T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MEME KANSERİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA PROGNOSTİK MARKERLARIN META-ANALİTİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

Betül BOLAT KÜÇÜKZEYBEK
ORCID: 0000-0001-6008-5876

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

İZMİR
OCAK 2024

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD.2014970086

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MEME KANSERİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA PROGNOSTİK MARKERLARIN META-ANALİTİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

Betül BOLAT KÜÇÜKZEYBEK
ORCID: 0000-0001-6008-5876

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof Dr Mustafa Oktay TARHAN
ORCID: 0000-0002-1380-9736
İkinci Danışman: Prof Dr Yasemin BAŞBINAR
ORCID: 0000-0001-9439-2217

İZMİR
OCAK 2024

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum "**Meme Kanseri Tanısı Almış Hastalarda Prognostik Markerların Meta-Analitik Olarak Araştırılması** " başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza
Adı Soyadı: Betül Bolat Küçükzeybek
Tarih:

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında değerli bilgi ve deneyimleriyle bana her konuda destek olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Oktay TARHAN hocama,

Temel Onkoloji Doktora programındaki eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerini benimle her zaman paylaşan hocam ve ikinci tez danışmanım Prof. Dr. Yasemin BAŞBINAR'a,

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Onkoloji doktora eğitimimdeki katkılarından ve desteklerinden dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ ve Doç. Dr. Merih GÜRAY DURAK'a;

Tezimin istatistikleri konusunda desteğini esirgemeyen, Prof. Dr. Mustafa Agah TEKİNDAL'a teşekkür ederim.

Ayrıca her zaman yanımda olup beni destekleyen ailem ve sevgili eşim Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK'e teşekkürlerimle…

Betül BOLAT KÜÇÜKZEYBEK

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ III

ŞEKİLLER DİZİNİ IV

GRAFİKLER DİZİNİ V

SİMGELER VE KISALTMALAR VI

ÖZET VIII

ABSTRACT X

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

2.1 Meme Kanseri Epidemiyolojisi 3

2.2 Risk Faktörleri 3

2.3 Meme Kanseri Riskini Azaltan Faktörler 8

2.4 Meme Kanseri Tarama 9

2.5 Meme Kanseri Patogenezi 10

2.6 Meme Kanseri Semptomları ve Tanı 11

2.7 İnvaziv Meme Karsinomu Histopatolojisi 13

2.8 Meme Kanseri Moleküler Sınıflama 22

2.9 Evreleme 25

2.10 Meme Kanseri Tedavisi 27

2.11 Prognostik Faktörler 31

2.12 Survivin 39

3.GEREÇ VE YÖNTEM 46

3.1 Araştırma Tipi 46

3.2 Araştırmanın Yeri Zamanı ve Planı 46

3.3 Araştırmanın Değişkenleri 46
3.4 Veri Toplama Araçları 47
3.5 Verilerin Analizi..... 48
3.6 Araştırmanın Sınırlılıkları 49
3.7 Etik Kurul Onayı 49
4.BULGULAR 50
5.TARTIŞMA 63
6.SONUÇ VE ÖNERİLER 75
7.KAYNAKLAR 76
8.EKLER 97

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Araştırma Planı 46

Tablo 2. Genel Sağkalım İçin Yayın Kalitesi Değerlendirme 55

Tablo 3. Hastalıksız Sağkalım İçin Yayın Kalitesi Değerlendirme 55

Tablo 4. Yayın Yanlılığı Özet İstatistikler 56

Tablo 5. Rastgele Etki Modeline Ait İstatistik Değerler 56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil - 1: Memede kitlesel opasite mamografi görüntüsü 13

Şekil - 2: İnvaziv meme karsinomu, NST mikroskopik görüntüsü 15

Şekil - 3: İnvaziv lobüler karsinom mikroskopik görüntüsü 16

Şekil – 4. Apopitozis inhibitör protein ailesi 40

Şekil – 5. Survivin protein yapısı 40

Şekil – 6. Survivin dimer yapısı 40

Şekil – 7. İmmunohistokimyasal olarak survivin ekspresyonu 41

Şekil - 8: Akış şeması 48

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hastalıksız sağkalım için orman grafiği 57

Grafik 2. Hastalıksız sağkalım için huni grafiği 57

Grafik 3. Genel sağkalım için orman grafiği 58

Grafik 4. Genel sağkalım için huni grafiği 58

Grafik 5. İmmunhistokimyasal yöntem ile değerlendirilen hastalıksız sağkalım için orman grafiği 59

Grafik 6. İmmunhistokimyasal yöntem ile değerlendirilen hastalıksız sağkalım için huni grafiği 59

Grafik 7. PCR yöntemi ile değerlendirilen hastalıksız sağkalım için orman grafiği 60

Grafik 8. PCR yöntemi ile değerlendirilen hastalıksız sağkalım için huni grafiği .. 60

Grafik 9. İmmunhistokimyasal yöntem ile değerlendirilen genel sağkalım için orman grafiği 61

Grafik 10. İmmunhistokimyasal yöntem ile değerlendirilen genel sağkalım için huni grafiği 61

Grafik 11. PCR yöntemi ile değerlendirilen genel sağkalım için orman grafiği 62

Grafik 12. PCR yöntemi ile değerlendirilen genel sağkalım için huni grafiği 62

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Birliği
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
BRCA1	: Meme Kanseri Duyarlılık 1 Geni
BRCA2	: Meme Kanseri Duyarlılık 2 Geni
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAP	: Amerikan Patologlar Derneği
GSK	: Genel Sağkalım
GSKg	: Survivin Ekspresyonunun İmmunohistokimyasal ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yöntemi ile Değerlendirildiği Genel Sağkalım Sonuçlarını Açıklayan Çalışmaların Bulunduğu Grup
GSK-İHKg	:Survivin Ekspresyonunun İmmunohistokimyasal Yöntem ile Değerlendirildiği Genel Sağkalım Sonuçlarını Açıklayan Çalışmaların Bulunduğu Grup
GSK-PCRg	:Survivin Ekspresyonunun Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yöntemi ile Değerlendirildiği Genel Sağkalım Sonuçlarını Açıklayan Çalışmaların Bulunduğu Grup
HSK	: Hastalıksız Sağkalım
HSKg	: Survivin Ekspresyonunun İmmunohistokimyasal ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yöntemi ile Değerlendirildiği Hastalıksız Sağkalım Sonuçlarını Açıklayan Çalışmaların Bulunduğu Grup
HSK-İHKg	:Survivin Ekspresyonunun İmmunohistokimyasal Yöntem ile Değerlendirildiği Hastalıksız Sağkalım Sonuçlarını Açıklayan Çalışmaların Bulunduğu Grup

HSK-PCRg	: Survivin Ekspresyonunun Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yöntemi ile Değerlendirildiği Hastalıksız Sağkalım Sonuçlarını Açıklayan Çalışmaların Bulunduğu Grup
HER2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü2
HR	: Hormon Reseptörü
İHK	: İmmunohistokimyasal
İKK	: İnvaziv Kribriform Karsinom
İLK	: İnvaziv Lobüler Karsinom
İMK	: İnvaziv Meme Karsinomu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: Haberci Ribonükleik Asit
NST	: Özel Tip Olmayan
PR	: Progesteron Reseptörü
TK	: Tubuler Karsinom
TNM	: Tümör Nod Metastaz
TP53	: Tümör Proteini p53 geni

MEME KANSERİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA PROGNOSTİK MARKERLARIN META-ANALİTİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

Doktora Tezi

Betül BOLAT KÜÇÜKZEYBEK

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Onkoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Meme kanseri histopatolojik, genomik ve biyolojik davranış özellikleri açısından heterojen bir gruptur. Meme kanseri tanılı hastalarda hedefe yönelik yeni tedavi ajanları kullanılmasına rağmen tedavi kararı verilmesinde yeni prognostik belirteçlere halen ihtiyaç duyulmaktadır. Survivin apopitozis inhibitörleri ailesinin üyesi bir proteindir. Meme kanseri tanılı hastalarda survivinin prognozla ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya konulmuştur. Prognozla ilişkisi olmadığını belirten, iyi ya da kötü prognozla ilişkili olduğunu belirten çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmada meme kanseri tanılı hastalarda survivin ekspresyonunun prognoza etkisinin meta-analizi ile değerlendirilmesi planlanmıştır.

Survivin ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmalar Pubmed, Embase ve Cochrane veritabanları kullanılarak tarandı. Uygun bulunan bütün çalışmalardan ilk yazar ismi, yayın yılı, ülke, çalışma tipi, çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, histolojik tipler, evre, hastalıksız sağkalımlar, genel sağkalımlar, survivin ekspresyonu saptama yöntemleri, survivin ekspresyon oranları, hazard ratiolar, güvenlik aralıklarını içeren veriler kaydedildi. İmmunhistokimyasal yöntem ya da polimeraz zincir reaksiyonu

yöntemi ile survivin ekspresyonu ve sağkalımlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren tam metin yayınlanmış makaleler tespit edilerek meta-analizi yapıldı. Çalışmalar öncelikle genel sağkalımın ve hastalıksız sağkalımın değerlendirilmesine göre iki gruba ayrıldı. Sonrasında her grup kendi içinde survivin ekspresyonu saptanma yöntemine göre kategorize edildi.

Anahtar kelimeler ile yapılan tarama sonucunda genel sağkalımın değerlendirildiği 24, hastalıksız sağkalımın değerlendirildiği 15 retrospektif çalışma meta-analizine dahil edilmiştir. Meta-analizine dahil edilen çalışmaların, heterojen olmadığı saptanmış olup bu durumun survivin ekspresyon saptama yöntemine göre gruplar kategorize edildiğinde değişmediği saptanmıştır. Rastgele etkiler modeli seçilmiştir. Sonuçta survivin ekspresyonunun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile anlamlı ilişkili olduğu ve kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır. Genel sağkalım için hazard ratio 1,23 (CI 0,81-1,65), hastalıksız sağkalım için hazard ratio 0,89 (CI 0,42-1,36) saptanmıştır. Gruplar survivin ekspresyonu saptama yöntemine göre immunohistokimyasal ya da polimeraz zincir reaksiyonu olarak kategorize edildiğinde de survivin ekspresyonu ve sağkalımlar arasındaki anlamlı ilişkinin devam ettiği saptanmıştır.

Bu çalışmada meme kanseri tanılı hastalarda survivin ekspresyonunun prognostik önemi meta-analizi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar survivin ekspresyonunun meme kanseri tanılı hastalarda prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini ve tedavi kararı verilmesinde yol gösterici olabileceğini desteklemektedir. Heterojen bir gruptan oluşan ve nüks sonrası kötü prognoza sahip olan meme kanseri tanılı hastalarda, fazla sayıda hastanın dahil edildiği, prognostik ve prediktif faktörlerin değerlendirldiği, prospektif olarak dizayn edilen çalışmalara olan ihtiyaç çalışmamız ile vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: BIRC5, Meme Kanseri, Survivin

Tezin sayfa adedi:110

Danışman: Prof Dr Mustafa Oktay Tarhan

META-ANALYTICAL INVESTIGATION OF THE PROGNOSTIC MARKERS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Doctorate Thesis

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INSTITUTE

Department of Oncology

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer in women. Breast cancer is a heterogeneous group in terms of histopathological, genomic and biological behavioral characteristics. Although new targeted therapies are used in patients with breast cancer, new prognostic markers are still needed in making treatment decisions. Survivin is a protein that is a member of the family of apoptosis inhibitors. Contradictory results have been reported in studies evaluating the relationship of survivin with prognosis in patients diagnosed with breast cancer. Studies have been published stating that survivin has no relationship with prognosis, or that survivin is associated with good or bad prognosis. In this study, we performed a meta-analysis to assess the effect of survivin expression on prognosis in patients with breast cancer.

Studies evaluating Survivin expression were searched using Pubmed, Embase and Cochrane databases. Data including first author name, publication year, country, study type, number of patients included in the study, histological types, stage, disease-free survival, overall survival, survivin expression detection methods, survivin expression rates, hazard ratios, and safety intervals were recorded from all eligible studies. Published articles with full text available evaluating the relationship between survivin expression and survival using the immunohistochemical method or PCR method were identified and meta-analyse was performed. The studies were first

divided into two groups according to the evaluation of overall survival and disease-free survival. Afterwards, each group was categorized according to the method of detecting survivin expression.

As a result of the search with keywords, 24 retrospective studies evaluating overall survival and 15 retrospective studies evaluating disease-free survival were included in the meta-analysis. It was determined that the studies included in the meta-analysis were not heterogeneous even after the groups were categorized according to the survivin expression detection method. Random effects model was chosen. As a result, it was determined that survivin expression was significantly associated with overall survival and disease-free survival and was an indicator of poor prognosis. The hazard ratio for overall survival was 1.23 (CI 0.81-1.65), and the hazard ratio for disease-free survival was 0.89 (CI 0.42-1.36). When groups were categorized according to the survivin expression detection method, immunohistochemical or PCR, there was still a significant relationship between survivin expression and survival.)

In this study, the prognostic importance of survivin expression in patients with breast cancer was evaluated by meta-analysis. The results support that survivin expression can be used as a prognostic marker in patients diagnosed with breast cancer and can guide treatment decisons. Our study emphasizes the need for prospectively designed studies that include a large number of patients and evaluate prognostic and predictive factors in patients diagnosed with breast cancer, which consist of a heterogeneous group and have a poor prognosis after recurrence.

