmıştır. Ataksia-telenjektazi, Li-Frumani, Peutz-Jeghers ve Cowden sendromlarında da meme kanseri gelişme riski artmıştır (14).

III. Kanser 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 peptit 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 etkileşim değişik gen gruplarını baskılayan ya da aktifleştiren hücre içi iletişim sisteminin tetiğini çeker. Hormonlar ve onların reseptörleri normal meme dokusunu düzenledikleri için, meme dokusundan ortaya çıkan malign 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 (20). Örneğin, ÖR pozitif meme kanserlerinde “tumor growth factor-beta” ve “insulinlike growth factor-2” gibi otokrin büyüme faktörleri östrojen tarafından uyarılıp antiöstrojenler tarafından inhibe edilirken, bu faktörlerin sekresyonu ÖR negatif meme kanserlerinde östrojenden bağımsızdır. Benzer şekilde östrojen bağımlı meme kanserinde “Epidermal Growth Factor Receptor” (EGFR) ekspresyonu %8 iken hormon reseptör negatif hastalarda bu oran %60'a kadar ulaşmaktadır (21).

Meme kanserinde en çok incelenen ve meme kanseri patogeneğinde hormon reseptörleri 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 (22,23). 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 (24). 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 (25).

“Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)” tarafından başlatılan en önemli ileti yolları, fosfotidil inozitol-3 kinaz ve mitojenlerle aktifleşen protein kinaz yollarıdır. Sitozoldeki çeşitli sinyal ileti yolları EGFR yolunu çeşitli basamaklarda uyarabilir veya engelleyebilir. Sonuçta, ilerleyen sinyalin net etkisi, hücre içindeki sinyal ileti yolu arasındaki etkileşime bağlıdır (26). Östrojen, EGFR-1 ve HER-2 yolları bazen kesişerek aditif ya da sinerjik etki gösterebilir. Bazen de EGFR-1 yolunun antiöstrojenik tedaviye direnç oluşturması gibi bu reseptörler üzerinden uygulanan tedavilere diğerleri direnç oluşturur (27). Diğer yandan bu reseptörlerin herhangi biri diğerlerinin yokluğunda tümör gelişimi, büyümesi, çoğalması ve metastaz sürecini yönetebilir. Örneğin, “triple” negatif meme kanserlerinde başlıca yol EGFR-1 iken, hormon reseptör pozitif meme kanserlerinde östrojendir. HER-2, hormon reseptör negatif kanserlerin bir kısmında tümör davranışını belirlemektedir (5).

IV. Histopatoloji

Kadın memesinde her biri meme başından başlayan, giderek daha ince dallara ayrılan ve terminal duktus lobul birimlerini oluşturarak sonlanan 6-10 adet kanallar sistemi bulunur. Terminal duktus lobul birimleri, tek bir duktusa açılan üzüm salkımı gibi keseciklerden oluşur. Bu kesecikler arasında hormona duyarlı stroma vardır. Her bir kesecik, bazal membran üzerinde miyoepitelyal hücreler ve bunlar üzerinde lümene bakan epitel hücrelerinden oluşur. Bugün kabul edilen histopatolojik sınıflama, tümör özelliklerine ve kaynak hücrelere göre yapılmaktadır. Meme tümörlerinin

%90'ı invaziv duktal ya da invaziv lobuler karsinomdan oluşur. Duktal tip, meme kanserlerinin %80'ini oluşturur ve tubuler, mikropapiller, medüller gibi alt tiplere ayrılır. Bununla birlikte duktal karsinomların %80'i hiç bir alt tipe uymayan “not otherwise specified-NOS” olarak isimlendirilen tipten oluşur. Lobular karsinomlar meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturur. Duktal karsinomdan farklı olarak duktus yapısı oluşturmazlar (28). Dünya Sağlık Örgütü 2003 Sınıflaması'na göre epitelyal meme kanserlerinin alt tipleri Tablo-1'de gösterilmiştir (29).

Tablo-1: Dünya Sağlık Örgütü 2003 sınıflamasına göre invaziv meme kanseri patolojik sınıflaması (29)

İnvaziv duktal karsinoma, NOS tip

Tubular karsinoma

Medüller karsinoma

Müsin oluşturan karsinomlar

İnvaziv papiller karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom

Apokrin karsinom

Lipitten zengin karsinom

Sekretuar karsinom

Adenokistik karsinom

Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom

Asinik karsinom

Sebase karsinom

Metaplastik karsinom

İnvaziv lobuler karsinoma

Nöroendokrin karsinomlar

V. Meme Kanserinde Sınıflama ve Evreleme

Terminal duktus lobul birimleri, ünite patolojinin en çok gözleendiği yapıdır. Yukarıda bahsedildiği gibi iki temel hücre grubundan oluşan bu yapının iç kısmında sekretuar luminal hücreler varken, dış kısmında miyoepitel/bazal hücreler yer alır (30). Bazal/miyoepitel hücreler heterojen özellik gösterirler. Cytokeratin (CK)5/6, CK14, CK17, düz kas aktini, S-100 pozitiflerdir. CK5/6 ve CK14 gibi yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler, bazal tabaka hücrelerinde saptandığı için bazal sitokeratinler olarak bilinmektedirler (31-33). Bu nedenle meme kanserinin bu grubu bazal/miyoepitelyal fenotip gösteren grup olarak adlandırılır. Bu alt grubun diğer özelliği hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif olmasıdır. Ayrıca CK5/6 pozitif tümörlerin hormon reseptör ve HER-2 pozitif tümörlerden farklı bir grup olduğunu gösterilmiştir. Bu grubun p53, EGFR-1 ve yüksek proliferatif indeks ekspresyonu ettikleri saptanmıştır (34). Yapılan bazı çalışmalarda CK5/6 ve CK17'nin pozitifliğinin nod negatiflerde tümör boyutu, grad ve ÖR ve HER-2'den bağımsız prediktif faktör olduğu iddia edilmektedir (35,38). Bu tümörler, daha genç hastalarda görülmekte ve daha saldırgan seyretmektedir (37). Yapılan çalışmalarda EGFR-1 pozitiflik oranı %50-70 oranında bulunmuştur (38-40). Meme kanseriyle ilgilene konsorsiyum tarafından bazaloid özelliğın 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 (41, 42).

Moleküler ve İmmunohistokimyasal Sınıflama

Çalışmalarda bu sınıflama 5 kategoride incelenmektedir;

- 1.Luminal A (hormon reseptör pozitif ve HER-2 negatif),
- 2.Luminal B (hormon reseptör pozitif ve HER-2 pozitif),
- 3.HER-2 pozitif,

4.Basal-like/bazal/bazaloid (hormon reseptör negatif ve HER–2 negatif, CK5/6 ve/veya EGFR–1 pozitifliği),

5.Null tip veya sınıflandırılmayanlar.

Yapılan çalışmalarda bu grupların prognozunun farklı olduğu gösterilmiştir. Bazaloid ve HER–2 pozitif grubun en kısa hastaliksız ve genel sağkalıma sahip olduğu, luminal özellik taşıyan tümörlerin ise daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (5).

Evreleme

Evreleme sisteminde tümörleri sınıflamak için kullanılan kriterler, tümör boyutu (T), aksiller lenf nodlarına (N) ve uzak bölgelere yayılımdır (M). Tümör evresi meme kanserli hastalarda tedaviye yön veren önemli bir prognostik faktördür. Meme kanseri evreleme sistemi son olarak 2010 yılında güncellenmiştir (43). Bu basımdaki major değişiklik, neoadjuvan tedavi sonrası yeni sınıflama sisteminin içermesi ve metastatik hastalar için dolaşımdaki tümör hücrelerinin saptanması ile ortaya çıkan M0(i+) alt grubudur. Bu kategorideki hastalar T ve N durumuna göre evrelenir ve evre IV olarak kabul edilmezler.

Primer Tümör (T)

Patolojik ve klinik sınıflamalarda primer tümör tanımlaması aynıdır.

TX: Primer tümör saptanamamaktadır

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma in situ

Tis: DCIS

Tis: LCIS

Tis: Paget

T1: Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az

T1mic: En büyük boyutu 1 mm veya daha az olan mikroinvazyon

T1a: En büyük boyutu 0.1 cm'den büyük olan ancak 0.5 cm'yi geçmeyen tümör

T1b: En büyük boyutu 0.5 cm'den büyük olan ancak 1 cm'yi geçmeyen tümör

- T1c: En büyük boyutu 1 cm'den büyük olan ancak 2 cm'yi geçmeyen tümör
- T2: En büyük boyutu 2 cm'den büyük olan ancak 5 cm'yi geçmeyen tümör
- T3: En büyük boyutu 5 cm'den büyük olan tümör
- T4: Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım
- T4a: Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
- T4b: Meme cildinde ödem veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri
- T4c: T4a ve T4b birlikte
- T4d: İnflamatuvar karsinom

Bölgesel Lenf Nodülleri (N) Klinik Sınıflandırma

- NX: Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır
- NO: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- N1: İpsilateral level I, II aksiller lenf nodlarına metastaz (fikse değil)
- N2: Fikse veya gruplaşmış ipsilateral level I, II aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz
- N2a: Fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz
- N2b: Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz
- N3: Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nodları metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodları metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz
- N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nodlarında metastaz

N3b: İpsilateral internal mammaryal lenf nodlarında veya aksiller lenf nodlarında metastaz

N3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

Patolojik Sınıflama (pN)

pNX: Bölgesel lenf nodları saptanamamakta

pN0: Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücreleri için ek inceleme yok

Not: İmmunohistokimyasal ya da moleküler yöntemlerle saptanabilen, 0.2 mm'den daha geniş olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri izole tümör hücreleri olarak tanımlanır. İzole tümör hücreleri proliferasyon veya stromal reaksiyon gibi malign aktivite kanıtlarını genellikle göstermez.

pN0(i-): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, immunhistokimya negatif

pN0(i+): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, İmmunohistokimyasal yöntemle pozitif <0.2 mm tümör varlığı

pN0(mol-): Lenf nodu metastazı yok, negatif polimeraz zincir reaksiyonu

pN0(mol+): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif polimeraz zincir reaksiyonu

pN1: 1–3 arası aksiller lenf nodlarında ve/veya internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskobik hastalıkla birlikte metastaz

pN1mi: Mikrometastaz (0.2 mm'den geniş, 2.0 mm'den geniş değil)

pN1a: 1–3 adet aksiller lenf nodunda metastaz

pN1b: Sentinel lenf nodunda internal mammaryal nodlarda mikroskobik metastaz

pN1c: 1–3 adet aksiller lenf nodunda ve internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile mikroskobik olarak saptanan metastaz

pN2: 4–9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz

pN2a: 4–9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı)

pN2b: Aksiller lenf nodu metastazı yok iken, internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklavikular lenf nodlarında veya bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz veya internal mammaryal lenf nodlarda klinik olarak negatif mikroskopik metastaz ile birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz veya ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı) veya infraklavikular lenf nodlarına metastaz

pN3b: Bir veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında ipsilateral internal mammaryal lenf nodu metastazı veya sentinel lenf nodu diseksiyonuyla saptanan fakat klinik olarak belirgin olmayan mikroskopik hastalıkla birlikte üç veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya internal mammaryal lenf nodlarında metastaz

pN3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

Uzak Metastaz (M):

MX: Uzak metastaz bulunamıyor

M0: Uzak metastaz yok

cM0(i+): Klinik ve radyolojik olarak uzak organ metastazının olmadığı, fakat moleküler veya mikroskopik olarak kan, kemik iliği ve diğer non-rejyonel lenf nodlarında 0,2mm den büyük olmayan tümör hücrelerinin tespit edilmesi

M1: Uzak metastaz var

"The American Joint Committee on Cancer" 2010 yılında aşağıdaki sınıflamayı önermiştir (40),

Evre 0 : Tis N0 M0

Evre IA: T1 N0 M0

Evre IB: T0 N1mi M0, T1 N1mi M0

Evre IIA: T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0

Evre IIB: T2 N1M0, T3 N0 M0

Evre IIIA: T0 N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0

Evre IIIB: T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0

Evre IIIC: T4 N3 M0

Evre IV: T ve N ne olursa olsun M1 içeren tüm hastalar

VI. Prognostik Faktörler

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

Tümöre Bağlı Özellikler

Aksiller Nod Tutulumu

Klinik olarak tespit edilebilen meme kanserli hastaların %50'sinde aksiller nod tutulumu saptanır. Aksiller lenf nodlarında metastatik tutulum, primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür. Birçok klinik çalışmada hastalar nod (-), 1 -3 nod (+) ve > 4 nod (+) olarak gruplanmakla birlikte, tutulan nod sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu belirlenmiştir (44).