Key words: BIRC5, Breast Cancer, Survivin

Page Number: 110

Advisor: Prof Dr Mustafa Oktay Tarhan

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda görülme sıklığı bakımından ve ölüme neden olan kanserler arasında ilk sırada yer almaktadır(1). Meme kanseri klinik, moleküler özellikleri, biyolojik davranış, uygulanan tedavilere yanıt bakımından oldukça heterojen bir kanserdir. Gen ekspresyon panellerine ya da immunohistokimyasal (İHK) olarak alt gruplara ayrılarak bireyselleştirilmiş olarak uygulanan cerrahi tedavi, radyoterapi ve sistemik tedavilere rağmen izlemde rekürrens meydana gelmekte, rekürrens sonrasında prognoz kötü seyretmektedir (2). Adjuvan sistemik tedavinin yaygın olarak uygulanması batı dünyasında meme kanserinden ölüm oranlarını azaltmaktadır. Fakat çoğu hasta uygun şekilde tedavi edilmemektedir. Bazı hastalara yalnızca lokal tedavi yeterli olacakken sistemik tedavi uygulanmakta, bazı hastalara ise yeterli ya da uygun tedavi uygulanmamaktadır. Nüks riski en fazla olan hastaların seçilmesine yardımcı olabilecek güvenilir prognostik faktörler, klinik olarak kullanılabilir prediktif faktörler, hangi tedavilerin hangi hastaya en fazla fayda sağlayacağını ve hangi hastaların fayda görmeyeceğini belirleyerek tedavinin kişiselleştirilmesine yardımcı olabilir. Tüm bunlar da potansiyel olarak hastalarda ortaya çıkabilecek tedavi toksisitesine maruz kalmaktan koruyabilir(3).

Karsinogenez, hücrede apoptozis ve proliferasyon arasındaki dengesizlik ile ilişkilidir. Pek çok gen proapoptotik ya da antiapoptotiktir ve apoptotik sinyal yolaklarını düzenler. Hücre ölümünün düzenlenmesi, homeostazisin korunması ve sağlıklı çok hücreli organizma gelişimi için gereklidir. Apoptozis proteinlerinin inhibitörleri apoptozisi ve nekrozu önler, hücre döngüsünü ve inflamasyonu kontrol eder ve hücre ölümünü çeşitli yollarla düzenler. Apopitozisi inhibe eden proteinler sınıfında apoptozisi engelleyen temel proteinlerden biri survivindir(4). Survivin, hücre çoğalmasının kontrolünde, apoptozun inhibisyonunda ve anjiyogenezin desteklenmesinde rol oynayan çok işlevli bir proteindir. Survivin, tümör dokusunda yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. Normal dokularda saptanamaz ya da çok düşük seviyelerde eksprese edilir. Survivin normal hücre bölünmesi için gereklidir ve kromozomal segregasyon ve sitokinezde rol oynar. Tümör hücrelerinde artan survivin ekspresyonu normal hücre siklusu kontrolünü bozabilir ve bu nedenle mikrotubul defekti veya anormal kromozom toplanması olan hücrelerin hücre bölünmesi yoluyla

ilerlemesine izin verebilir. Ayrıca mitokondride lokalize olan survivin, hücre döngüsünden bağımsız bir şekilde apoptozu bloke edebilir(5,6). Survivinin artmış ekspresyonu, hematolojik, akciğer, kolon, mesane, over, prostat, hepatosellüler karsinom, pankreas kanseri, özofagus karsinomu ve nöroblastom dahil olmak üzere birçok kanserde kötü prognoz ile ilişkili saptanmıştır. Ek olarak, survivine karşı üretilen dolaşımdaki IgG antikorları, serviks kanseri erken tespiti için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir(7-17). Ancak meme kanserinde survivinin prognostik belirteç olarak rolü tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda, meme kanseri tanılı hastalarda survivin ekspresyonunun prognozla ilişkili olmadığı, daha iyi prognozla ilişkili olduğu [19] ya da kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (18-22). Meme kanseri tanılı hastalarda survivin ekspresyonu İHK olarak ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile değerlendirilmektedir. Survivin ekspresyonunun kanser dokusunda normal dokuya göre yüksek oranda olması, survivinin tedavi hedefi olarak da değerlendirilmesini gündeme getirmektedir(23). Meme kanseri tanılı hastalarda hastanın tedavisi ile ilgili karar verme sürecinde halen yeni prognostik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Apopitozis inhibitör proteinleri ailesi üyesi olan survivin ekspresyonunun meme kanseri tanılı hastalarda prognoza olan katkısının değerlendirilmesi için meta-analizi yapılması planlanmıştır. Böylece meme kanseri tanılı hastalarda survivin ekspresyonunun prognostik öneminin, survivin ekspresyonunun değerlendirildiği yöntem ile birlikte literatür verileri eşliğinde özetlenmesi, tedavide yol gösterici olabilecek, tedavi kararı verilmesinde yardımcı olabilecek pognostik belirteç ortaya konulması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en sık tanı konulan kanserdir. Meme kanseri yeni tanı konulan kanserlerin %11,7'sini oluşturmaktadır. 2020 yılında 2,3 milyon yeni tanı konulmuştur. Toplumun tamamında kansere bağlı ölümlerin % 6,9'unu oluşturmakta, ölüme neden olan kanserler arasında beşinci sırada yer almaktadır. Globocan verilerine göre kadınlarda ise en sık ölüme neden olan kanserdir(1). Ülkemizde kadınlarda en sık tanı konulan kanserdir. Kadınlarda tanı konulan tüm kanserlerin %26'sını oluşturmaktadır. Ülkemizde yaşa standardize edilmiş hızı 100 000'de 48,6'dır(24). Yaşa standardize insidans hızı gelişmiş ülkelerde az gelişmiş ülkeler ile kıyaslandığında, 100 000'de 75,6'ya 100 000'de 25,8 ile daha yüksektir(25). Meme kanserine bağlı ölüm oranları 1970'li yıllardan itibaren azalmaktadır(26).

2.2 Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişimi birçok faktör ile ilişkilidir. Ancak bu faktörlerden çoğu meme kanseri riskinde küçük ya da orta oranda artışa neden olmaktadır. Risk faktörleri değerlendirildiğinde:

2.2.1 Yaş

Meme kanseri riski yaş ile artar. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılında 40 yaş altı kadınlarda 108750 meme kanseri tanısı konulurken 40 yaş üzeri kadınlarda 277 000 meme kanseri tanısı konulmuştur. En sık 60-69 yaşları arasında pik yapmaktadır(27). Ülkemizde ise 60-64 ve 75-79 yaşları arasında pik yapmaktadır(24).

2.2.2 Kadın cinsiyet

Kadınlarda meme kanseri erkekler ile karşılaştırıldığında 100 kat daha fazla saptanmaktadır(28).

2.2.3 Vücut yüzey indeksi artışı

Postmenapozal ya da perimenapozal kadınlarda vücut yüzey indeksi artışı ile meme kanseri riski artmaktadır. Meme kanseri tanılı hastaların değerlendirildiği çalışmaların da dahil edildiği meta-analizinde postmenapozal kadınlarda vücut yüzey indeksi artışının meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Postmenapozal kadınlarda östrojen prekürsörlerinden periferik konversiyon yolu ile dönüşüm olması ile bu risk artışı açıklanmaya çalışılmaktadır(29).

2.2.4 Uzun boy

Uzun boy premenapozal ve postmenapozal kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkili saptanmıştır. Yapılan çalışmada boyu 170 cm'den uzun olan kadınların 160 cm'den kısa olan kadınlara göre meme kanseri riski %20 arttığı belirtilmiştir. Altta yatan mekanizma tam olarak açıklanamamış, çocukluk ve puberte çağında maruz kalınan nutrisyonel ürünlerin etkisini yansıtabileceği belirtilmiştir(30).

2.2.5 Benign meme lezyonları

Atipili ya da atipisiz proliferatif meme lezyonları artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Atipisiz proliferatif lezyonlar, duktal hiperplazi, intraduktal papillom, sklerozan adenozis, radyal skar, adenom, fibroadenom ve psödoanjiomatöz stromal hiperplaziyi içermektedir. Atipi olmayan proliferatif lezyonlar meme kanserini 1,5-2 kat arttırmaktadır. Atipili proliferatif lezyonlar, atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi, lobüler karsinoma in situyu içermektedir. Bu lezyonlar atipisiz proliferatif meme lezyonlarına göre meme kanseri gelişimi için daha yüksek risk taşımaktadır. Flat epitelyal atipi atipili proliferatif meme lezyonu olmasına rağmen meme kanseri ile ilişkisi diğer lezyonlara göre oldukça düşüktür(31).

2.2.6 Yoğun meme dokusu

Meme parankim dansitesi, glandüler ve bağ dokusunun yağ dokusuna oranını yansıtmaktadır. Mamografik olarak dens meme dokulu kadınlar aynı yaş grubundaki daha az yoğun meme dokulu kadınlara göre artmış meme kanseri riskine sahiptir(32).

2.2.7 Endojen, ekzojen östrojen artışı

Yüksek endojen östrojen düzeyleri postmenapozal ve premenapozal kadınlarda meme kanseri riskinde artış ile ilişkili saptanmıştır(33). Menapozal hormon tedavisi ve meme kanseri ilişkisi arasında çelişkili sonuçlar açıklanmıştır. Epidemiyolojik veriler menopozal hormon tedavisi ile meme kanseri arasında nedensel bir ilişkiyi desteklemektedir. Diğer taraftan, kombine östrojen-progestin tedavisinin kısa süreli kullanımı meme kanseri riskini önemli ölçüde artırmıyor gibi görünse de, küçük lezyonların mamografiyle tespit edilmesi daha zor olabilir. Ortalama 5,9 yıllık karşılanmamış östrojen kullanımı meme kanseri riskini arttırmamıştır. Ancak gözlemsel çalışmalar 10 yıldan uzun süreli kullanımda riskin arttığını göstermektedir(34,35). Gözlemsel veriler ile kombine oral kontraseptiflerin meme kanseri riskinde çok az artışa neden olduğu ya da artışa neden olmadığı gösterilmiştir. Riskdeki artışın kombine oral kontraseptiflerin biyolojik etkisi ya da meme kanseri tanısına yönelik tetkiklerin artmış kullanımına bağlı olup olmadığı tam açıklanamamıştır(36).

2.2.8 İnsülin rezistansı

Diabetes mellitus meme kanseri risk faktörü olmamasına rağmen, 17 prospektif çalışmanın dahil edildiği havuz analizinde insülin büyüme faktörü-1, postmenapozal ve premenapozal kadınlarda artmış meme kanseri riskiyle ilişkili saptanmıştır(37). Postmenapozal kadınlarda yüksek insülin rezistansının meme kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(38).

2.2.9 Erken menarş geç menapoz

Erken menarş meme kanseri riskinde artış ile ilikilidir. Onbeş yaşından sonra menarş gelişen kadınlarda 13 yaşından önce menarş gelişen kadınlara göre meme kanseri riskinin daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca geç menapozun artmış meme kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(39).

2.2.10 Nulliparite

Doğum yapmamış kadınlar, doğum yapmış kadınlara kıyasla meme kanseri açısından daha yüksek risk taşımaktadır(40). Çalışmalar gebelik sayısı arttıkça riskin

azaldığını öne sürüyor olsa da çoklu doğumun meme kanseri riski konusundaki etkisi tartışmalıdır. Çünkü multiparitenin etkilerini erken ilk tam süreli gebelikten ayırmak zordur. Paritenin etkisi aynı zamanda ilk tam süreli doğum yaşına bağlı olarak da farklılık göstermektedir. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde hamile kalan kadınların meme kanseri riskinde artış vardır. Hemşirelerin Sağlığı Araştırmasında, menopoza girmiş veya menopoza girmek üzere olan doğum yapmamış kadınlarla karşılaştırıldığında, meme kanserinin (70 yaşına kadar) kümülatif insidansı, ilk çocuğunu 20 yaşında doğuran kadınlar arasında yüzde 20 daha düşük saptanmıştır. İlk çocuğunu 25 yaşında doğuranlar için % 10 daha düşük ve ilk çocuğunu 35 yaşında doğuranlarda % 5 daha yüksek saptanmıştır. Hangi yaşta olursa olsun doğum yapmamış bir kadın için risk, ilk kez 35 yaşında tam süreli doğum yapan bir kadın ile benzer saptanmıştır(41).

2.2.11 Meme kanseri öyküsü

Kişinin kendisindeki invaziv veya in situ meme kanseri öyküsü, karşı memede invaziv meme kanseri gelişme riskini arttırmaktadır. Primer meme kanseri olan yaklaşık 340.000 kadının dahil edildiği SEER verilerini kullanan çalışmada, ortalama 7,5 yıllık takip sırasında karşı taraf meme kanseri insidansının % 4 olduğu gösterilmiştir. Karşı meme kanseri riski, indeks meme kanseri tanısı sırasındaki yaşa göre değişmekteydi. Tanı sırasında 30 yaşından küçük olanlar ve östrojen reseptörü (ÖR) negatif kanserleri olanlar daha yüksek risk taşımaktaydı(42). Kontrlateral meme kanserli kadınların kontrol olarak tek taraflı meme kanseri olan kadınlarla eşleştirildiği bir vaka kontrol çalışmasında, birinci derece akrabasında meme kanseri olması kontrlateral meme kanseri riskini yaklaşık iki kat arttırmıştır. Akrabaya 40 yaş altında tanı konulduğunda riskin daha da arttığı saptanmıştır(43).

2.2.12 Aile öyküsü ve genetik mutasyonlar

Ailede meme kanseri öyküsünün pozitif olmasıyla ilişkili risk, kanser tanısı olan ya da olmayan birinci derece kadın akrabaların sayısından ve tanı konulduğu yaştan büyük ölçüde etkilenmektedir. 50.000'den fazla meme kanseri tanılı kadın ve 100.000 kontrolün dahil edildiği havuz analizinde, bir kadının birinci derece akrabaları arasında meme kanseri tanısı olan varsa meme kanseri riskinin neredeyse iki kat arttığı,

birinci derece akrabalardan iki tanesi tanı almış ise meme kanseri riskinin üç kat arttığı saptanmıştır. Birinci derece akrabaya 30 yaşından önce tanı konulursa kadınlar üç kat daha yüksek risk taşımaktadır. Etkilenen akrabaya 60 yaşından sonra meme kanseri tanısı konulursa risk 1,5 kat artmaktadır(44).

Meme kanserlerinin büyük çoğunluğu sporadiktir. Çok azı kalıtımsaldır. Kalıtsal meme kanseri olan kadınların çoğunluğu, meme kanseri duyarlılık geni 1'de (BRCA1) veya meme kanseri duyarlılık geni 2'de (BRCA2) patojenik bir varyant (mutasyon) taşımaktadır. Ailesel meme kanserlerinin %15'inde bu genlerdeki patolojik varyantlar tanımlanmıştır. BRCA1/2'deki patojenik varyantlarla ilişkili kalıtsal meme kanseri, otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Meme kanserinin özellikle erken başlangıcıyla birlikte meme ve over kanserine karşı belirgin derecede artan duyarlılıkla ve Fallop tüp, prostat, erkek meme ve pankreas gibi diğer organ kanserlerinin artan insidansı ile ilişkilidir(45). BRCA1 taşıyıcılarında yaşam boyu meme kanseri riski % 57-72 arasında, BRCA2 taşıyıcılarında ise % 45-69 arasında olduğu belirtilmektedir(46). Li-Fraumeni ve Cowden sendromları gibi diğer nadir kalıtsal sendromlara sahip kadınlar, sırasıyla tümör proteini p53 (TP53) ve fosfataz ve tensin homolog tümör baskılayıcı genlerindeki patojenik varyantlarla ilişkilidir (47,48). Diğer genlerdeki patojenik varyantlar da meme ve/veya over kanseri riskinin artmasına neden olmaktadır. Serin/treonin kinaz 11 genindeki patojenik varyantlarla ilişkili nadir bir hastalık olan Peutz-Jeghers sendromu artmış meme kanseri ile ilişkili saptanmıştır(49). Germline kaderin 1 mutasyonları kadınlarda lobüler meme kanseri gelişimiyle ilişkilidir ve kümülatif yaşam boyu riskin yüksek olduğu tahmin edilmektedir(50). PALB2, BRCA2 ile etkileşime giren bir proteini kodlayan meme kanseri duyarlılık genidir. BRCA2-PALB2 etkileşimi, BRCA2'nin DNA hasarına yanıt fonksiyonlarının yanı sıra tümör baskılama aktivitesi için de önemlidir. PALB2 patojenik varyantları taşıyan kadınlarda meme kanseri riski yaş ile artmaktadır(51). Nörofibromatozis tip 1, mutasyona uğramış ataksi-telanjiektazi, kontrol noktası kinaz 2, BRCA1 ile ilişkili RING alanı 1'de patojenik varyantları olan kadınlarda ve RAD51 paralog C veya RAD51 paralog D mutasyonları olan kadınlarda yaşam boyu meme kanseri riski orta düzeydedir(52).

2.2.13 Alkol ve sigara kullanımı

Alkol tüketimi meme kanseri riski ile ilişkilidir. Tüketilen alkol miktarından bağımsız olarak alkolün meme kanseri ile ilişkisi gösterilmiştir. Yüz on epidemiyolojik çalışmanın dahil edildiği metaanalizde kadınlarda meme kanseri ile hafif alkol kullanımı arasında küçük ama anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir(53). Her ne kadar sonuçlar tek tip olmasa da, çalışmalar sigara içenlerde meme kanseri riskinin orta derecede arttığını ileri sürmektedir. Yirmiyedi prospektif gözlemsel çalışmanın dahil edildiği meta-analizinde, sigara içme öyküsü olan kadınlarda meme kanseri riski daha yüksek saptanmıştır. Fakat sigara kullanımı ile risk ilişkisi karmaşıktır. Sigara kullananların yaklaşık %50'si aynı zamanda risk faktörü olarak bilinen alkol de kullanmaktadır. Bununla birlikte, alkol kullanmayan kadınlarda bile sigara içmeye bağlı meme kanseri riski yüksek saptanmıştır. Pasif sigara içimi ve meme kanseri riski ilişkisi net değildir. Pasif içicilikle riskte artışa ilişkin kanıtlar ortaya çıkmaktadır(54). .

2.2.14 Radyasyon maruziyeti

Genç yaşta memeyi içine alan toraks bölgesine radyasyona maruz kalma, meme kanseri riski artışıyla ilişkilidir. En riskli yaşlar 10-14 yaş arası (ergenlik öncesi) gibi görünse de meme kanseri riskinde artış 45 yaş gibi geç bir yaşta radyasyona maruz kalan kadınlarda da görülmektedir. 45 yaşından sonra risk azalmaktadır(55).

2.3 Meme Kanseri Riskini Azaltan Faktörler

2.3.1 Medikal veya cerrahi risk azaltıcı stratejiler

Postmenapozal kadınlarda aromataz inhibitörleri veya premenapozal veya postmenopozal kadınlarda tamoksifen ile kemoprevansiyon meme kanseri riskini azaltabilir. Meme kanseri riski yüksek olan kadınlar için Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kılavuzları meme kanserinin önlenmesi için endokrin tedaviyi (tamoksifen, raloksifen, anastrozol veya eksemestan) önermektedir. Bunlardan herhangi biri makul seçenek olmasına rağmen, yalnızca tamoksifen ve raloksifen Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından

meme kanserine karşı primer korunma için onaylanmıştır. Endokrin tedavi önerisi öncesinde meme kanseri gelişimi için yüksek riskli hastanın da belirlenmesi gerekmektedir(56,57). Kişisel kanser geçmişi olmayan ve BRCA1 ve BRCA2 patojenik varyantı olan kadınlar için profilaktik cerrahi, kansere yakalanma riskini azaltır. Ancak risk azaltıcı cerrahi, kansere yakalanma riskini tamamen ortadan kaldırmaz. Mastektomi sonrasında da risk devam etmektedir. Etkili taramanın mevcut olması koşuluyla, operasyon kararı kişisel tercihe dayanmaktadır(58).

2.3.2 Emzirme

Emzirmenin koruyucu etkisi, çok sayıda vaka-kontrol ve kohort çalışması ve meta-analizinde gösterilmiştir. Bu etkinin büyüklüğü, emzirme süresine ve pariteyi etkileyen faktöre bağlıdır. Kırkyedi epidemiyolojik çalışmanın bireysel verilerinin dahil edildiği analizde emzirme ile riskte azalma olduğu gösterilmiştir. Başka bir meta-analizi, bu ilişkinin hormon reseptörü (HR) negatif meme kanserleri için daha güçlü olduğunu öne sürmektedir. Emzirmenin koruyucu etkisine ilişkin öne sürülen mekanizma, ovulasyon döngülerinin yeniden kurulmasını geciktirebilmesidir(59,60).

2.3.3 Fiziksel aktivite

Gözlemsel çalışmalar fiziksel aktivite ile meme kanseri riskinde azalma olduğunu ileri sürmektedir. Ancak prospektif çalışma ile henüz kanıtlanmamıştır. Epidemiyolojik çalışmaların değerlendirildiği derlemede, fiziksel olarak en aktif kadınlarda meme kanseri riskinin, en az aktif kadınlara kıyasla daha düşük olduğu öne sürülmektedir(61). Yüzotuzdokuz prospektif ve retrospektif çalışmanın dahil edildiği meta-analizinde, fiziksel aktivite ve kilo kaybı değerlendirildi. Sonuçta daha yüksek fiziksel aktivite düzeyleri, daha düşük meme kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir. Bulgular premenapozal ve postmenapozal kadınlarda ve hafif ve yüksek yoğunluklu fiziksel aktivitede benzer bulunmuştur(62).

2.4 Meme Kanseri Tarama

Tarama, meme kanserine yakalanma olasılığı en yüksek olan ve mortaliteyi azaltmada erken dönemde uygulanan tedavinin, daha sonraki dönemde uygulanan tedaviden daha etkili olduğu kişiler için büyük önem taşımaktadır. Meme kanseri görülme sıklığı 40 yaş altında oldukça düşüktür ve daha sonra kadın yaşı ilerledikçe

artmaya başlar. Mamografinin duyarlılığı ve özgüllüğü de yaşa bağlıdır; yaşlı kadınlarda genç kadınlara göre daha yüksektir. Ülkemizde sağlıklı toplumda meme kanseri taraması için, ayda bir kendi kendine meme muayenesi yapması için danışmanlığın verilmesi, yılda bir klinik meme muayenesi ve 40-69 yaş arası kadınlara 2 yılda bir iki yönlü bilateral mammografi çekiminden oluşmaktadır(63).

2.5 Meme Kanseri Patogenezi

Meme kanserinin patogenezi birkaç farklı yolu takip eder. Meme kanserinin başlangıcı, dönüşümü ve ilerlemesine ilişkin, büyük oranda HR durumu ve morfolojisine dayanan çok sayıda doğrusal model tanımlanmıştır. ÖR pozitif modelde flat epitelyal atipi, atipik duktal hiperplazi ve ÖR pozitif duktal karsinoma in situ, invaziv ve metastatik meme karsinomunun zorunlu olmayan öncüleri olarak kabul edilmektedir. ÖR negatif model, ÖR negatif duktal karsinoma in situ ve mikroglandüler adenozisin ÖR negatif kanserlerin öncüleri olduğunu kabul etmektedir(64). Köken hücre düzeyinde, meme karsinogenezini açıklayan sporadik klonal evrim modeli ve kanser kök hücre modeli olmak üzere iki önde gelen model tanımlanmıştır. Moleküler düzeyde, meme kanserinin esas olarak HR'lerle ilişkili iki farklı moleküler yolak boyunca geliştiğini öne süren güçlü kanıtlar vardır. Moleküler veriler aynı zamanda ÖR pozitif ve ÖR negatif meme kanserlerinin temelde farklı hastalıklar olduğunu ve ÖR pozitif kanserlerde histolojik derece ve proliferasyonun genetik anormalliklerin kapsamı, karmaşıklığı ve türü ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. İlk yolak (ÖR pozitif yol), 1q kazanımları, 16q kaybı, 17ql2'nin seyrek amplifikasyonu ve ağırlıklı olarak ÖR pozitif fenotiple ilişkili genlerin yeraldığı ekspresyonu imzası ile karakterize edilir. Bu lezyonlar HR'leri eksprese eder, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü Reseptör Tirozin-Protein Kinaz Erbb-2 (HER2) ekspresyonu ve bazal belirteçlerin ekspresyonu saptanmaz. Nispeten basit diploid veya diploide yakın karyotiplere sahiptir. Genel olarak bu yolak, morfolojik olarak tanımlanmış yüksek dereceli tümörlerin küçük bir bölümüne (yaklaşık %9) ek olarak, ağırlıklı olarak düşük ve orta dereceli fenotipe sahip neoplastik lezyonlardan oluşur. ÖR negatif yolak olarak adlandırılan ikinci yolak, en yaygın olarak 13q kaybı, 11q13 kromozomal bölgesinin kazanımı, 17q12 amplifikasyonu ve hücresel proliferasyon ve hücre döngüsü süreçleriyle ilişkili

genlerin yeraldığı gen ekspresyon imzası ile karakterizedir. Bu yol ağırlıklı olarak morfolojik olarak tanımlanmış orta ve yüksek dereceli tümörlerden oluşur(65). Fosfatidil inozitol 3 kinaz CA mutasyonları yaygın olarak her iki yolakda da meydana gelir. TP53 mutasyonları ÖR-negatif yolakda sık görülür(66). Çalışmalar aynı zamanda düşük dereceli bir tümörün yüksek dereceli bir tümöre ilerlemesinin tercihen luminal fenotip meme kanserlerinde meydana gelebileceğini de ileri sürmektedir. ÖR negatif meme kanserleri hem HER2 pozitif hem de HER2 negatif grupları içerir. Bu gruplarda (hepsi çoğunlukla yüksek dereceli, genetik olarak kararsız ve çoğunlukla anöploid olan) TP53 mutasyonları yaygındır. ÖR negatif, HER2 pozitif grupta 17q12 amplifikasyonunun yanı sıra Fosfatidil inozitol 3 kinaz CA mutasyonları da oldukça sık görülmektedir. ÖR negatif, HER2 negatif meme kanseri biyolojisinin önemli özellikleri arasında yüksek proliferatif aktivite, artan immünolojik infiltrat, bazal benzeri ve mezenkimal fenotip ve homolog rekombinasyon eksikliği yer alır(67).