Tümör Büyüklüğü

Nod negatif hastalık alt grubunda en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyici tümör büyüklüğüdür. Tümör çapı ve sağkalım arasında ters bir ilişki vardır (45). Tümör çapı, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ile korelasyon göstermekle birlikte bağımsız olarak da önemli prognostik faktördür (46).

Tümör Gradı

Nükleer grad, tümörün çekirdek özelliklerini ve atipi derecesini yansıtır. Histolojik grad hücresel ve dokuyla ilişkili kriterlere dayanır. Grad I iyi, grad II orta ve grad III kötü derecede diferansiye olmuş tümörleri tanımlar (47).

Lenfovasküler ve Perinöral 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. Lenfatik invazyon kötü bir prognostik faktördür. Birçok çalışmada lenfatik invazyon, lenf nodu pozitifliğini artırıcı bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (48). Kan damarı invazyonu, 4 veya daha fazla lenf nodu tutulanlarda veya lenfatik invazyon olanlarda daha sık görülür. Perinöral invazyon da çoğunlukla lenfatik invazyonla birlikte bulunur (49).

Östrojen ve Progesteron Reseptörleri

Uzun yıllardan beri ileri evre meme kanserinde steroid reseptör durumu tedavi kararlarını vermede kullanılmaktadır. Büyük çalışmalarda ÖR pozitif hastalarda hastalısız sağkalımın ÖR negatif hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiş olup, San Antonio ve "National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project" verilerine göre hastalısız sağkalım avantajı 5 yılda %10'dur (50). Progesteron reseptörü (PgR) teorik olarak östrojen uyarılması ile oluştuğu için PgR, ÖR işleme yolunun sağlam olduğunun bir göstergesidir. Çok değişkenli analizlerde ER veya PgR klinik seyirle ilişkili bulunmaktadır. Hem ÖR, hem de PgR düzeyleri proliferasyon ölçümleri ile ters ilişkilidir. ÖR düzeyleri yaş ile doğrusal olarak artar; PgR düzeyleri ise daha çok menopoz durumu ile ilişkilidir (51).

Proliferasyon Ölçümleri

Meme kanserinin gelişiminde büyüme fraksiyonu ya da yüksek proliferasyon yeteneği gösteren mitotik indeks, timidin işaretleme indeksi ve Kİ67 yüksek oranları olumsuz prognostik faktörlerdir. Ek olarak diploid tümörler, anaploid DNA dağılımına sahip tümörlerden daha iyi prognoza sahiptirler (52).

HER-2

HER-2 normal meme epitelyal ve miyoepitelyal dokusunda %15-30 oranında eksprese olur. Diğer prognostik faktörlerden bağımsız ve olumsuz bir prognostik faktördür. Tümör proliferasyonu, metastaz yeteneği ve ilaç direnci ile ilişkilidir (53, 54).

Hastaya Ait Özellikler

Tanı Sırasında Yaş

Otuz beş yaş altındaki olguların prognozu kötü seyretmektedir. Bu durumun, hastanın yaşı ile ilişkili olmadığı, bu yaşta görülen tümörlerin hızlı büyüyen, bölünme hızı fazla tümörler olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Doğal seyirleri zaten saldırgan olan bu tümörlerin klinik olarak belirgin hale gelmesi daha çabuk olmakta ve bu nedenle tanı daha genç yaşta konulmaktadır (55).

Etnik Özellikler

Siyah ırkta ve Latin Amerikalılarda meme kanseri tanısından sonra sağkalım beyaz ırktan daha kötüdür (56).

VII. Meme Kanserinde Tedavi

Cerrahi Tedavi

Meme kanserinin erken evrelerde küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. En sık kullanılan yöntem modifiye radikal mastektomidir. Son yıllarda meme koruyucu cerrahi gittikçe önem kazanmaktadır. Yaşam süreleri bakımından mastektomi ile meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan erken evre meme karsinomlu olgular arasında anlamlı bir fark yoktur (54, 55). Metastatik evrede ise yaklaşım palyatiftir. Ancak, meme kanserinin soliter organ metastazlarında seçilmiş olgularda ilk tedavi yaklaşımının metastazektomi olması yönündeki görüşün günümüzde gittikçe artan sayıda taraftar kazandığı görülmektedir (57-59).

Radyoterapi

Radyoterapi, erken evre meme kanserinde adjuvan tedavide önemli yer tutmaktadır. Radyoterapinin hem lokal kontrolü arttırdığı, hem de genel

sağkalımı uzattığı bildirilmektedir (60). Meme koruyucu cerrahi yapılmış tüm hastalarda postoperatif meme ışınlanması yapılması standart bir uygulamadır. Erken evre meme kanserinde sadece meme koruyucu cerrahi uygulanmış randomize olmayan vakaları içeren serilerde meme içi yineleme oranı % 10–54 arasında değişmekteyken bu oran radyoterapi uygulanmış serilerde %0–20 arasında değişmektedir (61, 62). Memede koruyucu cerrahi ve mastektomi sonrası radyoterapinin lokal kontrol ve sağkalıma olan katkısı randomize çalışmalarla da gösterilmiştir (63, 64). Ek olarak, cerrahi uygulanamayan erken evre meme kanserli hastalarda cerrahinin alternatifi olarak radikal radyoterapi uygulanabilmektedir. Metastatik meme kanserli hastalarda beyin ve kemik metastazlarının tedavisinin ana parçasını oluşturmaktadır.

Hormonal Tedavi

Hormon reseptör pozitifliği saptanan metastatik evredeki hastalarda antiöstrojen ajanlarla ya da östrojen sentezinin engellenmesi ile %60–70 yanıt elde edilebilmektedir. Tamoksifen, “Gonadotropin-releasing hormone” analogları, aromataz inhibitörleri en sık kullanılan ajanlardır. Menopoz öncesi dönemde hormon reseptör pozitif hastalarda tamoksifen ve “Gonadotropin-releasing hormone” analoglarının hem adjuvan hem de metastatik hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Menopoz sonrası dönemde aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksamestan) ve tamoksifen kullanılabilir. Postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörleri hem metastatik hastalıkta ve hem de adjuvan tedavide tamoksifenden daha etkin gözükmektedir (4).

Meme Kanserinde Kemoterapi

Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapide amaç, klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskobik hastalığı yok etmektir. Son yıllarda meme kanseri mortalitesindeki azalmada adjuvan tedavilerin gelişimine de bağlıdır. 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 yineleme oranında %13,

hormon reseptör pozitiflerde ise %8 oranında mutlak azalma bildirilmiştir. 50 yaşın üzerindeki hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda 5 yılda yineleme oranında %10, hormon reseptör pozitiflerde ise %5 oranında 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 (65). 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 (66).

Taksanların (dosetaksel ve paklitaksel) antrasiklin temelli tedavilere eş zamanlı veya ardışık olarak eklenmesi de 5 yıllık yineleme oranında %4-7 oranlarında mutlak azalma sağlamıştır (67). HER-2 pozitif meme kanserli hastalarda IgG1 yapısında HER-2'ye karşı humanize bir monoklonal antikor olan trastuzumabın adjuvan tedaviye girmesiyle ek olarak yineleme oranlarında %4 mutlak azalma sağlanmıştır (68, 69).

Son yıllarda adjuvan kemoterapiden fayda görecektir hastaları belirlemede kullanılacak gen ekspresyonları üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri olan Oncotype DX yönteminde 16 meme kanseri ile ilişkili gen araştırılmakta ve hastalar düşük, orta ve yüksek Bu yöntem kemoterapi seçiminde diğer prognostik faktörlere belirgin ek katkı sağlamaktadır (70). Güncel olarak kullanılan adjuvan kemoterapi rejimleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Günümüzde adjuvan tedavi uygulamalarında iki önemli grubun önerileri rehber olarak kullanılmaktadır (4, 71). Uluslar arası Konsensus Paneli (St Gailen Konsensüsü) tümör ve hasta özelliklerine göre risk gruplarını belirlemiş ve orta-yüksek riskli gruplara adjuvan tedavi önermektedir (4). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) farklı olarak aksiller lenf nodu tutulumu olan veya HER2 pozitif ve triple negatif alt grup için 0,6 cm'den büyük tümörü olan ve ER, PR pozitif ve HER2 negatif alt grup için 0,6cm den büyük ve rekürrens skoru yüksek olan her hastaya adjuvan kemoterapi önermektedir. Yine, prognozu daha iyi olan tubular ve müsinöz tip

meme kanserli hastalara ER, PR pozitif ve aksiller lenf nodu tutulumu yoksa kemoterapi önermemektedir (Tablo-3) (71).

Tablo-2: Adjuvan kemoterapi seçenekleri.

Kemoterapi rejimi	Uygulama dozları	Uygulama sayısı ve süresi
6 kür CMF	Siklofosfamid 500mg/m ² Metotreksat 50mg/m ² 5-Flourourasil 500mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
4 kür AC	Doksorubisin 60 mg/m ² Siklofosfamid 600mg/m ²	21 günlük aralarla 4 kür
6 kür FAC	5-Flourourasil 500 mg/m ² Doksombisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
6 kür FEC	5-Flourourasil 500 mg/m ² Epirubisin 50 mg/m ² ya da 100mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
6 kür TAC	Dosetaksel 75 mg/m ² Doksorubisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
4 kür AC + 4 kür P/D	4 kür AC takiben Paklitaksel 175mg/m ² veya Dosetaksel 100 mg/m ²	21 günlük aralarla 4 kür AC sonrasında 4 kür taksan
3 kür FEC + 3 kür D	3 FEC sonrası Dosetaksel 100 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
4 kür FEC + 8 kür P	4 FEC sonrası Paklitaksel 80 mg/m ² /hafta	21 günlük aralarla 4 kür sonrasında haftalık 8 kür
4 kür AC + 4 kür T + 1 yıl H	4 kür AC + 4 kür T takiben trastuzumab 2mg/kg/hafta veya 6mg/kg/3 hafta	4 kür AC sonrasında 4 kür taksan ve 52 hafta süreyle trastuzumab
6 kür TCH	Dosetaksel 100 mg/m ² 6 AUC Carboplatin Trastuzumab 6mg/kg	21 günlük aralarla 6 kür ve 52 hafta süreyle trastuzumab

Tablo 3: St Gailen Konsensüsü erken evre meme kanseri risk grupları.

Risk Grupları	Özellikler
Düşük risk	Nod negatif ve aşağıdaki özelliklerin hepsi Patolojik tümör çapı <2 cm Grad 1 Yaygın peritümoral vasküler invazyonun olmaması Östrojen reseptörü ve/veya progesteron reseptörü pozitifliği HER-2 negatifliği (gen amplifikasyonunun, ekspresyonunun olmaması) Yaş > 35 olması
Orta dereceli risk	Nod negatif ve aşağıdaki özelliklerinden az birinin pozitifliği Patolojik tümör çapı >2 cm veya Grad 2-3 veya Yaygın peritümoral vasküler invazyonun olması veya Östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü negatifliği veya HER-2 pozitifliği (gen amplifikasyonunun veya ekspresyonunun olması) veya Yaş <35 olması 1-3 Nod pozitif ve Östrojen reseptörü ve/veya progesteron reseptörü pozitifliği ve HER-2 negatifliği
Yüksek risk	1-3 Nod pozitif ve Östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü negatifliği veya HER-2 pozitifliği (gen amplifikasyonunun veya ekspresyonunun olması) veya >4 Nod pozitif

Metastatik Meme Kanseri

Metastatik meme kanseri kemoterapiye en duyarlı kanserlerden biridir. Son yıllarda metastatik meme kanserinin kemoterapisi konusundaki gelişmelere ek olarak, lapatinib (HER-2 ve EGFR-1 tirozin kinaz inhibitörü), bevasizumab (vasküler endotelial büyüme faktörüne karşı antikor) gibi hedefe yönelik tedavi ajanları da kullanıma girmiştir (72, 73). EGFR yolunun özellikle "triple" negatif meme kanserli hastalarda etkili bir yol olması ve yüksek oranda ekspresyonu nedeniyle EGFR-1 antagonistleri ile bu hastalarda çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Tablo-4'de metastatik meme kanserinde sık kullanılan kemoterapi ilaçları verilmiştir.