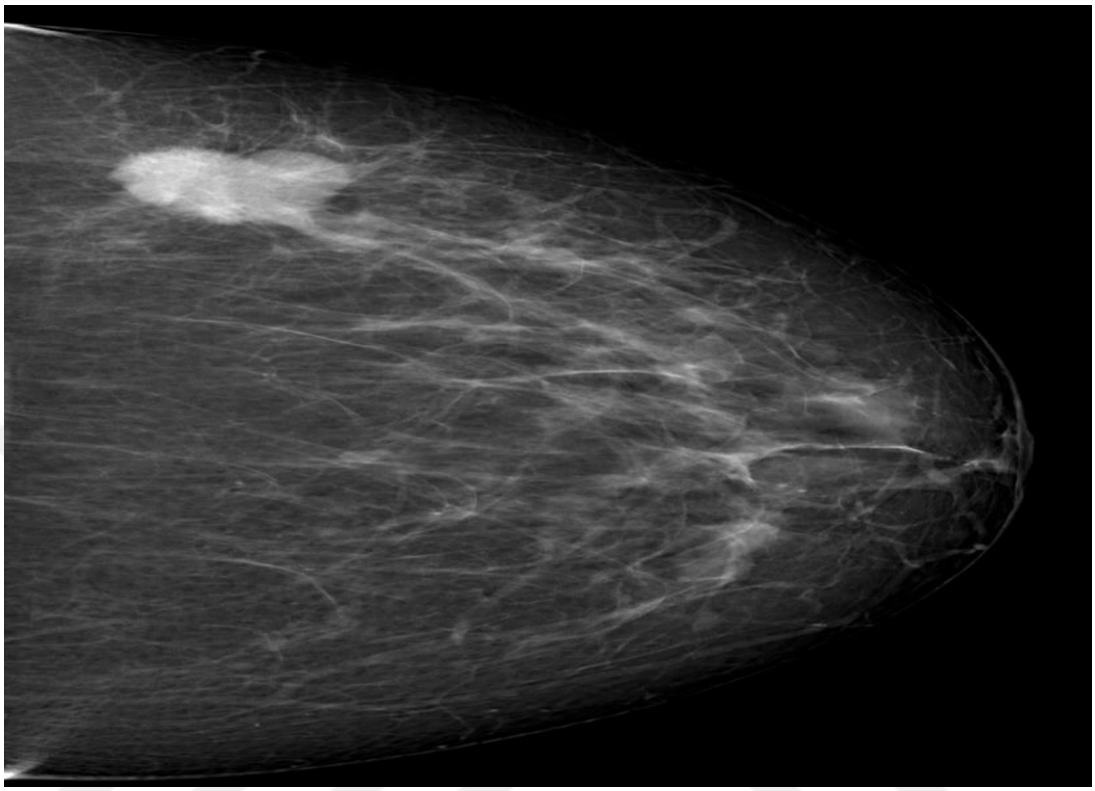
2.6 Meme Kanseri Semptomları Ve Tanı

Meme kanseri tarama programlarının yerleşik olduğu ülkelerde çoğu hasta anormal mamogram nedeniyle hekime başvurmaktadır. Ancak kadınların yaklaşık % 15'ine mamografide tespit edilemeyen meme kitlesi varlığı nedeniyle meme kanseri tanısı konulmakta ve diğer % 30'u da mamogramlar arasındaki sürede meme kitlesi ile başvurmaktadır. Rutin tarama mamografisi yaptırmayan 40 yaşın altındaki genç kadınlar da aksiller kitle ile başvurabilirler(68). Malign bir lezyonun klasik özellikleri arasında sert, hareketsiz, düzensiz sınırlara sahip olması yeralmaktadır. Ancak bu özellikler benign bir tümör ile malign bir tümör arasında güvenilir bir ayrım sağlayamayabilir. Lokorejyonel olarak ileri evredeki hastalığın belirtileri arasında ise aksiller lenfadenopati veya eritem, kalınlaşma veya peau d'orange gibi deri bulguları yer almakta ve bu durum inflamatuar meme kanserini düşündürmektedir. Metastatik meme kanserinin semptomları ise metastaz gelişen organlara göre değişebilmektedir. En yaygın tutulum yerleri kemik, karaciğer ve akciğerlerdir. Bu organlara metastaz gelişimi nedeniyle sırt ağrısı, bacak ağrısı, karın ağrsı, bulantı, kusma, nefes darlığı, öksürük gibi semptomlar meydana gelebilir.

Memede kitle şikayeti ile başvuran hastada, tanı konulabilmesi için anamnez, fizik bakı ve görüntüleme tetkiklerini içeren sistematik bir yaklaşım uygulanması

gerekmektedir. Meme kitlelerini değerlendirmek için en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri mamografi, meme ultrasonografisi ve meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleridir. Genel olarak, şüpheli meme kanseri nedeniyle önerilen görüntüleme seçenekleri arasında tanısal mamografi ve meme ultrasonografisi yer alır. Bunların seçimi hastanın yaşına ve klinik/radyolojik şüphenin derecesine bağlıdır. MRG, pozitron emisyon mamografisi veya sestamibi taraması gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin çok az rolü vardır(69). Meme kanserinin klasik mamografi bulguları arasında yumuşak doku kitlesi veya yoğunluğunun varlığı ve şüpheli mikrokalsifikasyonlar yer alır. En spesifik özelliği spiküle, yüksek yoğunluklu bir kitledir ve bunların yaklaşık % 90'ı invaziv bir kanseri temsil etmektedir(Şekil). Meme ultrasonografisi genellikle benign ve malign lezyonları ayırt etmek için kullanılır(70). MRG genellikle kanser riski taşıyan kadınlar için kullanılsa da tanı için biopsi kullanımı gerekmektedir. Meme kanserlerinin yaklaşık %85'i meme görüntülemesi ile tespit edilebilmektedir. Görüntüleme bulguları ne olursa olsun, klinik olarak şüpheli bir kitleye biyopsi yapılmalıdır, çünkü bu tür lezyonların yaklaşık %10-15'i mamografik olarak görüntülenemeyebilir. Görüntü rehberliği tanısal doğruluğu arttıracağı için belirgin kitlelerin olduğu durumlarda da meme biyopsisi için görüntüleme rehberliği tercih edilmektedir(71). Genellikle mamografi, meme ultrasonografisi veya her ikisini birden içeren bir görüntüleme değerlendirmesi biyopsiden önce yapılır. Görüntüleme, biyopsi yapılması gereken lezyonun/lezyonların seçilmesine ve biyopsi yönteminin ve yaklaşımının planlanmasına yardımcı olur. Görüntüleme yönteminde saptanan anormallikler, Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemine (BI-RADS) göre kanser olasılıklarına göre görüntüleme sonucu olarak sınıflandırılır. Meme görüntülemesinde şüpheli anormallik veya ele gelen şüpheli meme kitlesi olan hastalarda ilk tanı tekniği perkütan biyopsidir. Cerrahi biyopsi genellikle yalnızca perkütanöz palpasyon kılavuzluğunda veya görüntü kılavuzluğunda biyopsinin mümkün olmadığı durumlarda kullanılmalıdır(72). Minimal invaziv olması ve amaçlanan hedefi yeterli şekilde örneklemek için yeterli doku elde etme ihtimalinin yüksek olması nedeniyle ilk biyopsi prosedürü olarak çekirdek iğne biyopsisi tercih edilir. İnce iğne aspirasyon sitolojisi ve çekirdek iğne biopsisinin karşılaştırıldığı meta-analizde, ultrasonografi veya stereotaktik rehberlik

altında yapılan çekirdek iğne biyopsisinin, % 87 duyarlılık ve yüzde 98 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir(73).



Şekil-1: Memede kitlesel opasite mamografi görüntüsü

2.7. İnvaziv Meme Karsinomu Histopatolojisi

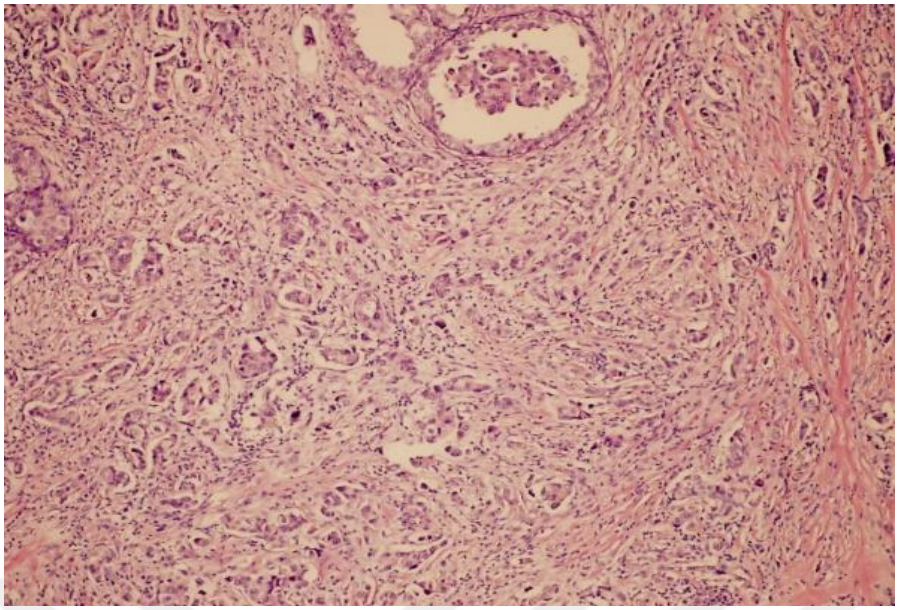
İnvaziv meme karsinomu (İMK), memenin glandüler elementlerinden köken alan, geniş ve heterojen bir malign epitelyal neoplazm grubunu ifade etmektedir. İMK morfolojik olarak tanımlanmış alt tiplere ayrılması yanı sıra ÖR ve HER2 durumuna göre tedavi amacıyla, biyobelirteç tanımlı; ÖR pozitif/HER2-negatif, ÖR pozitif/HER2-pozitif, ÖR negatif/HER2-pozitif, ÖR negatif/HER2-negatif alt tipler şeklinde de gruplandırılmaktadır. Örtüşen morfolojik özelliklerine rağmen, biyobelirteç tanımlı bu alt tipler, genomik ve transkriptomik profillerindeki farklılıkların yanı sıra, farklı sonuçlar ve tedaviye yanıtlar göstermektedir. Geniş bir histolojik görünüm spektrumuna sahip olan İMK'da biyolojiyi daha da karakterize etmek için dört histolojik özellik açıklanmıştır: Bunlar; histolojik alt tip, Nottingham derecesi, lenfovasküler invazyon durumu ve ilişkili insitu komponent'tir. Tümörün %90'ından fazlasında özel bir histolojik patern gösteren meme karsinomları, lobüler, müsinöz ve tübüler karsinomlar gibi pür özel bir tümör tipi olarak tanımlanır. Bu tür

spesifik özelliklere sahip olmayan tümörler, mikst paternli olanlar da dahil olmak üzere, vakaların çoğunluğunu oluşturan, İMK nonspesifik tip, özel tip olmayan (NST) olarak tanımlanır(74). Memenin epitelyal tümörleri Dünya Sağlık Örgütüne göre histolojik olarak sınıflandırılmaktadır.

2.7.1 Histolojik tipler

2.7.1.1 İnvaziv meme karsinomu, özel tip olmayan

İnvaziv duktal karsinom olarak da adlandırılan özel tip olmayan İMK, morfolojik olarak özel histolojik tiplerden herhangi biri olarak sınıflandırılamayan geniş ve heterojen bir İMK grubunu ifade eder. İMK-NST'de bazı özel morfolojik paternler de dahil olmak üzere geniş bir histolojik patern spektrumu görülür, ancak bunlar klinik olarak farklı alt tipler olarak kabul edilmez. Arşitektürel olarak, tümör hücreleri kordonlar, kümeler ve trabeküller halinde düzenlenebilir ve bazı tümörler, baskın olarak solid veya sinsityal infiltrasyon paterni ile karakterizedir. Vakaların bir kısmında, tümör hücre gruplarında glandüler diferansiasyon, merkezi lümenli tübüler yapılar olarak belirgin olabilir(Şekil-2). Nekrozun yanı sıra geniş bir yelpazede mitotik ve apoptotik aktivite görülebilir. Vakaların %80 kadarında ilişkili duktal karsinom in situ odakları mevcuttur. İMK-NST'lerin yaklaşık %20-30'u lenfovasküler invazyon veya perinöral invazyon gösterir. Lenfovasküler emboliler tipik olarak lenfatik boşluklarda ve nadiren vasküler boşluklarda görülür. Vasküler tümör embolileri tümörün genelinde görülebilir, ancak meme kanserinde rutin olarak yalnızca ekstratümöral lenfovasküler invazyon değerlendirilir. Onkositik, lipidden zengin, glikojenden zengin, şeffaf hücreli ve sebasöz karsinomlar, özel tümör alt tipleri olarak tanımlanmaları için yeterli klinik kanıt bulunmayan nadir tümörlerdir ve bunların spesifik paterni, İMK-NST'de görülen diferansiasyon spektrumunun bir parçası olarak kabul edilir. Benzer şekilde medüller paternli karsinom, nöroendokrin diferansiasyon gösteren invaziv karsinom, pleomorfik ve koryokarsinomatöz paternli karsinomlar ve melanositik özelliklere sahip tümörler şu anda İMK-NST'nin özel morfolojik paternleri olarak kabul edilmektedir(74).



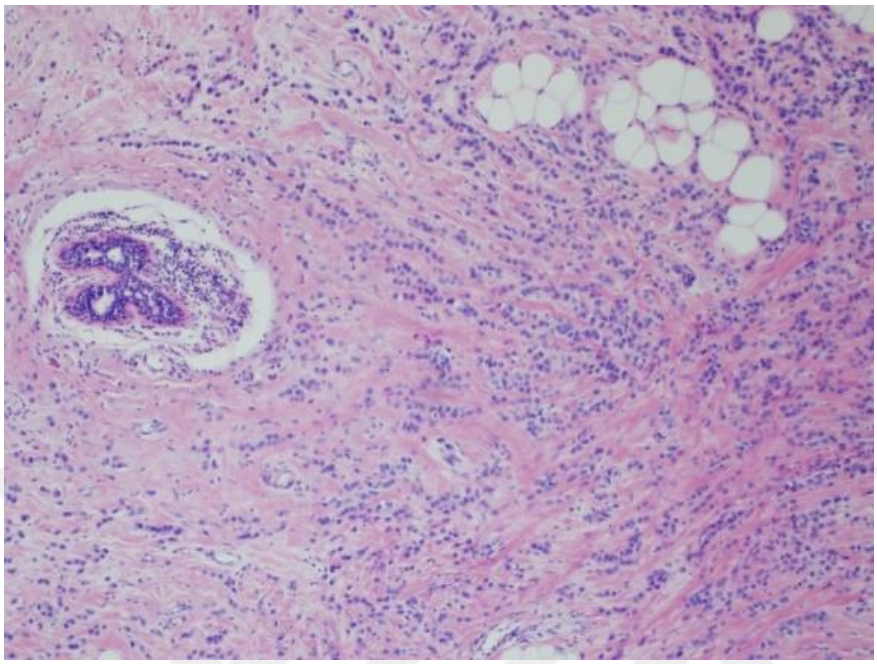
Şekil – 2: İnvaziv meme karsinomu, NST mikroskopik görüntüsü

NST: Özel tip olmayan

2.7.1.2 İnvaziv lobüler karsinom

İnvaziv lobüler karsinom (İLK), çoğunlukla tek tek dağılmış veya tek hücre dizisi şeklinde düzenlenmiş diskoheziv hücrelerden oluşan invaziv bir meme karsinomudur(Şekil-3). İLK, tüm İMK'larının %5-15'ini oluşturur(75). İLK memenin herhangi bir bölümünü etkileyebilir, ancak bir çalışmada merkezi yerleşimli tümörlerin bu vakalarda özel tip olmayan İMK'ya göre biraz daha yaygın olduğu bulunmuştur(76). Bazı çalışmalarda yüksek oranda multisentrik tümörler rapor edilmiştir, ancak bu durum klinik veya radyolojik analize dayanan diğer serilerde bulunamamıştır(77,78). Karşı taraf tümörlerinin, özellikle de senkron tümörlerin görülme sıklığı %5-19 olarak rapor edilmiştir; bu, İMK-NST'den daha yüksektir(79). Klasik İLK'ların büyük çoğunluğu ÖR ve progesteron reseptürünü (PR) eksprese eder ve HER2 gen amplifikasyonu/aşırı ekspresyonundan yoksundur. Gen ekspresyonu profiline göre %85 kadarı luminal A alt tipi olarak sınıflandırılır(80,81). Klasik İLK'un sitolojik veya büyüme paternini paylaşan, ancak hepsinde hücreler arasındaki kohezyondan yoksun bir dizi İLK paterni tanımlanmıştır. Solid patern, lobüler morfolojili, tipik olarak nonkoheziv küçük hücrelerle karakterizedir, ancak bu hücreler tabakalar halinde büyür ve klasik tipe göre daha yüksek mitoz sıklığına sahiptir(82). Alveolar paterndeki hücreler esas olarak en az 20 hücreden oluşan agregatlar halinde düzenlenir(83). Pleomorfik lobüler karsinom (PLK), lobüler karsinomun ayırt edici

büyüme paternini korur ancak daha yüksek derecede pleomorfizm sergiler ve klasik İLK'dan daha yüksek mitotik sayıya sahiptir(84,85).



Şekil – 3: İnvaziv lobüler karsinom mikroskopik görüntüsü

2.7.1.3 Tubuler karsinom

Tübüler karsinom (TK), tek bir neoplastik hücre tabakasıyla döşeli açık lümenli, iyi biçimli tübüllerden oluşan düşük dereceli invaziv bir karsinomdur. TK, İMK'ların yaklaşık %1,6'sını oluşturur(86). Menopoz sonrası kadınlarda görülen bir hastalıktır (%67). TK'lar tanım gereği derece 1 karsinomlardır; Nottingham derecelendirmesi aksini gösteriyorsa TK tanısı dışlanır. Önemli sitolojik atipi, çok tabakalılık veya yüksek mitotik aktivite TK tanısını dışlar. TK yaygın ve güçlü bir şekilde ÖR pozitiftir ve genellikle PR pozitiftir. TK, ERBB2 (HER2) negatiftir(87).

2.7.1.4 Kribriform karsinom

İnvaziv kribriform karsinom (İKK), iyi tanımlanmış kribriform boşluklara sahip tümör hücresi adalarından oluşan düşük dereceli invaziv bir karsinomdur. Pür İKK nadirdir ve tüm İMK'ların yaklaşık %0,4'ünü oluşturur(88). Mitotik aktivite seyrektir ve önemli bir nükleer atipi yoktur. Sıkı derecelendirme kriterleri uygulanırsa, İKK'ler Nottingham derece 1 tümörler olmalıdır (tübül oluşumu için kribriform paterne 1 puan verilir) Miyoepitelyal belirteçler için immünohistokimya, İKK'yi kribriform DKIS'den ayırmak için kullanılabilir. İKK'ler genellikle ÖR pozitif (%95-100) ve PR pozitif (%69-89) olup HER2 negatiftir (%94)(88).

2.7.1.5 Müsinöz karsinom

Memenin müsinöz karsinomu (MK), ekstrasellüler müsin havuzları içinde, epitelyal tümör hücre kümeleri ile karakterize invaziv bir meme karsinomudur. MK, tüm meme karsinomlarının yaklaşık %2'sini oluşturur (89). Nükleer derece düşük veya orta düzeydedir. Yüksek nükleer dereceli tümörler tanımlanmıştır ancak bunlar müsin üretimi olan İMK-NST olarak sınıflandırılır. Bazen pür MC'ler, invaziv mikropapiller karsinomu anımsatan, müsin havuzlarında asılı morula benzeri kümelerden oluşan mikropapiller patrende odaklara sahip olabilir. Genellikle konvansiyonel MK'lara göre daha fazla nükleer atipi sergilerler. Konvansiyonel pür MK ile karşılaştırıldığında, mikropapiller paternli MK daha genç yaşta ortaya çıkma eğilimindedir ve daha sık lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı gösterir(90). MK genellikle ÖR ve PR için pozitiftir ve vakaların %80'inde androjen reseptörü için pozitiftir. HER2 aşırı ekspresyonu ve/veya amplifikasyonu MK'da nadirdir ancak mikropapiller paternli MK'ların%10'undan fazlasında bulunur(91,92).

2.7.1.6 Müsinöz kistadenokarsinom

Memenin müsinöz kistadenokarsinomu, pankreatobiliyer veya over müsinöz kistadenokarsinomuna benzeyen, bol miktarda intrasitoplazmik müsin içeren uzun kolumnar hücrelerle kaplı kistik yapılarla karakterize invaziv bir meme karsinomudur. İngilizce literatürde son derece nadir bu alt tipte 30'dan az vaka bildirilmiştir(74). Müsinöz kistadenokarsinomların çoğu ÖR, PR ve HER2 açısından negatiftir. Nadir HER2 pozitif vakalar rapor edilmiştir (93,94).

2.7.1.7 İnvaziv mikropapiller karsinom

Pür invaziv mikropapiller karsinomlar nadirdir ve tüm İMK'ların %0,9-2'sini oluşturur(95). Karsinomların çoğu ÖR pozitif ve PR pozitiftir ancak bazı çalışmalar vakaların %15-20'sinde üçlü negatif fenotip bildirmektedir(96). HER2 aşırı ekspresyonu ve amplifikasyonu, değişken oranda vakada rapor edilmektedir(97).

2.7.1.8 Apokrin diferansiasyon gösteren karsinom

Apokrin karsinom, tüm meme karsinomlarının yaklaşık %1'ini oluşturan nadir bir alt tiptir. Apokrin diferansiasyon gösteren karsinomların çoğu ya derece 2 ya da 3'tür. Ayrıca ÖR negatif, PR negatif ve Androjen Reseptörü pozitif olan karakteristik bir steroid reseptör profiline de sahiptirler(98).

2.7.1.9 Metaplastik karsinom

Metaplastik karsinomların tüm İMK'larının %0,2-1'ini oluşturduğu bildirilmiştir(99). Metaplastik karsinomlar, sıklıkla örtüşmeler olmasına rağmen, farklı sonuçlara sahip histopatolojik olarak farklı paternlerden oluşan bir grup oluşturur. Metaplastik karsinomların heterojenliği göz önüne alındığında, Dünya Sağlık Örgütü Tümör Sınıflandırması Yayın Kurulu, metaplastik elemanların tipine dayalı tanımlayıcı bir sınıflandırma sistemi sürdürmüştür. Metaplastik karsinomlar monofazik (tek metaplastik bileşenli) veya bifazik (iki veya daha fazla bileşenli) olabilir. İki bileşenin her ikisi de mezenkimal/matriks üreten komponente sahip skuamöz ve/veya iğsi hücreler gibi metaplastik histolojiye sahip olabilir veya bir metaplastik bileşen ve bir adenokarsinom bileşeni (en sık olarak İMK-NST) olabilir. Birden fazla bileşen tanımlanırsa, her bir bileşenin ve bunun tümör içindeki yaklaşık yüzdesinin not edilmesi önerilir. Histolojik patern temelinde, metaplastik karsinomlar ayrıca yalnızca epitelyal karsinomlar; (düşük dereceli adenoskuamöz karsinom, yüksek dereceli adenoskuamöz karsinom veya pür skuamöz hücreli karsinom), pür sarkomatoid (iğsi hücreli veya matriks üreten) karsinomlar ve bifazik epitelyal ve sarkomatoid karsinomlar olarak da sınıflandırılabilir(74).

2.7.1.10 Nadir ve tükürük bezi tipi tümörler:

Normal meme ve tükürük bezleri her ikisi de tübüloasiner bezler içermesi nedeniyle benzer bir yapıya ve benzer bir hücresel bileşime (her ikisi de miyoepitelyal hücrelerle çevrelenmiş luminal epitelyal hücrelerden oluşur) sahiptir. Ayrıca meme, tükürük bezlerinde görülen seröz asiner hücrelere benzer şekilde saf asiner diferansiasyon gösteren lobüller içerebilir(100). Her iki bezin luminal epitel hücreleri, düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinleri, ÖR, PR ve AR'yi eksprese eden benzer bir immün profile sahiptir. Yapıdaki bu benzerlikler benzer neoplastik lezyonların gelişmesine neden olur(74).

2.7.1.11 Nöroendokrin neoplazmlar

Nöroendokrin tümör, nörosekretuar granüllerin varlığı ve nöroendokrin belirteçler için yaygın, uniform bir immünoreaktivite ile desteklenen, düşük/orta dereceli nöroendokrin morfoloji ile karakterize invaziv bir tümördür. Nöroendokrin tümörler meme karsinomlarının <%1'ini temsil eder(101). Nottingham derecelendirme sistemine göre nöroendokrin tümörlerin çoğunluğunun G1 veya G2 olması

gerekmektedir. İn situ duktal karsinom varlığı, ÖR ekspresyonu, aksiller lenf nodu metastazı ve meme dışı primer nöroendokrin neoplazm öyküsünün olmaması, primer meme nöroendokrin tümör tanısını destekler(74). Nöroendokrin karsinom, nöroendokrin belirteçler ile yaygın, üniform bir immünoreaktivite gösteren, nörosekretuar granüllerin varlığı yüksek dereceli nöroendokrin morfolojisi (küçük hücreli veya büyük hücreli) ile karakterize invaziv bir karsinomdur. Memenin primer nöroendokrin karsinomları oldukça nadirdir. Küçük hücreli nöroendokrin karsinomlar tüm meme kanserlerinin yaklaşık %0,1'ini oluşturur Büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar oldukça nadirdir(74).

2.7.2 Histolojik dereceleme

İnvaziv meme karsinomu tubül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısından oluşan üç özellik değerlendirilerek histolojik olarak derecelendirilmektedir. Her faktörün bağımsız olarak değerlendirilmesini sağlamak için 1'den 3'e kadar sayısal bir puanlama sistemi kullanılır. Histolojik derece, skor 3 ile 5 arasında ise derece 1, skor6 veya 7 ise derece2 ve skor8 veya 9 ise derece3 olarak raporlanmaktadır(102,103). Tubüller ve glandüler/asini oluşumu tüm tümör boyunca küçük büyütmede değerlendirilerek, %75 ve %10'luk cut off değerleri kullanılarak tubul formasyonu skoru belirlenir. Nükleer pleomorfizm, komşu meme dokusundaki normal epitel hücrelerinin nükleer boyutu ve şeklinin düzenliliği ile karşılaştırıldığında en yüksek pleomorfizm derecesini gösteren alanda değerlendirilir. Nükleer hatların düzensizliği ile nükleollerin sayısı ve boyutu, pleomorfizm için puanlamada yararlı ek özelliklerdir. Skor 1'de nukleusların boyutu, benign epitel hücrelerinin nukleuslarına çok benzer (<1,5 kat) ve minimal pleomorfizm, eşit bir kromatin paterni ve görünür olmayan veya çok göze çarpmayan nükleoller gösterirler. Skor 2' de nukleuslar daha büyüktür (benign epitelyal hücre çekirdeğinin 1.5-2 katı boyutunda), hafif-orta derecede pleomorfizm ve görünür ancak küçük ve göze çarpmayan nükleoller vardır. Skor 3'de nukleuslar daha da büyüktür (benign epitelyal hücre nukleuslarının boyutunun >2 katı), veziküler kromatinlidir; boyut ve şekil bakımından önemli ölçüde farklılık gösterirler ve sıklıkla belirgin nükleoller vardır. Nükleer skorlama için tercih edilen büyütme 40x objektiftir. Mitoz sayısının doğru değerlendirilmesi için optimal doku fiksasyonu ve kesitlerin iyi hazırlanması gerekmektedir. Yalnızca belirli mitotik figürler sayılmalıdır, hiperkromatik ve

piknotik çekirdekler göz ardı edilmelidir. Mitotik sayımlar sabit bir alan standardizasyonu gerektirir çünkü alanlar mikroskoplar arasında değişiklik gösterir. 10 büyük büyütme alanı başına toplam mitoz sayısı kaydedilir. Puanlama için cut off değeri, alanın boyutuna bağlıdır ve kullanılan mikroskopun alanına göre değerlendirilmelidir (40x objektif). Puanlama, mitotik figürlerin en yüksek sıklığını sergileyen alanda (sıcak nokta metodu), tipik olarak tümörün periferal kenarında gerçekleştirilir. Heterojenlik varsa mitoz sıklığının daha yüksek olduğu bölgeler seçilmelidir. Sıcak nokta seçildikten ve ilk alan dikkate alındıktan sonra, sonraki alan seçimi seçilen alan boyunca rastgele olarak yapılır.