VIII. HER3/ERbB3 Reseptörü ve Meme Kanseri

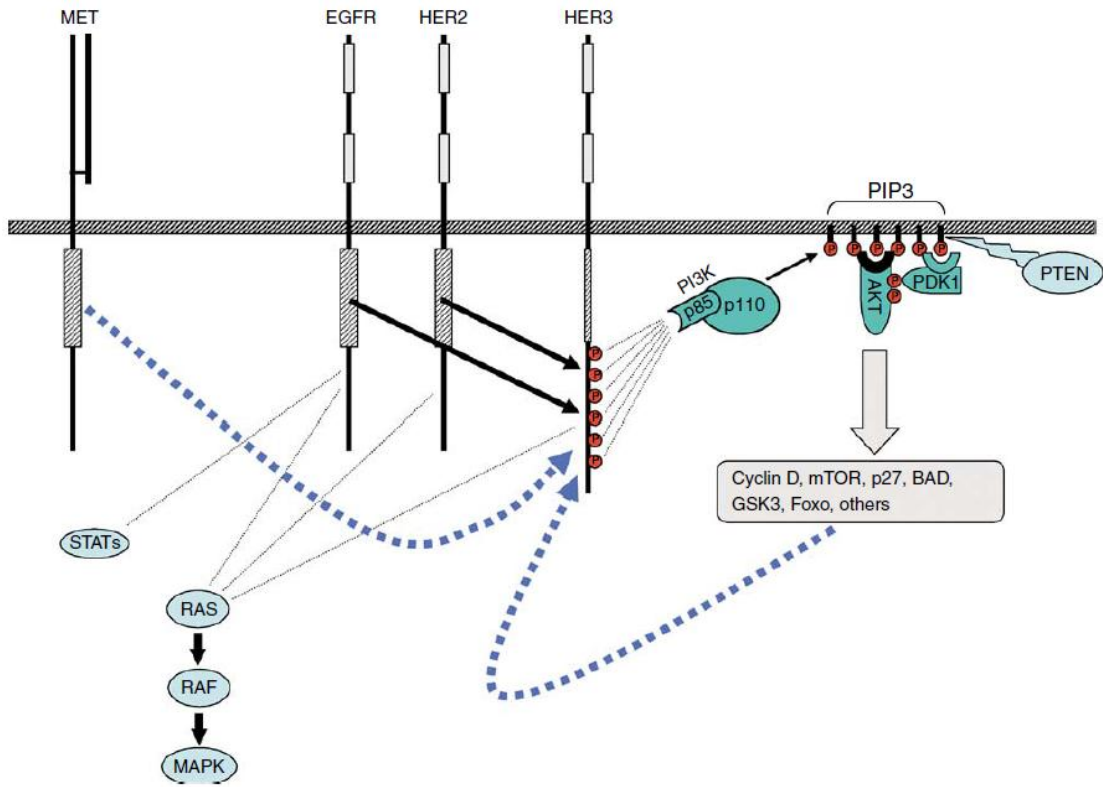
HER3 geni kromozom 12q13 üzerinde lokalizedir ve kodlanmış protein reseptörü NRG-1 ve NRG-2 (neuregulinler NRGs) ye bağlanır. HER3 reseptörünün overekspresyonu invaziv meme kanserinin %20-30'unda rapor edilmiştir (7). HER3 reseptörü intrinsik kinaz aktivitesine sahip olmadığından, HER3 sinyalizasyonu, HER ailesinin diğer üyeleri ile heterodimer oluşumuna dayanır. HER3'ün kinaz aktivitesi olmamasına rağmen HER2 gibi diğer reseptörler tarafından fosforile edilebilir. Ne ligandı olmayan HER2 ne de tirozin kinaz aktivitesi olmayan HER3 kendini aktive edebilir. EGFR ve HER2 reseptörleri direkt olarak PI3-K aktive edemezler ve bu fonksiyon HER3 dimerizasyonu aracılığı ile yapılır. Fosforile edilmiş HER3, PI3-K'ın düzenleyici alt ünitesi olan p85 için çoklu tirozin içeren bağlayıcı bölgeye sahip olduğundan, doğrudan PI3-K yolu ile bağlantı kurabilir (74, 75). PI3-K/Akt yolağı büyüme ve anti-apoptotik sinyalizasyon ile ilişkilidir ve kanserlerin büyük bölümünde aktive edilir (76). Dahası, PI3-K'ın p110 katalitik alt ünitesindeki gibi PTEN fosfataz daki mutasyonlar, PI3-K aktivasyonu ile sonuçlanır ve meme kanserindeki sık görülen mutasyonları temsil eder (77). HER2/HER3 heterodimerinin HER ailesi içindeki en mitojenik reseptör kompleksini oluşturduğu gösterilmiştir (8). Aynı zamanda, HER2 ve HER3'ün meme hücre dizilerindeki tümörigeneziste güçlü

kombinasyon olduğu ileri sürülmüştür (9). Bir takım çalışmalar, HER3'ün meme kanserinde sıklıkla HER2 ile birlikte eksprese olduğunu göstermekte ve buyüzden, HER3 reseptörünün HER2 ilişkili meme karsinogenezisinde olası rol oynadığı sanılmaktadır (78-81) (Şekil-1).

HER3'ün membran, sitoplazmik ve nükleer ekspresyonu normal ve kanser hücresinde rapor edilmiştir (83).

HER ailesinin kanser tedavi stratejisi olarak hedeflenmesi son on yılda yoğun olarak çalışılmaktadır. EGFR ve HER2 reseptörünün ligand bağlayıcı bölgesine karşı antikorlar (cetuximab, panitumumab ve trastuzumab) ve trozin kinaz parçasına karşı küçük moleküller (erlotinib, gefitinib ve lapatinib) geliştirilmiştir (85, 86). EGFR ve HER2 heterodimer şeklinde HER3 ile bağlanarak etki ettiğinden, bu reseptörlere karşı geliştirilen ajanlar HER3 transfosforilasyonunu engelleyecek ve sonuç olarak PI3K/AKT yolağının aktivasyonu azalacaktır.

Akciğer ve kolorektal kanserdeki HER3 ekspresyonu yüksek olan gruplara yapılan moleküler analizler, gefitinib ve erlotinib gibi küçük molekül ağırlıklı EGFR trozin kinaz inhibitörlerinin bu grup hastalarda tedavi yanıtının yüksek olduğunu göstermiştir (87-90). HER3/HER2 heterodimerizasyonu nedeni ile HER2 molekülüne karşı olan tedaviler HER3 inhibisyonunda dolaylı olarak gerçekleştirmektedir. Anti-HER2 tedavisinin etkinliği meme kanser hücrelerinde HER3 inhibisyonu ile ilişkilidir (91). Bu deneysel çalışmalar klinik çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Güncel Faz II çalışmada, artmış HER3 fosforilasyonu ile birlikte artmış HER2 fosforilasyonunun lapatinib (EGFR/HER2 reversible TKI) tedavisine iyi yanıtı predikte ettiği gösterilmiştir (92). Heregulin (HER3 ligand) ekspresyonu ve trastuzumab bazlı tedavilere klinik yanıt arasındaki korelasyon meme kanserli hastalarda rapor edilmiştir (93).



Şekil-1: HER ailesinin PI3K/Akt aşağı sinyalizasyonunda HER3'ün merkezi rolünün şematik tasviri (82).

Her üç reseptör Grb2 ye bağlanıp Ras-Raf-MAPK yolağını aktive etmesine rağmen, sadece HER3, PI3/Akt yolağını doğrudan aktive edebilir. EGFR ve HER2 doğrudan PI3K'a bağlanamaz. HER3, PI3K için 6 tane bağlanma bölgesine sahiptir. HER3, EGFR veya HER2 tarafından fosforile edildiği zaman PI3K'ın p85 alt ünitesine bağlanır ve membran fosfoinozitol trifosfatın (PIP3) aktivasyonuna neden olur. PIP3 fosforilasyonu fosfataz PTEN tarafından negatif regüle edilir. Aktive olan Akt, hücre siklusu, protein translasyonu, sağkalım, metabolizma ve gen transkripsiyonunu değiştirir. Mavi çizgiler HER TKI tedavisinden HER3 kaçışını gösteren 2 mekanizmayı betimlemektedir. Bunlar HER3 sinyalizasyonunu aktive eden c-MET ekspresyonu ve HER3 amplifikasyonuna neden olan Akt negatif geri besleme yolağıdır.

HER3 Reaktivasyonu: Hedefe Yönelik Tedavilere Direncin Moleküler Mekanizması

Sıklıkla gözlemlendiği üzere EGFR ve HER2 inhibitörlerine yanıtı olan hastalar sonuç olarak ilerleyen zamanlarda tedaviye karşı refrakter hale gelirler. EGFR ve HER2 ye karşı kazanılmış direnç mekanizmalarının anlaşılması bu ilaçların etkinliğini arttıracaktır. Bu açıdan bakıldığında, EGFR ve HER2 tedavilerine karşı gelişen bu kazanılmış dirençde HER3 sinyalizasyonunun reaktivasyonu önemli bir yer işgal etmektedir (93).

Yapılan çalışmada, HER3 fosforilasyonunun indüksiyonu, gefitinibe uzamış olarak maruz kalan meme kanser hücrelerinde, EGFR TKIs tedavisine karşı rezistansta major direnç mekanizması olarak saptandı (94). Bundan başka, akciğer kanser hücrelerinde, gefitinibe kazanılmış rezistansta, RTK c-MET ve HER3/AKT aktivasyonlarının rol oynadığı bulunmuştur (95). Heregulin/HER3 yüksek ekspresyonu meme kanser hücrelerinde anti-HER2 tedavisine karşı gelişen kazanılmış direnci predikte ediyor olabilir (96, 97).

Kanser Tedavisinde HER3 İlişkili Sinyalizasyonun İnhibisyonunda Tedavi Stratejileri

HER sinyalizasyon ağının hesaplanabilen modeli olarak yapılan yeni çalışmada, HER3 kilit düğüm olarak tanımlandı (98). Bu model HER3 antagonistlerinin HER3-PI3K ağı üzerinden diğer HER blokerlerine nazaran daha potent olabileceğini göstermiştir.

Şimdiye kadar, kanser tedavisi için hedef olarak HER3'ün potansiyeli, defektif kinaz aktivitesinden dolayı, diğer HER üyelerine nazaran daha az değeri bilinmiştir. Her şeye rağmen, HER3 ilişkili yolağın blokajı değişik mekanizmalar tarafından yapılabilir:

1. HER3 ligand bağlayıcı bölgesinin blokajı (97)
2. Ligand tuzağı (hermodulinler) (99)
3. HER3 heterodimerizasyonunun önlenmesi

HER3 heterodimerizasyonu ile ilişkili iki antikör tarif edilmiştir. Ligand ilişkili HER2/HER3 heterodimerizasyonunu inhibe eden anti-HER2 antikoru

olan pertuzumab. Mekanizmasından dolayı pertuzumab sadece HER2 hedefi olan trastuzumab tedavisine göre daha etkilidir. Aynı zamanda, pertuzumab, trastuzumaba karşı gelişen kazanılmış rezistansa karşı kurtarıcı olabilir (100-102).

HER3 heterodimerizasyonu ile ilişkili ikinci antikör olan MM-121, HER3 aktivasyonunu etkin biçimde bloke eden ve EGFR ile heterodimerizasyonunu engelleyen monoklonal antikördür (98). MM-121 çok sayıda xenograftta HER2 amplifiye olmayan tümörleri tedavi eder. Yukarıda anlatılan stratejiler membran HER3 havuzunu engellemeye yöneliktir. Bununla birlikte, HER3'ün aynı zamanda hücre nükleusunda da olabileceği akılda tutulmalıdır (83). Bu açıdan, ERBB3 gen ekspresyonunu azaltılabilecek stratejilerinin geliştirilmesi çok yardımcı olabilir. Son dönemlerde, histon deasetilaz inhibitörü SNDX-275 (103) ve elisidepsin (104) bu özellikleri açısından rapor edilmiştir.

HER3, onkogenik hücrel proliferasyonda ve EGFR/HER3 ve/veya HER2/HER3 dimerleri kanalıyla çeşitli insan tümörlerinin hayatta kalmasında anahtar rol oynamaktadır. Sonuç olarak, EGFR ve HER2 inhibitörleri HER3 ilişkili sinyalizasyonu bloke etse bile bazı vakalardaki kompensatuar mekanizmalar kanser hücrelerinin HER3 sinyalizasyon yolağını restore edebilmektedir. HER3 reaktivasyonu, IGF-1R ve c-MET inhibitörlerine rezistansta rol oynamaktadır (95).

Bu yüzden, yeni tedavi stratejileri açısından bakıldığında HER3 blokajının EGFR ve/veya anti-HER2 tedavilerine eklenmesi, bu tedavilere karşı gelişebilecek olan kazanılmış rezistansı engelleyebilir ve bu tedavilerin etkinliğini arttırabilir. Bu bağlamda HER3 sinyalizasyon yolağının meme kanser tedavisindeki önemi her geçen gün artmaktadır. HER3 sinyalizasyonunun önemini açığa kavuşturacak olan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

HER3 ekspresyonu ile kanserin agresif seyri arasındaki paralel ilişkiyi gösteren bu çalışmaların ışığında son yıllarda bu molekülün ekspresyonu ile çeşitli kanser tipleri arasındaki ilişki araştırılmaya başlanmıştır. Biz bu çalışmada meme kanser hücresinde HER2 ile koordineli olarak çalışan HER3

molekülünün prediktif ve prognostik önemini ve klinikopatolojik faktörler ile bu molekuln ekspresyonu arasında iliŖki olup olmadığını ortaya koymaya alıŖtık.

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Etik

Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28 Haziran 2011 tarihli ve 2011-14/16 no'lu karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

II. Veri ve Spesmen Toplama

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde 1999 – 2006 yılları arasında tanısı koyulmuş olan ve tedavi edilen 27 – 76 yaşları arasında metastatik meme kanserli 45 hasta dahil edildi.

Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, yaş, ilk adet görme yaşı, çocuk sayısı, menopoz durumları, beden kitle indeksi, tanı tarihi, cerrahi tarihi, kemoterapi tarihi, adjuvan radyoterapi şekli ve tarihi, hastaların son durumu ve son kontrol tarihleri poliklinik dosya kayıtlarından; tümörün histolojik tipi, çapı, hormon reseptör durumu, lenfovasküler invazyon durumu, aksiller lenf nodu tutulumu, gradı (Scharf-Bloom-Richardson gradına göre), HER2 immünohistokimyasal boyama sonucu patoloji raporlarından belirlendi. Evreleme, The American Joint Committee on Cancer 2010 Sistemi esas alınarak yapıldı (40).

Hastalığın yineleme durumu, yineleme tarihi, yineleme yeri, tüm metastaz yerleri, metastatik durumda kemoterapiye yanıtları, hastaların hastalısız ve genel sağkalımları dosya kayıtlarından belirlendi. En son takipleri 6 aydan önce olanlara telefon ile ulaşılarak son durumları hakkında bilgi alındı. Tüm hasta grubunda belirtilen prognostik faktörlerin belirlenebildiği ölçüde dağılımları incelendi.

Daha önce merkezimize başvurup tedavi alan metastatik 45 hastanın parafin kaplı patolojik spesmenleri patoloji labaratuvar arşivinden çıkarıldı. Bloklardan alınan kesitler ile usûlüne uygun HER3 boyama işlemi yapıldı.

III. İmmünohistokimyasal Boyama ve Mikroskopi

İmmun histokimyasal işlemler için seçilen parafin bloklardan elde edilen 5µm'lik kesitler poly-L-lysin'li lamlara alındı. Kesitler bir gece 56°'lik ısıda etüvde bekletildi. Deparafinizasyon işlemi için etüvden alınan kesitler 30 dakika süresince 5 ayrı ksilolden geçirildi. Daha sonra derecesi azalan alkollerden 20 dakikada getirilen kesitler distile suyla yıkandı. Antijen retrieval amacıyla plastik taşıyıcıya alınan kesitler, kesit yüzeyini örtecek şekilde pH 6 sitrat buffer solusyonu içine yerleştirildi. 3 kez 5'er dakikalık sürelerle toplam 15 dakika mikrodalga fırında şoklandı. Oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra kesitler distile suyla yıkandı. Dokuların etrafı hidrofobik kalemle çizildi. Kesitler Phosphate Buffered Saline (PBS) ile yıkandı. Dokudaki endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için kesitler üzerine %3'lük hidrojen peroksit özeltisi damlatılıp 20 dakika beklendi.

Kesitler tekrar PBS ile yıkanıp nonspesifik bağlanmaları önlemeye yönelik 10 dakika blokaj (Ultra V Block Nonspecific Blocking Reagent, Lab Vision Corporation, Westinghouse, CA, USA, Cat. No: #AP-9003) uygulandı ve sonrasında distile su ile yıkandı. Ardından 4 ayrı PBS banyosunda yıkanan kesitler üzerine C-erbB-3 antikoru (kolon number RTJ1; GeneTex) uygulandı. Tekrar 4 ayrı PBS banyosunda yıkanan kesitler üzerine sekonder antikolar Biotinylated Goat Anti-Mouse (Lab. Vision Cor., Ca, USA, Cat. No: #AP-9003) uygulandı ve 25 dakika bekletildi. Kesitler tekrar 4 ayrı PBS banyosunda yıkandı ve üzerlerine immün reaksiyonu gözlemlemek için işaret olarak streptavidin peroksidaz damlatılarak 25 dakika beklendi. PBS ile yıkanan kesitlerin üzerine AEC kromojen damlatıldı ve 15 dakika beklendi. Daha sonra kesitler distile suyla yıkanarak Hematoksilen ile boyandı. Kapama maddesi damlatılarak kesitler kapatıldı. İmmünohistokimyasal boyama işlemi 3 aşamada gerçekleştirilmiş olup, her 3 aşamada da C-erbB-3

için pozitif kontrol olarak, daha önce + 3 pozitif immünreaktiviteli olarak değerlendirilmiş, meme dokusuna ait İnvaziv Duktal Karsinom tanısı almış hazır preparatların parafin blokları kullanıldı.

Her materyalin H&E boyalı hazır preparatı ve C-erbB-2 boyalı preparatı hastanın klinik durumundan habersiz olan bir patolog tarafından incelemeye alındı. Preparatlar değerlendirilirken kesitteki tümör alanlarının tamamı alındı. Membranöz, nükleer ve sitoplazmik boyanma sonucuna göre C-erbB-3 pozitifliği Rajkumar skorlaması ile değerlendirildi (105). Kesitler sitoplazmik boyanma yoğunluğu (0, +, ++, +++), immün reaktivitesi pozitif tümör hücrelerinin yüzdesi (%1-25, %26-50, %51-75 ve >%75) ve tümör hücrelerindeki membranöz boyanma olup olmadığına göre skorlandı. Her bir + skor için 1 puan (0, 1, 2, 3 puan 0, +, ++, +++, sırasıyla) ve yüzdeler için (1, 2, 3, 4 puan %1-25, %26-50, %51-75, >%75, sırasıyla) verildi. Membranöz boyanma olan vakalara ek 1 puan eklendi. Nükleer boyanma için rajkumar skorlaması yapıldı. Skorlar toplandı ve ≥ 8 olan vakalar için C-erbB-3 pozitif kabul edildi (106).

IV. İstatiksel Yöntemler

Tümörün ilk patolojik tanısı ile hastalığın ilk yineleme (lokal/bölgesel, uzak) arasında geçen süre HSK, ilk tanı ile ölüm tarihine kadar geçen süre genel GSK süresi olarak hesaplandı. Takip süresi ilk tanı tarihi ile son kontrol veya ölüm tarihi arasındaki süreler dikkate alınarak belirlendi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için İstatistik paket programı SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) 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 süreleri üzerine olan olası etkisi log-rank testi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde çift yönlü olarak değerlendirildi.

BULGULAR

I. Genel Veriler

Çalışmaya dahil edilen 45 metastatik meme kanser vakasının demografik ve prognostik özellikleri tablo-4 de özetlenmiştir. Dahil edilen 45 metastatik meme kanser hastalarının yaş dağılımı 27 – 76 olup ortalama yaş $50,511 \pm 12,688$ saptandı. Vakaların lenfovasküler invazyon (LVI), menopoz durumu, tümör lokalizasyonu, tumor boyutu, lenf nodu tutulumu, tümör grade, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PgR), C-erbB-2 ekspresyon düzeyi (İmmünohistokimyasal olarak 0, + boyanma skoru negatif, +++ boyanma skoru pozitif kabul edildi, ++ boyanma skoru FISH ile değerlendirildi), metastaz yeri Tablo-4'de özetlendi.

Olguların LVI dağılımı; 31'i (% 69,0) bilinmiyor, 8'i (% 17,7) pozitif, 6'sı (% 13,3) negatif idi. Menopoz durumları incelendiğinde 22'si (% 48,9) premenapoz, 23'ü (% 51,1) postmenapozdu.

Olguların tümör lokalizasyonu; 24'ü (% 53,3) sağ meme, 17'si (% 37,8) sol meme, 4'ü (% 8,9) her iki meme idi. Tümör boyutu; 4'ü (% 8,9) < 2 cm, 22'si (% 48,9) 2-5 cm, 5'i (% 11,1) > 5 cm, 14'ü (% 31,1) göğüs duvarı invazyonu olarak tarandı. Olguların 7'sinde (% 15,6) nod tutulumu yok iken, 13'ü (% 28,9) 1-3 nod tutulumu, 23'ü (% 51,1) 4-9 nod tutulumu, 2'si (% 4,4) >9 nod tutulumu gösterdi.

Olguların 5'i (% 11,1) Grade 1, 18'i (% 40,0) Grade 2, 22'si (% 48,9) Grade 3 idi. ER dağılımı; 29'u (% 64,4) pozitif, 12'si (% 26,7) negatif, 4'ü (% 8,9) bilinmiyordu. PgR dağılımı; 25'i (% 55,6) pozitif, 16'sı (% 35,6) negatif, 4'ü (% 8,9) bilinmiyordu. C-erbB-2 (HER2) dağılımı; 22'si (% 48,9) pozitif, 23'ü (% 51,1) negatif saptandı.

Olguların 5'inde (% 11,1) kemik, 1'inde (% 2,2) lenf nodu, 39'unda (% 86,7) solid organ metastazı saptandı. Çalışmaya dahil edilen vakaların aldıkları kemoterapötik ilaçlar geriye dönük incelendiklerinde; 15'i (% 33,3)

Antrasiklin, 15'i (% 33,3) Taxan, 9'u (% 20,0) Herceptin, 6'sı (% 13,3) diğer KT grubunda ilaçlar almışlardı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 25'i (% 55,6) tanı anında, 20'si (% 44,4) adjuvan tedavi sonrası metastaz gelişmiş vakalardı.

Tablo 4: Vakaların demografik ve prognostik özellikleri.

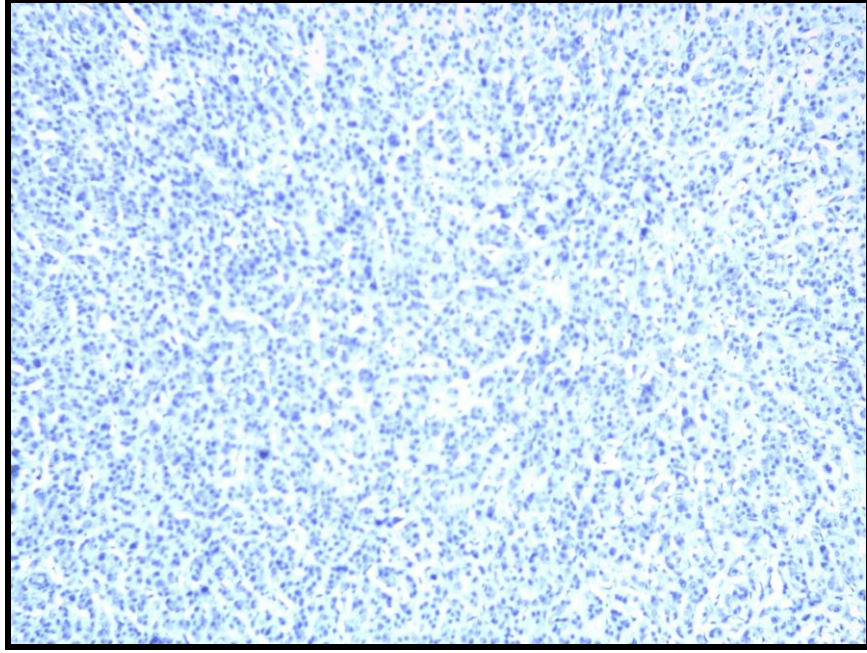
		n	%
LVI	Bilinmiyor	31	69,0
	Pozitif	8	17,7
	Negatif	6	13,3
Menapoz	Premenapoz	22	48,9
	Postmenapoz	23	51,1
Tümör lokalizasyonu	Sağ meme	24	53,3
	Sol meme	17	37,8
	Her iki meme	4	8,9
Tümör boyutu	< 2 cm	4	8,9
	2-5 cm	22	48,9
	> 5 cm	5	11,1
	göğüs duvarı invazyonu	14	31,1
Nod tutulumu	nod tutulumu yok	7	15,6
	1-3 LAP tutulumu	13	28,9
	4-9 LAP tutulumu	23	51,1
	>9 LAP tutulumu	2	4,4
Grade	Grade 1	5	11,1
	Grade 2	18	40,0
	Grade 3	22	48,9
ER	Pozitif	29	64,4
	Negatif	12	26,7
	Bilinmiyor	4	8,9
PgR	Pozitif	25	55,6
	Negatif	16	35,6
	Bilinmiyor	4	8,9
HER2	Pozitif	22	48,9
	Negatif	23	51,1
Metastaz yeri	Kemik	5	11,1
	Lenf Nodu	1	2,2
	Solid organ	39	86,7