Üç ayrı özellik için belirlenen değerler bir araya getirilerek 3-9 arası bir skor elde edilir ve bu skora göre; 3-5 puan=Derece 1 (iyi diferansiye), 6-7 puan = Derece 2 (orta derecede diferansiye), 8-9 puan = Derece 3 (kötü diferansiye) şeklinde derecelendirilir(74).

2.7.3 İmmunohistokimya

2.7.3.1 Hormon reseptörleri

Meme kanserinde nükleer ÖR ekspresyonu, endokrin tedavisinden klinik faydayı öngörmedeki faydası ve ÖR pozitif ve ÖR negatif kanserler için çeşitli klinik tedavi algoritmalarında kullanılması nedeniyle İMK'da değerlendirilmelidir(74). PR ekspresyonu, ÖR ekspresyonundan daha fazla değişme eğilimindedir Meme kanserinde ÖR ve PR'nin immünohistokimyasal testlerine yönelik 2010 ASCO / Amerikan Patologlar Koleji (CAP) kılavuz önerileri, meme kanserinde ÖR ve PR'nin immünohistokimyasal testleri için, endokrin tedavisinden potansiyel fayda sağladığına dair kanıtlar nedeniyle, hücrelerin %1 kadar azında zayıf ÖR boyama yoğunluğuna sahip meme kanserlerinin pozitif kabul edilmesi gerektiğini belirtmektedir. Bu kılavuzlarda yapılan 2019 güncellemesinde bu eşik değer korunmuştur(104). Ancak %1-10 ÖR pozitifliği olan invaziv kanserlerin ek yorumlama ve raporlama önerileriyle birlikte "ÖR düşük pozitif" olarak rapor edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu grupta endokrin tedavilerin faydasına ilişkin daha sınırlı veriler vardır, ancak bunlar endokrin tedavilerden olası faydayı öne sürerek hastaların bu tedaviye uygun olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu grubun heterojen olduğu ve ÖR düşük pozitif kanserlerin biyolojik davranışının ÖR negatif kanserlerinkine daha benzer olabileceği belirtilmektedir. HR ekspresyonunda bölgesel farklılıklar olabilir ve rapor edilen

yüzde, test edilen invaziv kanserin sadece en yüksek ekspresyonun olduğu alanı değil tüm örneğindeki pozitif hücrelerin yüzdesini yansıtmalıdır. Yoğunluk değişken olduğunda aralık veya ortalama yoğunluk olarak raporlanabilir. Küçük büyütmede tarama, HR ekspresyonunun fokal veya zayıf seviyelerinin saptanması için genellikle yetersizdir; bu nedenle, küçük büyütmede negatif görünen durumlarda, zayıf HR pozitifliğini dışlamak için lamın daha büyük büyütmede taranması uygundur(74).

2.7.3.2 HER2

HER2, normal hücre proliferasyonunu, gelişimini ve sağkalımını düzenleyen, EGFR (HER1), ERBB3 (HER3) ve ERBB4 (HER4) de dahil olmak üzere büyüme faktörü reseptörleri ailesinin bir üyesidir. HER2 normal meme epitelinde hücre yüzeyinde düşük seviyelerde bulunur. İnvaziv meme karsinomlarının %10-20'sinde HER2 gen amplifikasyonu mevcuttur, bu da HER2 proteininin hücre yüzeyinde aşırı ekspresyonuna neden olur. Bu proteinin aşırı ekspresyonu, kanser çoğalması, hücre hareketliliği ve anjiyogenezdeki artışlara bağlı olarak daha agresif kanser biyolojisinin desteklenmesine neden olabilir. Herhangi bir yeni İMK-NST'de HER2 testi gereklidir, çünkü pozitif vakalar kemoterapiye ek olarak HER2 hedefli tedavilerle tedavi edilebilir ve hayatta kalma oranında önemli artışlar sağlanabilir. HER2 proteininin aşırı ekspresyonu immünohistokimya kullanılarak değerlendirilebilir veya ERBB2 amplifikasyonu insitu hibridizasyonla tanımlanabilir. Ayrıntılı test ve yorumlama önerileri, örneğin ASCO/CAP tarafından yayınlananlar gibi ülkeye özgü yönergelerde mevcuttur. İmmünohistokimyanın daha düşük maliyetle kolaylıkla bulunabilmesi nedeniyle birçok laboratuvar ilk test olarak immünohistokimyayı kullanır(105). Şüpheli bir sonuç varsa (2+ boyanma), vaka otomatik olarak in situ hibridizasyona yönlendirilir. ASCO/CAP HER2 test kılavuzlarının 2018 güncellemesi, in situ hibridizasyon kategorilerinin (grup 2, 3 ve 4 olarak adlandırılan) yorumlanmasına ve test edilmesine rehberlik etmek için immünohistokimyanın kullanılmasına daha fazla önem verilmesini önermektedir. ASCO/CAP yönergeleri, HER2 immünohistokimyası 1+ veya 2+ ancak ERBB2 amplifiye olmayan vakaları yorumda ASCO/CAP yönergeleri belirtilerek HER2 negatif olarak raporlanmasını önermektedir(106). Boyanma yoğunluğunun değerlendirilmesi aynı zamanda HER2 immünohistokimya durumunun uygun şekilde belirlenmesi açısından da kritik öneme sahiptir; boyanma yoğunluğunun aşırı yorumlanması, HER2 immünohistokimyası (pozitif) ile in situ

hibridizasyon (negatif) arasındaki uyumsuzluğun en yaygın nedenlerinden biridir(107).

2.8 Meme Kanseri Moleküler Sınıflama

Meme kanserinin moleküler sınıflaması histolojik tipten bağımsız olarak haberci ribonükleik asit (mRNA) gen ekspresyon düzeylerine bağlı farklı moleküler alttiplere ayrılarak yapılmaktadır. 2000 yılında Perou ve arkadaşları , 38 meme kanseri örneğinde mikrodizi gen ekspresyonu verilerinden luminal, HER2 zengin, bazal benzeri ve normal meme benzeri olmak üzere 4 moleküler intrensek alt tip tanımlamıştır(108). Daha sonra yapılan çalışmalar luminal grubunun luminal A ve luminal B olmak üzere iki alt gruba ayrılmasına olanak sağlamıştır(109,110). Normal meme benzeri alt tip, çalışma yapılan örneklerin normal meme bezleri tarafından kontaminasyonunu temsil ettiği düşünüldüğü için daha sonra sınıflamadan çıkarılmıştır. Kanser Genomu Atlası Projesinde, 300'den fazla primer meme tümörünün ayrıntılı bir şekilde profili çıkarılmış (DNA, RNA ve protein seviyelerinde) ve biyolojik homojen tümör grupları halinde birleştirilmiştir. Bu analiz sonucunda yalnızca mRNA gen ekspresyon seviyelerine dayalı olarak dört ana meme kanseri moleküler intrensek alt tipi ayrımı luminal A, luminal B, HER2 zengin, bazal benzeri olarak doğrulanmıştır(66). Ek olarak, 2007 yılında insan ve fare meme tümörlerinin entegre analizinde 5. moleküler alt tip olan klaudin-düşük meme kanseri keşfedilmiştir(111). 2009 yılında Parker ve arkadaşları tarafından meme kanserini %93 doğrulukla intrensek moleküler alt tiplere güvenilir bir şekilde sınıflandırabilen, PAM50 olarak bilinen 50 genlik bir imza geliştirilmiştir. PAM50 günümüzde Prosigna® testi olarak dünya genelinde klinik olarak uygulanmaktadır(112).

2.8.1 Luminal meme kanseri

Luminal meme kanserleri, batı popülasyonlarındaki tüm meme kanseri olgularının yaklaşık %70'ini oluşturan ÖR pozitif tümörlerdir. ÖR pozitif meme kanserlerinin çoğunluğunu oluştururlar ve ÖR, PR ve ÖR aktivasyonuyla ilişkili diğer genlerin ekspresyonu ile karakterize edilirler. En yaygın olarak Luminal benzeri kanserler, özel bir alt tipe sahip olmayan invaziv meme kanseri olarak ortaya çıkar, ancak nadiren invaziv lobüler, tübüler, invaziv kribriform, müsinöz ve invaziv

mikropapiller karsinomlara farklılaşabilirler(113). İki ana biyolojik süreç; proliferasyonla ilişkili yolaklar ve luminal düzenleyici yolaklar, luminal benzeri tümörleri farklı klinik davranışa sahip Luminal A ve B alt tiplerine ayırır.

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 40'ını oluşturan Luminal A tümörleri, genellikle ÖR ile ilişkili genlerin yüksek ekspresyonuna, HER2 gen kümesinin düşük ekspresyonuna ve proliferasyonla ilişkili genlerin düşük ekspresyonuna sahiptir(114). Luminal A tümörleri ÖR ve/veya PR varlığı ve HER2'nin negatifliği ile karakterizedir. Bu alt tipte ÖR transkripsiyon faktörleri, meme duktuslarını kaplayan luminal epitel ekspresyonu için karakteristik olan genleri aktive eder. Aynı zamanda hücre çoğalmasıyla ilgili genlerin düşük düzeyde ekspresyonunu da sağlamaktadır. Klinik olarak düşük derecelidirler, yavaş büyürler ve en iyi prognoza sahip olma eğilimindedirler(115,116).

Luminal B tümörler, ÖR ile ilişkili genlerin daha düşük ekspresyonuna, HER2 gen kümesinin değişken ekspresyonuna ve proliferasyon ile ilişki gen kümesinin daha yüksek ekspresyonuna sahiptir. Luminal B tümörleri alt tip A'dan farklı olarak daha yüksek dereceli ve daha kötü prognoza sahiptir. ÖR pozitiftirler ve PR negatif ve/veya HER2 pozitif olabilirler. Bu alt tip, PR ve FOXA1 gibi lümen epiteli için tipik olan genlerin veya proteinlerin daha düşük ekspresyonuna sahiptir, ancak ÖR için bu geçerli değildir. ÖR, hem A hem de B alt tiplerinde benzer şekilde eksprese edilir ve luminal hastalığı luminal olmayan hastalıktan ayırmak için kullanılır(117,118).

2.8.2 HER2 zengin meme kanseri

HER2 zengin grup meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturur. ÖR ve PR negatifliği ile HER2'nin yüksek ekspresyonu ile karakterize edilir. Proliferasyon ile ilişkili gen kümeleri yüksek oranda eksprese edilir. Bu alt tip, luminal ve bazal gen ve protein kümelerinden daha çok proliferasyonla ilişkili genleri ve proteinleri (örn., ERBB2/HER2 ve GRB7) eksprese eder(118). HER2 zengin kanserler lüminal kanserlerden daha hızlı büyür ve HER2 hedefli tedavilerin kullanıma sunulmasından önce alt tipler arasında en kötü prognoza sahip tümörlerdi. HER2 zengin alt tip, klinik olarak HER2 pozitif meme kanseri ile eşanlamlı değildir çünkü birçok ÖR pozitif/HER2 pozitif tümör, luminal B grubu için uygundur. Ayrıca, HER2 zengin

tümörlerin yaklaşık %30'u, immünohistokimyasal olarak ve/veya floresans in situ hibridizasyon (FISH) yöntemlerine dayalı olarak klinik olarak HER2-negatif olarak sınıflandırılmaktadır(119).

2.8.3 Bazal benzeri meme kanseri

Bazal benzeri meme kanseri, bazal sitokeratinler de dahil olmak üzere normal meme bazal/miyoepitelyal hücrelerindeki genlerin ekspresyonuyla ilişkilidir. Ayrıca proliferasyonla ilişkili genlerin aşırı ekspresyonunu gösterirler. Ancak ÖR, PR ve HER2 ile ilişkili gen ekspresyonu bulunmamaktadır. Meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturmaktadır. Histolojik olarak bazal benzeri meme kanserleri genellikle yüksek derecelidir, yüksek proliferasyon indeksine sahiptir ve üçlü negatif fenotip gösterir. Bazal benzeri meme kanseri hastalarının prognozu kötüdür ve tanıdan sonraki 5 yıl içinde nüksler meydana gelebilir. Bazal benzeri ve üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK) terimleri birbirinin yerine kullanılmaktadır. Ancak üçlü negatif meme kanserlerinin tamamı bazal tipte değildir. Gen ekspresyonu profilinde üçlü negatif meme kanserleri bazal benzeri (BL1 ve BL2), mezenkimal, mezenkimal kök benzeri, immünomodülatör ve luminal androjen reseptörü olarak altı alt tipe ayrılabilir. Bununla birlikte, alt tiplendirmenin klinik önemi hala belirsizdir ve bunun üçlü negatif meme kanseri tedavi kararları üzerindeki etkisini açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır(108, 120,121).