II. Skorlama ve Prognostik Belirteçler

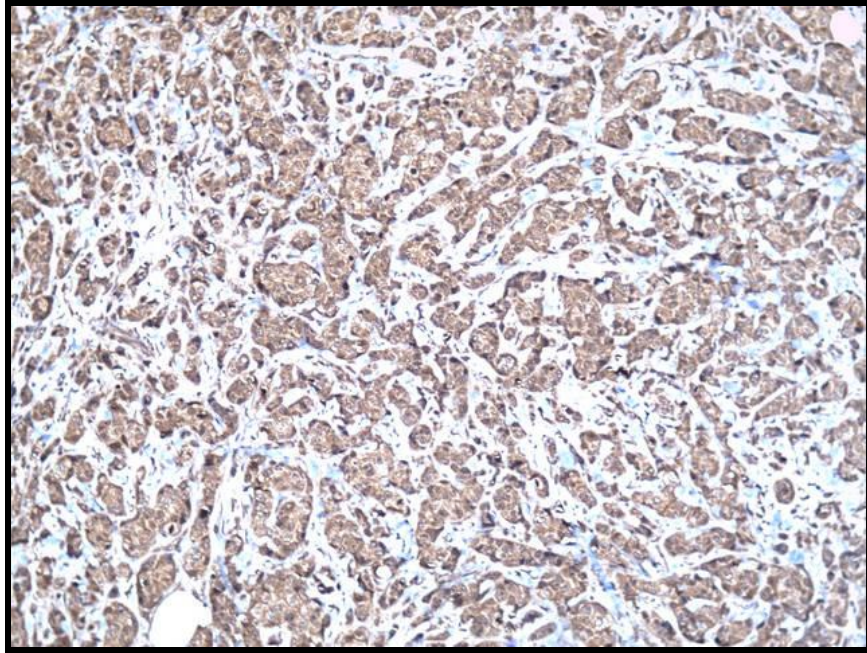
HER3 immünohistokimyasal boyama ekspresyon skorlaması sitoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma göz önüne alınarak yapıldı. HER3 boyanması sitoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma açısından ayrı ayrı değerlendirildiği gibi Rajkumar Skorlaması (105) yapılarak da toplam skor çıkarıldı ve bu skorlama sistemleri ile prognostik belirteçler ve sağ kalım verileri arasındaki ilişkiye bakıldı. Tümör hücrelerindeki HER3 antikor boyanmasının rajkumar ile toplam skoru Tablo-5'de özetlendi. Skor <8 olanlarda HER3 boyanması negatif, skor ≥ 8 olanlarda ise HER3 boyanması pozitif kabul edildi (Şekil-2-5).

Tablo-5: Tümör hücrelerindeki HER antikor boyanmasının Rajkumar skorlama dağılımları.

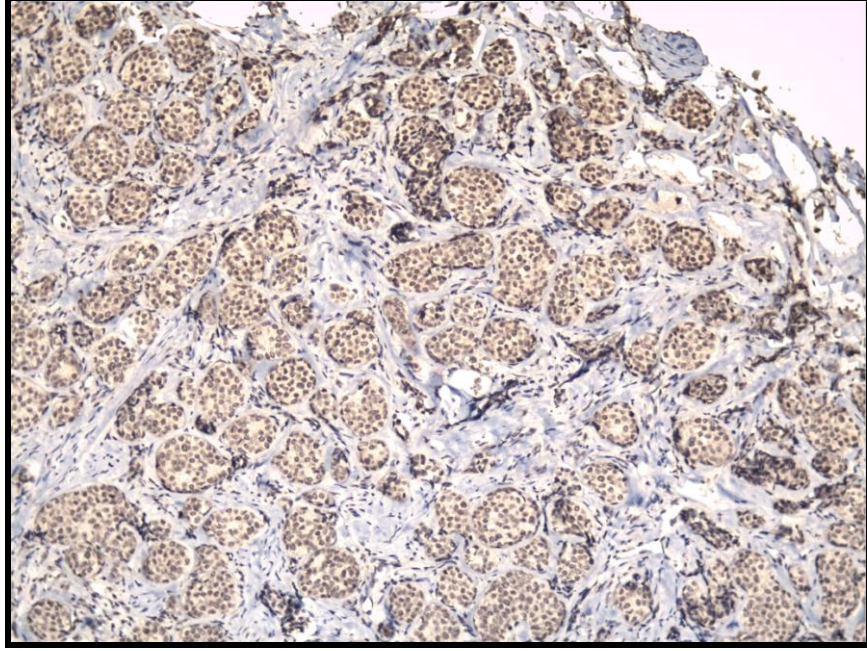
Rajkumar Skoru	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
0	4	8,9
1	1	2,3
2	0	0
3	3	6,6
4	4	8,9
5	7	15,5
6	3	6,6
7	0	0
8	1	2,3
9	7	15,5
10	1	2,3
11	8	17,8
12	2	4,4
13	3	6,6
14	1	2,3



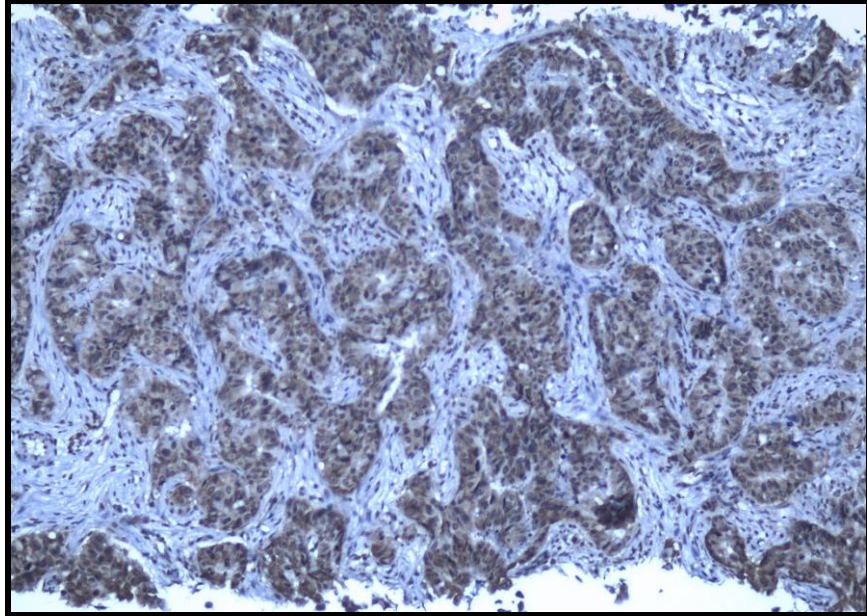
Şekil-2: HER3 negatif İHC boyama ($\times 200$ büyütme).



Şekil-3: HER3 sitoplazmik +++ İHC boyama ($\times 200$ büyütme).



Şekil-4: HER3 nükleer +++ İHC boyama (×200 büyütme).



Şekil-5: HER3 nükleer +++ , sitoplazmik ++ İHC boyama (×200 büyütme).

Skorlamaya göre pozitif ekspresyon olarak kabul edilen hasta sayısı 23 (%51,2), negatif kabul edilen hasta sayısı 22 (%48,8) bulundu. HER3 pozitif ve negatif kabul edilen hastaların prognostik belirteçler ile arasındaki ilişki Tablo-6’da özetlendi.

Tablo-6: HER3 ekspresyonu ile prognostik belirteçler arasındaki ilişki.

		HER3 negatif		HER3 pozitif		p
		n	%	n	%	
Menapoz	Premenapoz	8	% 36,4	14	% 60,9	0,100
	Postmenapoz	14	% 63,6	9	% 39,1	
Tümör lokalizasyonu	Sağ meme	11	% 50,0	13	% 56,5	0,903
	Sol meme	9	% 40,9	8	% 34,8	
	Her iki meme	2	% 9,1	2	% 8,7	
Tümör boyutu	< 2 cm	2	% 9,1	2	% 8,7	0,559
	2-5 cm	11	% 50,0	11	% 47,8	
	> 5 cm	1	% 4,5	4	% 17,4	
	göğüs duvarı invazyonu	8	% 36,4	6	% 26,1	
Nod tutulumu	nod tutulumu yok	3	% 13,6	4	% 17,4	0,971
	1-3 LAP tutulumu	7	% 31,8	6	% 26,1	
	4-9 LAP tutulumu	11	% 50,0	12	% 52,2	
	>9 LAP tutulumu	1	% 4,5	1	% 4,3	
Grade	Grade 1	1	% 4,5	4	% 17,4	0,241
	Grade 2	11	% 50,0	7	% 30,4	
	Grade 3	10	% 45,5	12	% 52,2	
ER	Pozitif	14	% 63,6	15	% 65,2	0,510
	Negatif	7	% 31,8	5	% 21,7	
	Bilinmiyor	1	% 4,5	3	% 13,0	
PR	Pozitif	12	% 54,5	13	% 56,5	0,530
	Negatif	9	% 40,9	7	% 30,4	
	Bilinmiyor	1	% 4,5	3	% 13,0	
HER2	Pozitif	10	% 45,5	12	% 52,2	0,652
	Negatif	12	% 54,5	11	% 47,8	
KT grubu	Antrasiklin	6	% 27,3	9	% 39,1	0,230
	Taxan	8	% 36,4	7	% 30,4	
	Herceptin	3	% 13,6	6	% 26,1	
	Diğerleri	5	% 22,7	1	% 4,3	

HER3 İHC ekspresyonu ile menapoz, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, nod tutulumu, grade, ER, PgR, HER2 ve kemoterapi grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $50,511 \pm 12,668$ ve saptanabilen hastalardaki (n:12) Ki67 skor ortalaması $199,750 \pm 132,595$ bulundu. Bu parametrelerin HER3 İHC ekspresyonuna göre ilişkisi tablo 7 de özetlendi.

Tablo-7: HER3 ekspresyonu ile yaş ve Ki67 skoru arasındaki ilişki.

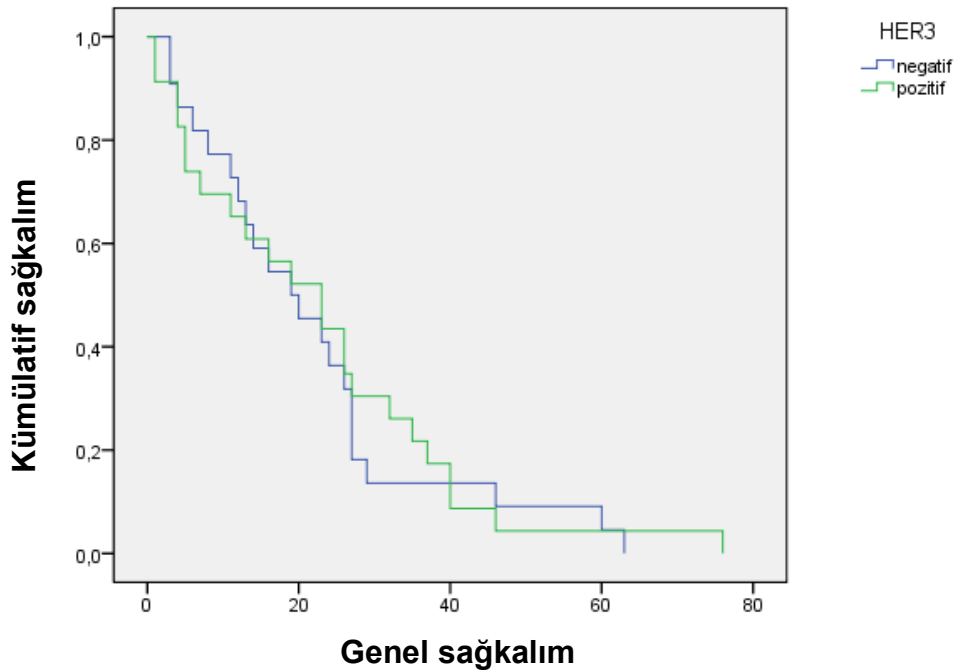
	HER3 negatif		HER3 pozitif		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Yaş	53,273	13,403	47,870	11,644	0,203
Ki67	144,143	91,481	277,600	151,026	0,193

HER3 ile yaş ve Ki67 skoru değişkenleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