2.8.4 Klaudin düşük meme kanseri

Klaudin-düşük meme kanserleri, çoğunlukla ÖR negatif, PR negatif ve HER2-negatif olan kötü prognozlu tümörlerdir. Klaudin düşük tümörleri tüm invaziv meme kanserlerinin %7-14'ünü oluşturmaktadır(122). Claudin düşük tümörler ve diğer kötü prognozlu alt tipler (Luminal B, HER2 ile zenginleştirilmiş ve Bazal benzeri) arasında genel sağkalımlar (GSK) açısından herhangibir fark saptanmamıştır. Klaudin düşük alt tipi, claudin 3, 4 ve 7, okludin ve E-kadherin gibi hücre-hücre adhezyonunda rol oynayan genlerin düşük ekspresyonu ile karakterizedir. Ayrıca bu tümörler, epitelyal-mezenkimal geçiş genlerinin yüksek düzeyde ekspresyonuna sahiptir. Kök hücre benzeri gen ekspresyon paternine sahiptir. Ayrıca klaudin düşük tümörlerinde belirgin immün ve stromal hücre infiltrasyonu gözlenmektedir(123.124). Daha az farklılaşmış

durumları ve epitelyal mezenkimal geçiş ile ilişkili transkripsiyon faktörü ZEB1'in önleyici etkisi nedeniyle klaudin düşük tümörler genellikle genomik olarak stabildir(125).

Maliyet ve teknik karmaşıklıklar, gen ekspresyonu profillemesinin günlük pratikte klinik uygulanmasını sınırlandırmaktadır. İmmunhistokimya bazlı vekil moleküler sınıflandırma önerilmektedir. ÖR, PR, HER2 ve Ki-67'nin İHK analizi farklı alt tiplerin tanımlanması için kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre luminal A benzeri alttipte ÖR pozitif, PR %20'den yüksek, Ki67 değeri düşük saptanmaktadır. Luminal B benzeri alttipte ÖR pozitif PR %20'den düşük, Ki67 değeri yüksek oranda saptanmaktadır. HER2 pozitif grupta ÖR ve PR negatif HER2 pozitif saptanmaktadır. Bazal benzeri altgrupta ÖR, PR ve HER2 negatif saptanmaktadır. Sınıflandırma, bireysel hasta tedavisinin planlanmasında St Gallen Konsensus Konferansı tarafından onaylanmıştır. Her ne kadar İHK sınıflandırma gen ekspresyonu profilleme sınıflandırmasıyla büyük ölçüde örtüşse de bazı farklılıklar mevcuttur. Üçlü negatif meme kanserinin yaklaşık %70'i intrinsek bazal benzeri alt tipine, HER2 pozitif tümörlerin %65'i intrensek HER2'yi aşırı eksprese eden alt tipe aittir. Ki67 için ise eşik değeri hala tartışma konusudur(126).

2.9 Evreleme

Meme kanseri, Amerikan Ortak Kanser Birliği (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği'nin Tümör, Nod ve Metastaz (TNM) sınıflandırma sistemi kullanılarak evrelenir. TNM evreleme sisteminin 1 Ocak 2018 tarihinden itibaren geçerli olan sekizinci baskısı, anatomik evre gruplarının yanı sıra biyobelirteç testini de içeren prognostik evre gruplarını içermektedir(127). TNM evreleme sistemine göre operasyon öncesi yapılan evreleme klinik evreleme olarak isim verilmektedir. cTNM olarak adlandırılır. Operasyondan sonra yapılan evrelemeye patolojik evre denilir. pTNM olarak adlandırılır. Neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda son patolojik evre y harfi ile gösterilir. ypTNM olarak adlandırılır. cTNM herhangi bir tedavi uygulanmadan tanı alan bütün hastalara yapılması gerekmektedir. Prognostik evreleme T, N veM durumuna ek olarak tümör derecesi, ÖR, PR, HER2 durumu değerlendirilerek yapılmaktadır.

Klinik tümör (T) evresi klinik muayene ve/veya görüntüleme ile değerlendirilir.

Bölgesel lenf nodları (N) erken evre meme kanserinde önemli prognostik faktörlerden birisidir. Klinik olarak lenf nodları palpasyonunun pozitif ve negatif prediktif değerleri % 61-84 ve % 50-60 olması nedeniyle palpasyon duyarlı ve güvenilir bir yöntem değildir. (128).

Meme kanseri tanısıyla başvuran hastaların çoğunda hastalık memeyle sınırlıdır, lenf nodu tutulumu yoktur veya sınırlı (üçten az) tutulmuştur. Metastatik hastalık (M) açısından şüpheli belirti veya semptomların olmadığı durumlarda bu tür hastalar için rutin radyolojik ek tetkik yapılmamaktadır. Lokal olarak ilerlemiş veya inflamatuar meme kanseri ile başvuran ve metastatik hastalık açısından belirti veya semptomları olan hastalarda daha ileri radyolojik tetkik ile radyolojik evrelemenin yapılması gerekmektedir. Lokalize kemik ağrısı olan veya alkalen fosfatazı yüksek olan hastalar için kemik taraması yapılabilir. Kemik taraması negatifse ve klinik şüphe daha ileri değerlendirmeyi gerektiriyorsa, semptomatik bölgeye lokalize MRG yapılmalıdır. Anormal karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz yüksekliği, karın ağrısı veya batın veya pelvik muayenesi normal olmayan hastalar için, tüm batın bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki yapılabilir. Değerlendirilecek spesifik semptoma bağlı olarak batın MRG veya ultrasonografi görüntüleme alternatifleri olabilir. Akciğer şikayetleri (örn. öksürük veya hemoptizi) ile başvuran hastalar için toraks BT taraması yapılmaktadır. Metastatik hastalık için tüm vücudun taranması planlanacak olursa pozitron emisyon tomografisi makul olacaktır. Evre IIb veya III (T3N0, ancak T2N1 değil) meme kanseri olan 369 hastanın değerlendirildiği randomize çalışmada, pozitron emisyon tomografisi ile evreleme yapılan hastalar BT ile evreleme yapılan hastalar ile karşılaştırıldığında %23'e %11 ile daha yüksek oranda radyolojik evre IV hastalık saptandığı gösterilmiştir(129). Evre IIIA veya daha ileri evre hastalığı olan hastalara, semptomların mevcut olup olmadığına bakılmaksızın, tüm vücut pozitron emisyon tomografisi tetkiki veya alternatif olarak toraks tüm batın BT tetkik ve kemik taraması yapılmaktadır. İnflamatuar meme kanseri olan hastalar, evresinden bağımsız olarak görüntüleme tetkikleri ile radyolojik evrelemesi yapılmalıdır(57).

2.10 Meme Kanseri Tedavisi

Meme kanseri tedavisi, onkolojik cerrahi, radyasyon onkolojisi, tıbbi onkoloji, nükleer tıp, tıbbi patoloji, radyoloji uzmanlarını içeren multidisipliner bir yaklaşımla planlanmaktadır. Multidisipliner yaklaşım, meme kanseri mortalitesinde azalma ile ilişkilendirilmiştir(130). Tedavi yaklaşımı başvuru sırasındaki hastalık evresi ve meme kanseri alttipine göre değişmektedir.

Tanı sırasında metastatik olmayan meme kanseri genel olarak erken evre ve lokal olarak ilerlemiş evre olmak üzere iki kategoride değerlendirilir. Erken evre meme kanseri, TNM evreleme sistemine göre evre I, evre IIA ve evre IIB (T2N1) olan hastaları içerir. Lokal olarak ilerlemiş meme kanseri, TNM evreleme sistemine göre evre IIB (T3N0), evre IIIA ve evre IIIC hastalığı olan hastaları içerir. Ülkemizde meme kanseri tanısı kadınların % 47,9'unda erken evrede, %41,2'sinde lokal olarak ileri evrede, %11'inde metastatik evrede konulmaktadır(24).

Genel olarak, erken evre meme kanseri olan hastalara, RT ile birlikte veya RT olmaksızın memeye ve bölgesel lenf nodlarına yönelik cerrahi tedavi önerilmektedir. Lokal tedaviyi takiben, tümör boyutu, derecesi, tutulan lenf düğümlerinin sayısı, ÖR ve PR'lerin durumu ve HER2 ekspresyonu gibi tümör özelliklerine bağlı olarak adjuvan sistemik tedavi de önerilmektedir.

Bununla birlikte, erken evre invaziv meme kanseri olan bazı hastalar (özellikle HER2 pozitif veya üçlü negatif hastalığı olanlar) önce neoadjuvan tedaviyle, ardından cerrahi olarak tedavi edilebilir.

2.10.1 Cerrahi tedavi ve radyoterapi

Meme kanseri tanısı konulan kadınlara meme koruyucu cerrahi ya da mastektomi uygulanabilmektedir. Meme koruyucu cerrahi aynı zamanda parsiyel/segmental mastektomi, lumpektomi, geniş lokal eksizyon, kadranektomi olarak da adlandırılmaktadır. Meme koruyucu cerrahinin amaçları arasında mastektomiye benzer sağkalım, kozmetik olarak kabul edilebilir bir meme ve tedavi edilen memede düşük nüks oranı sağlamaktır. Meme koruyucu cerrahi, invaziv meme kanseri tanısı olan hastaların, onkolojik sonuçtan ödün vermeden memelerini

korumalarına olanak tanır. Başarılı meme koruyucu cerrahi, tümörün cerrahi olarak tamamen çıkarılmasını (negatif cerrahi sınırlarla) amaçlamaktadır. Meme koruyucu cerrahi sonrasında uygulanan RT'yi gerektirmektedir. Operabl meme kanseri olan kadınların dahil edildiği randomize çalışmalarda mastektomi ile meme koruyucu tedavi arasında hastalıksız sağkalım (HSK) ve GSK açısından fark olmadığı gösterilmiştir(131,132). Multisentrik hastalık, memeye göre büyük tümör boyutu, görüntülemede yaygın malign görünümlü kalsifikasyonların varlığı, daha önce toraks duvarına terapötik radyoterapi öyküsü, hamilelik, yeniden eksizyon uygulanmasına rağmen pozitif cerrahi sınırları olan hastalarda cerrahi tedavi olarak meme koruyucu cerrahi yerine mastektomi uygulanması düşünülmelidir. Meme koruyucu cerrahi isteyen ancak tanı sırasında uygun olmayan hastalar için alternatif bir yaklaşım, neoadjuvan tedavi uygulanması, sonrasında meme koruyucu cerrahiye uygunluğun yeniden değerlendirilmesidir(133,134). Mastektomi, meme koruyucu cerrahiye uygun olmayan ya da uygun olmasına rağmen mastektomiyi tercih eden hastalara uygulanmaktadır.

RT, meme kanserinin lokal tedavisidir ve genellikle operasyon ve/veya kemoterapi sonrasında uygulanır. Tüm kanserli hücrelerin yok edilmesini sağlamak ve meme kanserinin tekrarlama olasılığını en aza indirmek için uygulanmaktadır. Meme koruyucu cerrahi sonrası her hastaya önerilen RT, mastektomi sonrası ise, derin sınırları tutan kanser ve patolojik olarak aksiller lenf nodları tutulumu olan hastalar gibi lokal nüks riski yüksek olan hastalar için endikedir. Adjuvan RT'nin amacı, meme koruyucu cerrahi veya mastektomi ile tedavi edilen hastalarda cerrahi sonrası kalan tümör depozitlerini ortadan kaldırmaktır. Böylece lokal nüksün azaltılması amaçlanmaktadır(135). Ayrıca metastatik veya rezeke edilemeyen meme kanseri durumunda da RT uygulanabilmektedir(136).

Aksiller lenf nodlarına metastaz riski, tümörün boyutu ve lokalizasyonu, histolojik derecesi ve primer tümör içinde lenfatik invazyonun varlığı ile ilişkilidir. İlk başvuruda internal mamarian veya supraklaviküler lenf nodlarına metastaz gelişse de, aksiller lenf nodu metastazı saptanmadan nadiren ortaya çıkarlar. Klinik olarak şüpheli aksiller lenf nodları ile başvuran hastalarda, ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu veya çekirdek biyopsiyi içeren ameliyat öncesi değerlendirme, en iyi

cerrahi yaklaşımın ve neoadjuvan tedavinin düşünülüp düşünülmeyeceğinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Pozitif biyopsisi olan ve sonrasında cerrahi tedavi uygulanan (neoadjuvan tedavi uygulanmayan) hastalar için, meme cerrahisi sırasında aksiller lenf bezi diseksiyonu uygulanması düşünülmelidir. Negatif biyopsi ile başvuran hastalarda ameliyattan önce başka bir inceleme yapılmasına gerek yoktur. Bu hastalara ameliyat sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır(137).