III. Sağkalım Verileri

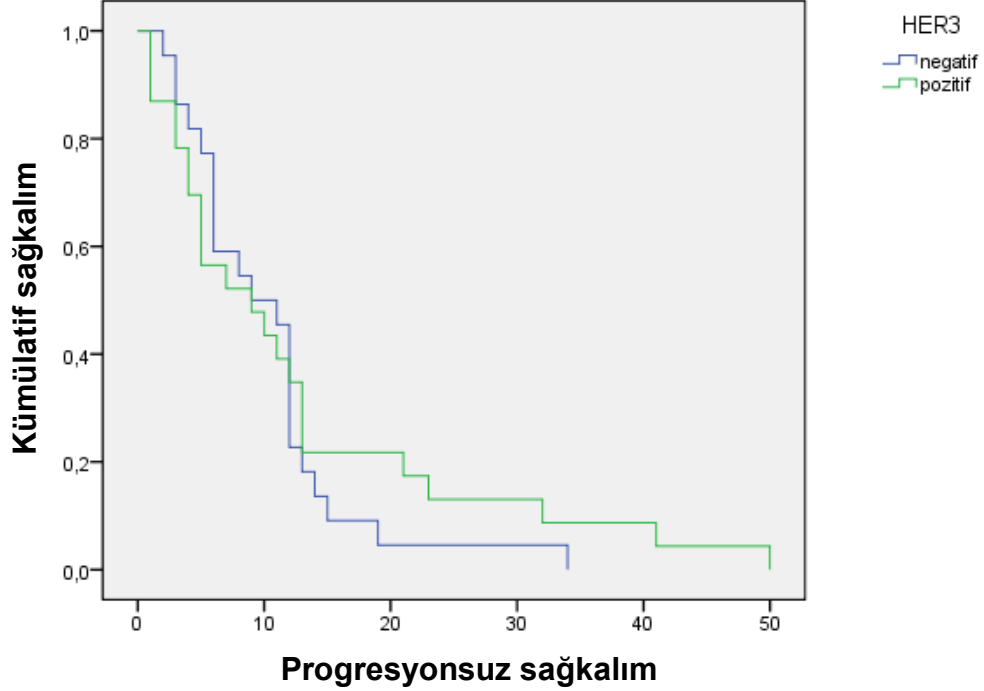
Çalışmaya dahil edilen metastatik meme kanser vakalarının sağ kalım analizleri yapıldı. Olguların genel sağkalım (GSK) ortalaması $22,178 \pm 17,209$ ay; Progresyonsuz sağkalım ortalaması (PFS) $11,356 \pm 10,447$ ay bulundu. Bu vakalar arasında daha önce adjuvant tedavi alan ve sonrasında metastaz geliştiği için Evre IV Kabul edilen hastaların (n:20) hastalıksız sağ kalımlarına bakıldı (DFS) ve hastalıksız sağkalım ortalaması $22,650 \pm 15,892$ ay olarak bulundu. HER3 ekspresyonu negatif ve pozitif olan alt gruplar ile (Rajkumar skorlaması yapılarak) sağ kalım verileri arasındaki ilişkinin Kaplan-Meiyer eğrileri çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda %51,2 (n=23) oranında HER3 ekspresyonu saptandı. HER3 eksprese olan grupta genel sağkalım ortalama $22,478 \pm 18,176$ ay iken HER3 eksprese etmeyen kolda $21,864 \pm 16,560$ ay saptandı ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). İki grup arasındaki genel sağkalım eğrileri Şekil-6'da gösterildi.



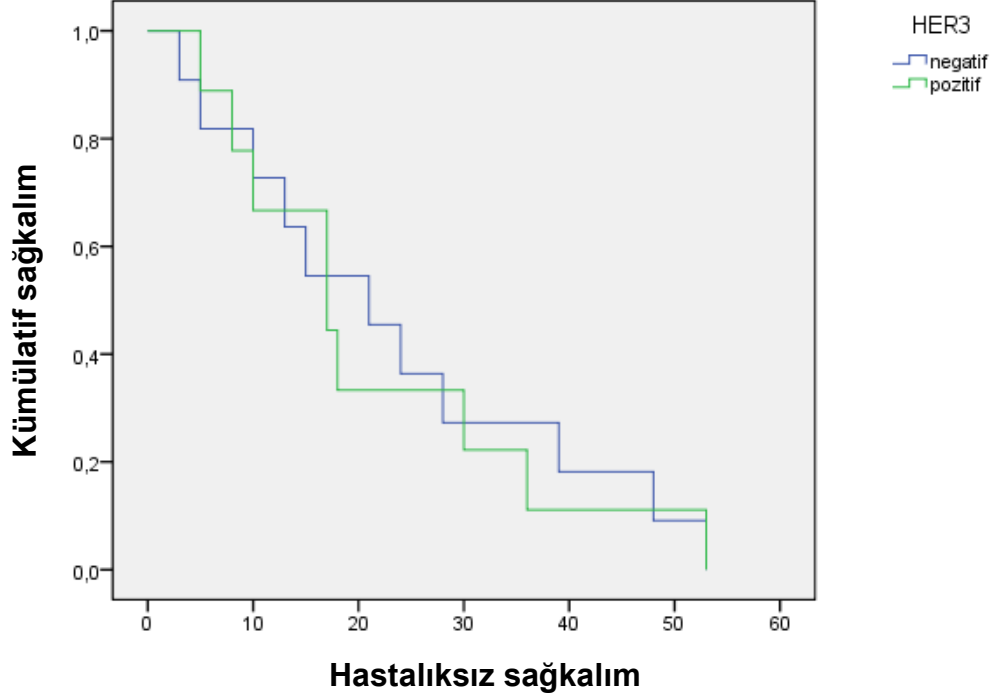
Şekil-6: HER3 ekspresyonu ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin eğrileri. HER3 ile Toplam sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Log-rank=0,077; $p=0,781$. $>0,05$). Rajkumar skor ≥ 8 pozitif, skor < 8 negatif kabul edildi.

HER3 eksprese olan grupta progresyonsuz sağkalım ortalama değeri $12,478 \pm 13,010$ ay iken HER3 eksprese olmayan grupta ortalama değer $10,182 \pm 6,967$ ay bulundu. Heriki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İki grup arasındaki progresyonsuz sağkalım eğrileri Şekil-7'de gösterildi.



Şekil-7: HER3 ekspresyonu ile progressyonsuz sağkalım arasındaki ilişkinin eğrileri. HER3 ile Progressyonsuz sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Log-rank=0,318; p=0,573. >0,05). Rajkumar skor ≥ 8 pozitif, skor < 8 negatif kabul edildi.

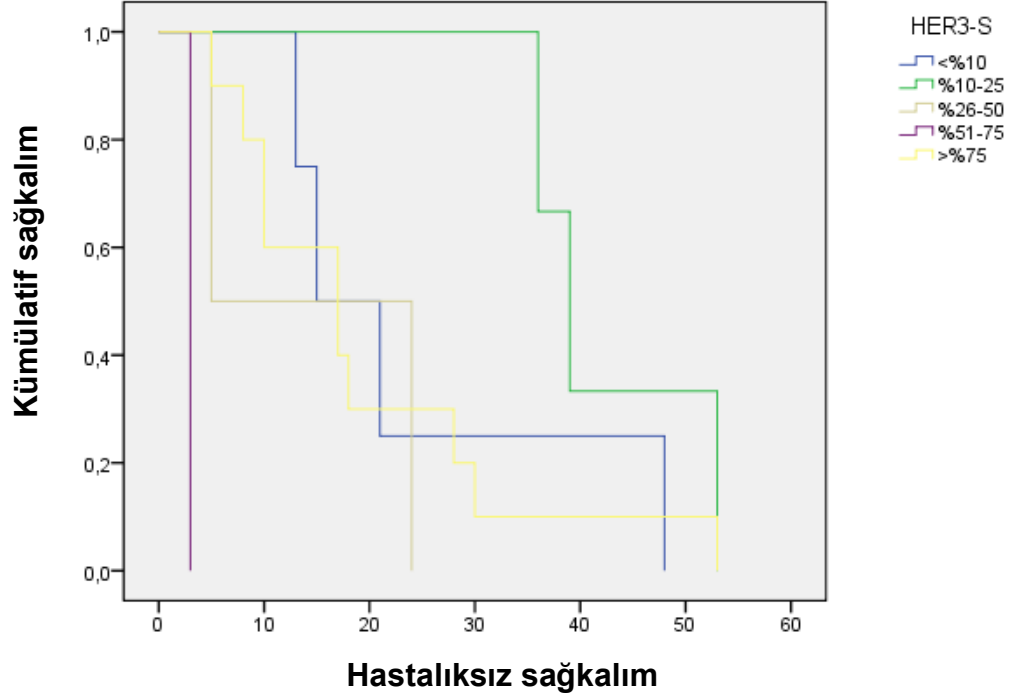
HER3 eksprese olan ve olmayan gruplar arasında daha önce adjuvant tedavi alıp sonrasında metastatik olan hastaların hastalıksız sağkalımları analiz edildiğinde HER3 eksprese eden grupta ortalama hastalıksız sağkalım $21,556 \pm 15,469$ ay bulunurken HER3 eksprese etmeyen kolda ortalama hastalıksız sağkalım $23,545 \pm 16,926$ ay bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiki anlamlılığa ulaşmadı (Şekil-8).



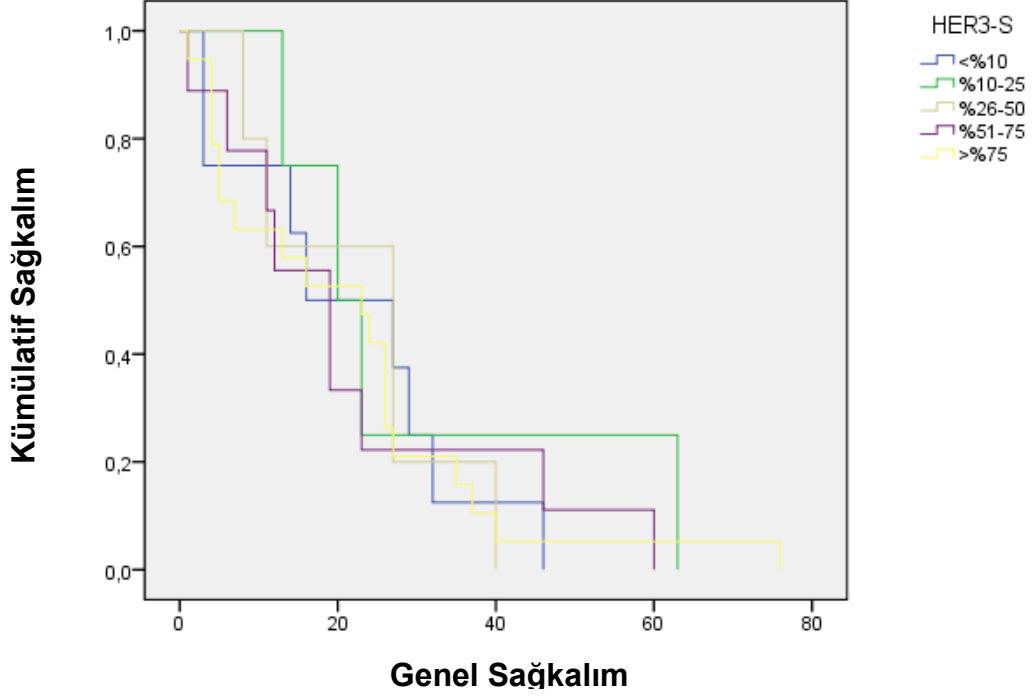
Şekil-8: HER3 ekspresyonu ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişkinin eğrileri. HER3 ile Hastaliksız sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Log-rank=0,029; p=0,866. >0,05). Rajkumar skor ≥ 8 pozitif, skor < 8 negatif kabul edildi.

Meme kanser dokusundaki HER3 immünohistokimyasal boyanma değeri rajkumar skora sistemi kullanılarak yapıldığında sağkalım ile toplam skor arasında ilişki bulunamadı. Bunun üzerine sitoplazmik bir antijen olan HER3'e karşı oluşan antikörlerin boyanmasına sadece yüzde olarak bakıldı (%1-25, %26-50, %51-75 ve >%75; 1, 2, 3 ve 4 puan sırasıyla). Sitoplazmik boyanma yoğunluğu, membranöz ve nükleer boyanma dikkate alınmadığı halde sağkalım ile sitoplazmik boyanma arasında analiz yapıldı. Yapılan analizde HER3 sitoplazmik boyanma yüzdeleri ile genel sağkalım (Şekil-10) ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptanmadı ancak hastaliksız sağkalım ile HER3 sitoplazmik boyanma (HER3-S) arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. HER3-S boyanma skoru %10-%25 olan

olguların hastaliksız sağkalım süresi anlamlı olarak yüksekti. HER3-S boyanma skoru %51-%75 olan olguların Hastaliksız sağkalım süresi anlamlı olarak düşüktü (Şekil-9).

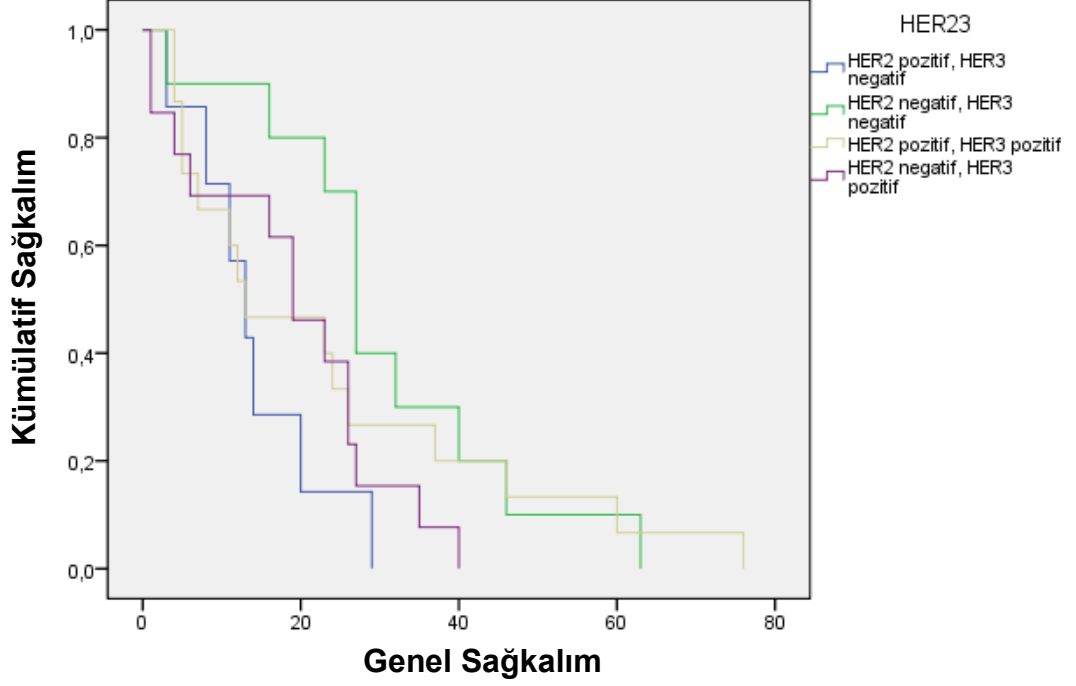


Şekil-9: HER3-S ekspresyonu ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişkinin eğrileri. HER3-S ile Hastaliksız sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. (Log-rank=22,596; $p=0,000. <0,01$). %1-25, %26-50, %51-75 ve >%75; 1, 2, 3 ve 4 puan sırasıyla.



Şekil-10: HER3-S ekspresyonu ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin eğrileri. HER3-S ile Toplam sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Log-rank=0,453; p=0,978. >0,05)

HER3 ekspresyonu ile HER2 ekspresyonunun genel sağ kalım ile ilişkisine bakıldı. HER3 ve HER2 ekspresyonu olan ve olmayan toplam 4 grup oluşturuldu ve bu grupların genel sağkalım değerleri incelendi. Yapılan log rank analizinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Şekil-11).



Şekil-11: HER3-S ekspresyonu ile HER2 ekspresyonunun genel sağkalım ile ilişkisinin eğrileri.HER2 ve HER 3'ün birlikteliği ile Toplam sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Log-rank=5,68; p=0,128. >0,05).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, metastatik meme kanserli 45 hastanın, HER reseptör ailesinden olan HER3 protein ekspresyonunu çalıştık ve bu ekspresyonun klinik, patolojik prognostik faktörler arasındaki ilişkisini test ettik.

Meme kanserindeki HER reseptörleri ile ilgili yapılan önceki çalışmalar daha çok HER1 ve HER2 ekspresyonu üzerine yoğunlaşmış olup, sadece bazı çalışmalar tüm HER ailesi ekspresyonu üzerine yapılmıştır (79-81, 108). Bu çalışmalar intraselüler sinyalizasyon yolağında bu reseptör ailesinin önemini ve kabiliyetini ortaya koymuştur.

Bizim çalışmamızda HER3 ekspresyonunun farklı iki adet skoreleme sistemi ile boyanma durumu değerlendirildi. Rajkumar Skoreleme Sistemi ve sadece sitoplazmik boyanma yüzdesinin değerlendirildiği her iki skoreleme sistemini literatürde (106, 107, 108) uygulayan çeşitli yayınlar olmakla birlikte ağırlıklı olarak sitoplazmik boyanma yüzdesi yapılmıştır. Bizim çalışmamızda HER3 protein ekspresyonu immünohistokimyasal olarak daha çok sitoplazmik ve nükleer boyanma gösterdi ve sadece bir vakamızda membranöz boyanma oldu.

Bu çalışmada, metastatik meme kanserli 45 hastanın %51.2 sinde HER3 protein ekspresyonu saptandı. Bu bulgu daha önce HER3 protein ekspresyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda bulunan %54-95 oranına benzerdi (78, 80, 107). Bizim çalışmamızda kullandığımız Rajkumar Skoreleme Sistemi (105, 106) sitoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma skorlarının toplamı üzerinden elde edilen sonuçtur. Ancak literatürde HER3 protein ekspresyonu ile ilgili çalışmalarda sadece sitoplazmik boyanmayı dikkate alanlarda mevcuttur (107, 108). Çalışmamızda sadece sitoplazmik boyanma dikkate alındığında (1, 2, 3, 4 puan %1-25, %26-50, %51-75, >%75, sırasıyla) %73 pozitif boyanma (%26 ve üstü boyanma yüzdesi olan hastalar) saptandı. Bu boyanma yüzdeside literatür ile benzer sonuçlardaydı (78, 107, 108). Travis ve ark. (107) yaptığı çalışmada primer operabl meme kanser hastalarında

%63 HER3 ekspresyonu saptanmışken ileri evre meme kanser hastalarında bu oran %75 saptandı.

HER3 ekspresyonu ile klinik ve patolojik parametreler arasındaki ilişkiler çalışmamızda değerlendirildi. Hastaların menopoz, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, tümör grade, hormon reseptör durumları Ki67 ve HER2 ekspresyonları göz önünde tutulduğunda yapılan istatistiksel analizde bu parametreler ile HER3 protein ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanamadı (stoplazmik boyama ve rajkumar skorlaması ayrı ayrı uygulandı). Bu sonuç HER3 protein ekspresyonunun standart değerlendirilme prosedürü olmaması, vaka sayısının azlığı ve çalışmanın retrospektif düzenlenmesine bağlı gelişmiş olabilir. Bu bağlamda bakıldığında, Travis ve ark. (107) 346 meme kanser vakasından alınan parafin bloklar üzerine yaptığı çalışmada, tümör boyutu ile HER3 arasında ilişki saptanmışken diğer klinik ve patolojik parametreler ile HER3 protein ekspresyonu arasında ilişki saptanmadı. Naidu ve ark. (78) yaptığı benzer çalışmada ise kötü diferansiye olan grup ile (grade 3) HER3 protein fazla ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı düzeye ulaşan sonuçlar elde edildi. Kötü diferansiye tümörü olan grupta %71 HER3 ekspresyonu saptandı. Ancak diğer parametreler çalışıldığında bizim ve Travis ve ark yaptığı çalışmaya benzer olarak anlamlı sonuç elde edilmedi. Lemoine ve ark (109) yaptığı çalışmada lenf nodu metastazı ile HER3 protein overekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı. Abd El-rehim ve ark. (110) yaptığı çalışmada HER3 ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösteren parametreler grade, lenf nod metastazı ve vasküler invazyon olarak rapor edildi.

Çalışmamızda, HER3 protein ekspresyonu ile hastalısız sağkalım (HSK), genel sağkalım (GSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) arasındaki ilişki incelendi. HER3 protein ekspresyonunu rajkumar skorlaması yaparak sağkalım verileri ile karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanmadı. Ancak HER3 proteininin sadece stoplazmik boyanması dikkate alınarak yapılan analizde GSK ve PSK ile anlamlı ilişki saptanmazken HSK arasında anlamlı ilişki saptandı. HER3-S boyanma skoru %10-%25 olan

olguların hastaliksız sağkalım süresi anlamlı olarak yüksekti. HER3-S boyanma skoru %51-%75 olan olguların Hastaliksız sağkalım süresi anlamlı olarak düşüktü (Şekil-5). Literatürde HER3 ekspresyonunun prognostik önemini ortaya koyan farklı sonuçlar mevcuttur. HER3 overekspresyonu ile sağkalım arasında negatif ilişki bulan çalışmalar (80, 81) olduğu gibi sağ kalım ile ilişkisinin gösterilemediği çalışmalar da (107, 109) mevcuttur.

HER3 onkojenik proteini hücrel proliferasyonda ve EGFR/HER3 ve/veya HER2/HER3 dimerleri kanalıyla çeşitli insan tümörlerinin hayatta kalmasında anahtar rol oynamaktadır (93, 94). Bizim çalışmamızda HER3 ile klinik ve patolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ancak yaptığımız iki farklı skollama sistemi göz önüne alındığında HER3 stoplazmik boyanma yüzdesi düşük olan gruptaki anlamlı hastaliksız sağ kalım verileri HER3 proteininin meme kanserindeki prognostik önemini ortaya çıkarmaktadır. Ancak sağkalım verileri ile HER3 ekspresyonunu açığa kavuşturacak olan çok merkezli, vaka sayısı yüksek ve prospektif özellikli çalışmalara ihtiyaç vardır. Erken evre meme kanser tedavisine karar verirken kullanılan parametrelerin çeşitlendirilmesi adına bu sonuçlar önemli bir yer tutmaktadır.

Çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak yaptığımız iki skollama sisteminin karşılaştırılması ile daha çok sitoplazmik boyanma gösteren HER3 proteininde, Rajkumar Skollama Sistemi'ndense sadece sitoplazmik yoğunluğa bakılan yüzdelemenin daha doğru sonuç vereceği sonucuna varılabilir. HER3 proteinine karşı yapılan ilaçların (97-102) gelecekte rutin klinik kullanımına girmesi ve HER3 immünohistokimyasal boyamanın bu ilaçlara yanıtı predikte edecek olması nedeni ile boyanma ve skollama sisteminin standardize edilmesi gerekmektedir. Yapılacak olan çalışmalarda skollama sistemleri arasındaki karşılaştırmalar sonraki dönemde bu amaca hizmet edecektir. Bu ve benzeri yapılacak olan çalışmalarda kullanılan boyama değerlendirilmesinin klinik ve prognostik sonuçlarının toplanması boyama standardizasyonu açısından bilinmeyenleri açığa çıkaracaktır.

Bizim alışmamızdaki iki ana kısıtlama hasta sayısının azlığı ve çalışmanın retrospektif düzenlenmesidir. Ancak henüz klinik pratikte, meme kanserli hastalarda HER2'ye karşı kullanılan ajanlar gibi rutin uygulamaya girmemiş olan HER3 ilişkili tedaviler, retrospektif analizlerin işığında, büyük vaka sayısına ulaşan çalışmalar ve değerlendiren patoloğların tecrübe kazanması ile rutin klinik kullanıma girecektir. Bu sonucu doğrulamak için HER3 proteininin prognostik ve prediktif önemini ortaya çıkaran daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
3. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1670-4.
4. Cineri S, Orlando L, Fedele P, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. *Ann Oncol* 2007;18:63-5.
5. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8:235-44.
6. Hortobagyi GN, Esserman L, Buchholz TA. Neoplasm of the breast. In: Holland JF, Frei E (eds). *Cancer medicine*. 7th edition. London: BC Decker Inc; 2006. 1584-1643.
7. Karamouzis MV, Badra FA, Papavassiliou AG. Breast cancer: The upgraded role of HER-3 and HER-4. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:851-6.
8. Citri A, Skaria KB, Yarden Y. The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp Cell Res* 2003;284:54-65.
9. Holbro T, Beerli RR, Maurer F, et al. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8933-8.
10. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2008*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2008. <http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalsecured.pdf>
11. Sağlık Bakanlığı Türkiye Sağlık İstatistikleri. <http://www.saglik.gov.tr/TR/BeleGoster>.
12. Box BA, Russel CA. Breast cancer. In: Casciato DA (ed). *Manual of clinical oncology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. 233-53.
13. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71:1258-65.
14. Garber J. Risk factors. In: Silva EO, Zumda S (eds). *Breast cancer*. 3rd edition. Oxford: Elsevier Saunders; 2005. 26-53.
15. Courneya KS, Katzmarzyk PT, Bacon E. Physical activity and obesity in Canadian cancer survivors: population-based estimates from the 2005 Canadian Community Health Survey. *Cancer* 2008;112:2475-82.
16. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, et al. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:923-9.

17. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360:187-95.
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with Breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.
19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
20. Klauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis* 2006;23:9-15.
21. 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.
22. De Bono JS, Rowinsky EK. The ErbB receptor family: a therapeutic target for cancer. *Trends Mol Med* 2002;8:19-26.
23. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Celi Biol* 2001;2:127-37.
24. Brennan PJ, Kumagai T, Berezov A, Murali R, Greene MI. HER2/Neu: mechanisms of dimerization/oligomerization. *Oncogene* 2000;19:6093-101.
25. Torregrosa D, Bolufer P, Lluch A, et al. Prognostic significance of cerbB2/neu amplification and epidermal growth factor receptor (EGFR) in primary breast cancer and their relation to estradiol receptor (ER) status. *Clin Chim Acta* 1997;262:99-119.
26. Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:11-31.
27. Klijn JG, Look MP, Portengen H, et al. The prognostic value of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in primary breast cancer: results of a 10 year follow-up study. *Breast Cancer Res Treat* 1994;29:73-83.
28. Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *Breast J* 2007;13:172-9.
29. Tavasoli FA, Devilee P (eds). Pathology an genetics tumours of the breast and female genital organs WHO Classification of tumours. Lyon: IARC Pres;2003.
30. Pawlina MHRW. Female reproductive system. In: *Histology. A text and atlas*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 804-6.

31. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31):11-24.
32. 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.
33. Moll R, Krepler R, Franke WW. Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. *Differentiation* 1983;23:256-69.
34. Korsching E, Packeisen J, Agelopoulos K, et al. Cytogenetic alterations and cytokeratin expression patterns in breast cancer: integrating a new model of breast differentiation into cytogenetic pathways of breast carcinogenesis. *Lab Invest* 2002;82:1525-33.
35. Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol* 2002;161:1991-6.
36. 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.
37. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 2007;9:4.
38. 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.
39. Perou CM, Serlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
40. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869-74.
41. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11:5175-80.
42. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1482-5.
43. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (eds). *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. New York: Springer; 2010.
44. 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.
45. 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.
46. 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.

47. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997;15:1918-22.
48. 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.
49. Mansour EG, Rravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer* 1994;74:381-400.
50. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol* 1988;15:20-5.
51. 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.
52. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9:606-16.
53. Winstanley J, Cooke T, Murray GD, et al. The long-term prognostic significance of c-HER-2 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1991;63:447-50.
54. Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node positive breast cancer: The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 1994;73:2359-65.
55. Elledge RM, Clark G, Chamnes GC, Osbome C. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:705-12.
56. Swanson GM, Ragheb NE, Lin CS, et al. Breast cancer among black and white women in the 1980s. changing patterns in the United States by race, age, and extent of disease. *Cancer* 1993;72:788-98.
57. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
58. Veronesi U. Conservation surgery and irradiation in stages 1 and 2 disease. European experience. In: Bland KI, Copeland EM (eds.) *The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases*. 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. 1191-6.
59. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 1998;339:974-84.
60. Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447-53.
61. Fowble M. Local-regional treatment options for early invasive breast cancer. in: Fowble B, Goodman RL, Glick JH (eds). *Breast cancer treatment: A comprehensive guide to management*. St Louis: Mosby Year book; 1991.

62. Perez CA, Garcia DM, Kuske RR, Levitt SH. Breast: Stage T1 and T2 tumors. In: Perez CA, Brady LW (eds). Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: JB Lippincott; 1992. 877-947.
63. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I-II carcinoma of the breast. Milan Cancer Institute Trials. World J Surg 1994;18:70-5.
64. Upsala-Orebro Breast Cancer Study Group: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. A randomised trial. J Natl Cancer Inst 1990;82:277-82.
65. 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.
66. 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.
67. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a metaanalysis of randomized trials. J Clin Oncol 2008;26:44-53.
68. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659-72.
69. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673-84.
70. 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.
71. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2012 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf
72. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355:2733-43.
73. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007;357:2666-76.
74. Prigent SA, Gullick WJ. Identification of c-erbB-3 binding sites for phosphatidylinositol 3-kinase and SHC using an EGF receptor/c-erbB-3 chimera. EMBO J 1994;13:2831-41.
75. Soltoff SP, Carraway KL, Prigent SA, Gullick WG, Cantley LC. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. Mol Cell Biol 1994;14:3550-8.
76. Brugge J, Hung MC, Mills GB. A new mutational AKTivation in the PI3K pathway. Cancer Cell 2007;12:104-7.

77. Stern DF. ERBB3/HER3 and ERBB2/HER2 duet in mammary development and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2008;13:215-23.
78. Naidu R, Yadav M, Nair S, Kutty MK. Expression of c-erbB3 protein in primary breast carcinomas. *Br J Cancer* 1998;78:1385–90.
79. Bièche I, Onody P, Tozlu S, et al. Prognostic value of ERBB family mRNA expression in breast carcinomas. *Int J Cancer* 2003;106:758-65.
80. Witton CJ, Reeves JR, Going JJ, Cooke TG, Bartlett JM. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *J Pathol.* 2003;200:290-7.
81. Sassen A, Rochon J, Wild P, et al. Cytogenetic analysis of HER1/EGFR, HER2, HER3 and HER4 in 278 breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2008;10:R2.
82. Hsieh AC, Moasser MM. Targeting HER proteins in cancer therapy and the role of the non-target HER3. *Br J Cancer.* 2007;97:453-7.
83. Wang SC, Hung MC. Nuclear translocation of the epidermal growth factor receptor family membrane tyrosine kinase receptors. *Clin Cancer Res.* 2009;15:6484-9.
84. Koumakpayi IH, Diallo JS, Le Page C, et al. Expression and nuclear localization of ErbB3 in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:2730-7.
85. Moasser MM. Targeting the function of the HER2 oncogene in human cancer therapeutics. *Oncogene.* 2007;26:6577-92.
86. Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:2445-59.
87. Fujimoto N, Wislez M, Zhang J, et al. High expression of ErbB family members and their ligands in lung adenocarcinomas that are sensitive to inhibition of epidermal growth factor receptor. *Cancer Res* 2005;65:11478.
88. Buck E, Eyzaguirre A, Haley JD, et al. Inactivation of AKT by the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib is mediated by HER-3 in pancreatic and colorectal tumor cell lines and contributes to erlotinib sensitivity. *Mol Cancer Ther.* 2006;5:2051-9.
89. Engelman JA, Janne PA, Mermel C, et al. ErbB-3 mediates phosphoinositide 3-kinase activity in gefitinib-sensitive nonsmall cell lung cancer cell lines. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;102:3788-93.
90. Amann J, Kalyankrishna S, Massion PP, et al. Aberrant epidermal growth factor receptor signaling and enhanced sensitivity to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Res* 2005;65:226-35.
91. Yakes FM, Chinratanalab W, Ritter CA, King W, Seelig S, Arteaga CL. Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase and AKT is required for antibody mediated effects on p27, cyclin D1, and antitumor action. *Cancer Res* 2002;62:4132-41.
92. Johnston S, Trudeau M, Kaufman B, et al. Phase II study of predictive biomarker profiles for response targeting human epidermal

- growth factor receptor 2 (HER-2) in advanced inflammatory breast cancer with lapatinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:1066-72.
93. De Alava E, Ocana A, Abad M, et al. Neuregulin expression modulates clinical response to trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2656-63.
 94. Sergina NV, Rausch M, Wang D, et al. Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. *Nature* 2007;445:437-41.
 95. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039-43.
 96. Ritter CA, Perez-Torres M, Rinehart C, et al. Human breast cancer cells selected for resistance to trastuzumab in vivo overexpress epidermal growth factor receptor and ErbB ligands and remain dependent on the ErbB receptor network. *Clin Cancer Res* 2007;13:4909-19.
 97. Van der Horst EH, Murgia M, Treder M, Ullrich A. Anti-HER-3 MAbs inhibit HER-3-mediated signaling in breast cancer cell lines resistant to anti-HER-2 antibodies. *Int J Cancer* 2005;115:519-27.
 98. Schoeberl B, Pace EA, Fitzgerald JB, et al. Therapeutically targeting ErbB3: a key node in ligand-induced activation of the ErbB receptor-PI3K axis. *Sci Signal* 2009;2:31.
 99. Sarup J, Jin P, Turin L, et al. Human epidermal growth factor receptor (HER-1:HER-3) Fc-mediated heterodimer has broad antiproliferative activity in vitro and in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* 2008;7:3223-36.
 100. Lee-Hoeflich ST, Crocker L, Yao E, et al. A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy. *Cancer Res* 2008;68:5878-87.
 101. Nahta R, Hung MC, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res* 2004;64:2343-6.
 102. Sakai K, Yokote H, Murakami-Murofushi K, Tamura T, Saijo N, Nishio K. Pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, inhibits the growth of human lung cancer cells mediated by the HER3 signaling pathway. *Cancer Sci* 2007;98:1498-503.
 103. Huang X, Gao L, Wang S, Lee CK, Ordentlich P, Liu B. HDAC inhibitor SNDX-275 induces apoptosis in erbB2-overexpressing breast cancer cells via down-regulation of erbB3 expression. *Cancer Res* 2009;69:8403-11.
 104. Ling YH, Aracil M, Jimeno J, Perez-Soler R, Zou Y. Molecular pharmacodynamics of PM02734 (elisidepsin) as single agent and in combination with erlotinib; synergistic activity in human non-small cell lung cancer cell lines and xenograft models. *Eur J Cancer* 2009;45:1855-64.
 105. Rajkumar T, Stamp GW, Pandha HS, Waxman J, Gullick WJ. Expression of the type 1 tyrosine kinase growth factor receptors EGF

- receptor, c-erbB2 and c-erbB3 in bladder cancer. *J Pathol* 1996;179:381-5.
106. Tanner B, Hasenclever D, Stern K, et al. ErbB-3 predicts survival in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4317-23.
 107. Travis A, Pinder SE, Robertson JF, et al. C-erbB-3 in human breast carcinoma: expression and relation to prognosis and established prognostic indicators. *Br J Cancer* 1996;74:229-33.
 108. Aubele M, Auer G, Walch AK, et al. PTK (protein tyrosine kinase)-6 and HER2 and 4, but not HER1 and 3 predict long-term survival in breast carcinomas. *Br J Cancer* 2007;96:801-7.
 109. Lemoine NR, Barnes DM, Hollywood DP, et al. Expression of the ERBB3 gene product in breast cancer. *Br J Cancer* 1992;66:1116-21.
 110. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, et al. Expression and co-expression of the members of the epidermal growth factor receptor (EGFR) family in invasive breast carcinoma. *Br J Cancer* 2004;91:1532-42.

TEŞEKKÜR

Yandal eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, tez danışman hocam Prof. Dr. Türkkan EVRENSEL'e, hekimlik sanatında prensip ve davranışlarıyla her zaman örnek aldığım onkoloji bilim dalı kurucusu ve duayeni saygı değer hocam Prof. Dr. Osman MANAVOğLU'na, eğitim sürecinde bana abiliklerini esirgemeyen Doç.Dr. Ender KURT ve Doç.Dr. Özkan KANAT'a, 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 derdime ortak olan ve sırtımı dayadığım arkadaşım ve dostum Uzm.Dr. Erdem ÇUBUKÇU'ya teşekkür ederim.

Tezimde büyük emek ve yardımları olan, patoloji anabilim dalı başkanı Prof.Dr. Şahsine TOLUNAY'a ve değerli uzmanı Uzm.Dr. Nesrin UğRAŞ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde çektğim zorluklara karşı bana desteğini esirgemeyen ve her zaman arkamda durarak ayakta kalmamı sağlayan değerli eşim ve hayat arkadaşım Dr. Fatma ÖLMEZ'e ve benim için çok değerli olan biricik yavrum Ağra Emir ÖLMEZ'e benim kaprislerimi çektiklerinden ve yanımda olduklarından dolayı teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Trabzon'da dünyaya geldim. İlk, orta öğrenimimi Samsun Gülsüm Sami Kefeli ilköğretim Okulu'nda tamamladım.

1992–1995 yılları arasında lise öğrenimimi Trabzon Yomra Fen Lisesi'nde tamamladım.

1995–2001 yılları arasında Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdim.

2001 yılında Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. 2003 yılının sonuna kadar asistanlık eğitimime devam ettim.

2003 yılında tekrar uzmanlık sınavına girdim ve radyoloji eğitimimi yarıda bırakarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.

2003-2009 yılları arasında İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimi tamamlayarak İç Hastalıkları uzmanı oldum.

2009 mayıs ayında yandal uzmanlık sınavında Türkiye 4. olarak Uludağ Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda yandal uzmanlık eğitimime başladım.