2.10.2 Sistemik tedavi

Sistemik tedavi, meme kanserinin endokrin tedavisi, kemoterapi ve/veya biyolojik tedavi kullanılarak tıbbi tedavisini ifade eder. Operasyon öncesi uygulanan neoadjuvan tedavi, operasyon sonrası adjuvan tedavi ve uzak organ metastazı olan hastalarda palyatif sistemik tedavi olarak uygulanabilmektedir. Tümör özellikleri, hangi hastaların spesifik tedavi türlerinden fayda göreceğini predikte etmektedir. Örneğin HR pozitif hastalar endokrin tedavisinden, HER2 pozitif kanserli hastalar HER2'yi hedefleyen tedavilerden fayda görmektedir. Erken evre meme kanseri olan hastalar için tedavi, tümör özelliklerine, hasta durumuna ve hasta tercihlerine dayanmaktadır. Genel olarak HR pozitif meme kanseri olan hastaların endokrin tedavisi alması gerekir. Ayrıca adjuvan kemoterapi alıp almamaları hasta ve tümör özelliklerine bağlıdır(57). Erken evre HR pozitif, HER2 negatif, yüksek risk özelliklerine sahip meme kanseri tanılı hastalara kemoterapi önerilmektedir. Kemoterapiden elde edilen faydanın büyüklüğü, tümörün evresi ve derecesi gibi klinik özelliklerin yanı sıra gen ekspresyonu da dahil olmak üzere tümörün biyolojik özelliklerinden tahmin edilebilen nüks riskine bağlıdır. Genel olarak adjuvan kemoterapi nüks riskini azaltır ve GSK'yi iyileştirir, ancak nüks riski düşük olan hastalarda mutlak faydalar küçük olabilir. Bu nedenle kemoterapi önerisinde bulunurken, hastanın yaşı ve komorbiditelerinin yanı sıra hastalığın risk faktörlerinin de dikkate alınmsı gerekmektedir. ÖR pozitif tümörleri olan hastalarda adjuvan kemoterapi için uygun adayların belirlenmesine yardımcı olmak amacıyla genomik analiz ve fayda-risk hesaplayıcıları da kullanılır. Çoğu durumda, adjuvan kemoterapinin faydaları oldukça düşüktür ve hastanın tercihleri tedavi kararının alınmasında önemlidir. 2012 Erken Meme Kanseri Araştırmacıları İşbirliği Grubu meta-analizinde, antrasiklin içeren kemoterapi rejimin kullanımı, tedavi

uygulanmamasına kıyasla tekrarlama riskinde azalma, meme kanseri mortalitesinde azalma, genel mortalitede azalma sağlamıştır. Tedavi yapılmamasına kıyasla Siklofosfamid, metotreksat ve fluorourasil ilaçlarını içeren kemoterapi uygulanması da kemoterapi uygulanmamsı ike karşılaştırıldığında benzer sonuçlar saptanmıştır. Erken Meme Kanseri Araştırmacıları İşbirliği Grubu'nun meta-analizleri, klinisyenlerin ve hastaların, spesifik ajanların ve tedavi rejimlerinin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere adjuvan kemoterapinin faydalarını anlamalarına yardımcı olma konusunda çok etkili olmuştur. Bununla birlikte, pek çok klinisyen, belirli bir hastanın tedavisinde kemoterapinin rolünü tartışırken, tedavi seçim faktörlerini, kemoterapi ajanlarını ve kemoterapi programlarını ele alan spesifik randomize çalışmaların sonuçlarına bakacaktır; çünkü bu çalışmalar genellikle daha spesifik olarak bireysel hasta deneyimini açıklamaktadır. Bu nedenle kemoterapinin önerilip önerilmeyeceğine veya hangi kemoterapi rejimlerinin önerileceğine ilişkin rehberlik, genel değerlendirmenin bulgularından farklı olabilir(138). 0,5 cm'den büyük erken evre üçlü negatif meme kanseri tanısı olan ya da tümör büyüklüğüne bakılmaksızın lenf nodu pozitif olan kadınlara kemoterapi önerilmektedir. Diğer meme kanseri fenotipleriyle karşılaştırıldığında bu hastalar için hedefe yönelik tedavi biçimleri bulunmamaktadır. Bu hastalar daha yüksek bir nüksetme riskine sahiptir. Bu hastalara hastalığın tanı sırasındaki evresine bağlı olarak adjuvan sistemik tedavi ya da neoadjuvan sistemik tedavi uygulanabilmektedir . Tanı sırasında uzak organ metastazı bulunan hastalara sistemik tedavi önerilmektedir. HER2 pozitif erken evre meme kanseri tanısı olan kadınlarda da 0,5 cm'den büyük tümör varlığında ya da tümör boyutundan bağımsız olarak lenf nodu tutulumu varlığında HER2'yi de hedefleyen ajanların bulunduğu sistemik tedavi önerilmektedir. Üçlü negatif meme kanserinde olduğu gibi HER2 pozitif meme kanserinde de tanı sırasındaki hastalığın evresine bağlı olarak neoadjuvan sistemik tedavi ya da operasyon sonrası adjuvan sistemik tedavi uygulanabilmektedir. Tanı sırasında uzak organ metastazı bulunan hastalara HER2'yi de hedefleyen ajanların bulunduğu sistemik tedavi önerilmektedir. Tanı sırasında HR pozitif HER2 negatif hastalara hastalığın yaygınlığı ve semptomlarına göre endokrin tedavi bazlı sistemik tedavi ya da kemoterapi önerilmektedir. TNM evrelemesine göre cT2 ve üzerinde primer tümörü olan ya da lenf nodu tutulumu olan HER2 pozitif ya da üçlü negatif meme kanseri tanısı olan kadınlara neoadjuvan tedavi

önerilmektedir. Primer tümörü cT1c olarak değerlendirilen 1 cm'den büyük tümörü olan üçlü negatif meme kanseri tanısı olan hastalarda da neoadjuvan tedavi düşünülebilir(57).

2.11 Prognostik Faktörler

Prognostik bir faktör, tedaviden bağımsız olarak tanı anında klinik sonuç hakkında bilgi sağlama kapasitesine sahiptir. Bu tür belirteçler genellikle büyüme, invazyon ve metastatik potansiyelin göstergeleridir(139).

2.11.1 Yaş

Yaşı 35'den küçük olan hastalarda GSK ve nükssüz sağkalım daha kötüdür(140). Yapılan çalışmada 35 yaş altı kadınlarda beş yıllık sağkalım oranları % 75 iken, 35-69 yaş arası kadınlarda bu oran % 84-88'dir. Bu hastalar genellikle daha geç evrede tanı almakta, ÖR negatif hastalık oranı daha yüksek olmakta ve daha agresif tedavi almaktadırlar. Bununla birlikte, evre, tümör özellikleri (derece, ÖR durumu) ve tedaviye göre düzenleme yapıldıktan sonra bile, bu yaş grubundaki hastalarda meme kanseri mortalitesinde en az % 70 oranında rölatif artış saptanmıştır. Sonuçlar bu hasta grubunda daha agresif bir tümör biyolojisine işaret etmektedir(141). Luminal tip meme kanserli hastalarda yaş, diğer meme kanseri türlerine göre daha fazla prognostik öneme sahip olabilir. Evre I -III meme kanseri tanısı olan yaklaşık 17.500 kadının dahil edildiği çalışmada, tanı sırasında 40 yaş ve altındaki kadınlarda meme kanseri mortalitesi daha yaşlı hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Aradaki fark en fazla luminal A ve B meme kanseri olan hastalarda gözlenirken HER2 alt tipi olan hasta grubunda fark saptanmamıştır(142).

2.11.2 Menapoz durumu

Adjuvan kemoterapi uygulanan premenopozal hastalar arasında, kemoterapinin neden olduğu amenore ve kemoterapiden sonra menstruasyon sikluslarının yeniden başlamaması, özellikle HR pozitif meme kanseri için standart prognostik değişkenlerle ilgili düzeltme yapıldıktan sonra sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(143).

2.11.3 Sigara kullanımı

Meme kanseri tanısından önce ve sonra sigara içmek, meme kanserine bağlı ölüm oranlarının artışıyla ilişkilendirilmiştir. Metastatik olmayan meme kanseri tanısı alan yaklaşık 21.000 kadının dahil edildiği çalışmada, ortalama 12 yıllık takip sırasında yaklaşık 2900 hasta meme kanserinden ölmüştür. Meme kanseri tanısı konulmadan önceki yıl boyunca aktif olarak sigara içen hastaların meme kanserinden ölme olasılığı hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksek saptanmıştır. (HR 1.25, %95 CI 1.13-1.37). Ayrıca tanı konulduktan sonra sigara içmeye devam eden kadınların % 10'unun meme kanserinden ölme olasılığı hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksek saptanmıştır. Tanı konulduktan sonra sigara içmeye devam eden kadınlarla karşılaştırıldığında, sigarayı bırakanlarda meme kanseri mortalitesi daha düşük saptanmıştır. Bu da sigara içen kadınlar arasında sigarayı bırakmanın meme kanseri tanısı sonrasında sonuçları iyileştirebileceğini düşündürmektedir(144).

2.11.4 Mamografik özellikler

Taramayla tespit edilen meme kanserleri, klinik muayeneyle tespit edilenlerden muhtemelen taramayla tespit edilen tümörlerin daha küçük olması ve bölgesel lenf nodları yayılımı olmaması nedeniyle daha iyi prognoza sahiptir. Mamografideki meme yoğunluğu meme kanseri için iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen, meme kanseri tanısı alan kadınlar için prognostik değildir(145). Multifokal veya multisentrik tümörlerin prognozu etkileyip etkilemediği tartışmalıdır. Bazı kanıtlar bunların kötü prognozla ilişkili olduğunu öne sürerken, diğer veriler multifokalitenin prognozu etkilemediğini ileri sürmektedir(146,147).

2.11.5 Tümör evresi

Genel olarak evre prognostik bir faktördür. Meme kanseri, tümörün boyutuna, lenf nodlarının tutulup tutulmadığına ve kaç lenf nodunun tutulduğuna ve metastatik hastalığın olup olmadığına göre evrelendirilir. AJCC'nin sekizinci baskı evreleme sisteminin doğrulama kohortlarında, anatomik evreye göre beş yıllık HSK oranları evre I hastalık için % 98-100, evre II hastalık için % 85-98, evre III hastalık için yüzde 70-95 saptanmıştır(127).

Primer meme tümörünün en büyük çapı olarak tanımlanan tümör boyutu, meme kanserinde önemli prognostik faktörlerden birisidir. Tümör boyutu nodal tutulumla ilişkilidir ancak iki faktörün prognostik değeri bağımsızdır. Beş yıllık endokrin tedavisinden sonra hastalığı nüksetmeyen ÖR pozitif meme kanserli 62.000'den fazla hastanın dahil edildiği 88 çalışmanın meta-analizinde, 5-20 yıl arasındaki uzak organ rekürrens riski, orijinal tümör boyutu ile korele saptanmıştır. Lenf nodu tutulumu olmayanlar arasında, T1 ve T2 tümörlerinin uzak nüksetme riski sırasıyla %13 ve %19 saptanmıştır. 1-3 lenf nodu tutulumu olanlarda, T1 ve T2 tümörü olanlarda risk %20 ve %26 saptanmıştır. 4-9 lenf nodu tutulumu olanlarda T1 ve T2 tümör için riskler sırasıyla %34 ve %41 saptanmıştır(148). ÜNMK'de tümör boyutunun nodal durum ve prognoz ile ilişkisi çok daha zayıftır(149).

Nodal tutulum güçlü ve bağımsız bir negatif prognostik faktördür. Metastatik hastalığı olmayan meme kanseri tanılı kadınlarda, yalnızca meme yerleşimli ve bölgesel lenf nodu tutulumu olanlarda 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 99 ve % 85 saptanmıştır(127). Lenf nodu makrometastazı iyi bilinen bağımsız bir prognostik faktör olmasına rağmen, mikrometastaz ya da izole tümör hücreleri varlığının önemi daha az açıktır. Bununla birlikte kanıtlar, lenf nodunda mikrometastazı olan meme kanseri tanılı hastaların, nod negatif meme kanseri olanlara kıyasla daha kötü sonuçlara sahip olduğunu ve izole tümör hücrelerinin varlığının prognozu etkilemediğini göstermektedir(150).

Metastatik hastalığın varlığı kötü prognostik faktördür. Yeni tanı almış meme kanseri olan ve metastatik hastalık bulgusu olan kadınlar, klinik ya da radyografik olarak tespit edilmesine bakılmaksızın, metastatik meme kanseri olarak tedavi edilmelidir.

2.11.6 Tümör morfolojisi

En yaygın tip, tüm vakaların %70'inden fazlasını oluşturan invaziv duktal karsinomdur, bunu yaklaşık %10'luk bir sıklıkla İLK takip etmektedir [63]. İLK, invaziv duktal karsinoma göre farklı bir biyolojiye ve klinik davranışa sahiptir, ancak histolojinin prognostik etkisi zamanla değişiyor gibi görünmektedir. 9000'den fazla hastanın dahil ediliği havuz analizinde; ilk altı yıllık takip sırasında invaziv duktal

karsinom ile karşılaştırıldığında invaziv lobüler karsinomun %16 daha düşük nüks riskine sahip olduğu ancak altı yıldan sonra invaziv lobüler karsinomun %54 daha yüksek nüks riskine sahip olduğu gösterilmiştir. İnvaziv meme kanserinin diğer alt tipleri tübüler, papiller, müsinöz, medüller ve adenoid kistik karsinom iyi bir prognoz; mikropapiller ve metaplastik karsinomların daha kötü prognoza sahip olduğu görülmektedir(151).

2.11.7 Histolojik Derece

Meme kanserinde histolojik derece, tümörde tübül oluşumunun yüzdesi, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısına göre karakterize eden Elston-Ellis derecelendirme sistemi kullanılarak yapılmaktadır. İlk açıklanan makalede, bu sistemin prognostik olduğu gösterilmiştir. Daha sonra başka yazarlar tarafından bağımsız olarak doğrulanmıştır(102). Bilinen diğer prognostik faktörlere göre düzeltme yapıldıktan sonra da prognostik etkisinin devam ettiği saptanmıştır(152).

2.11.8 Peritümöral lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler invazyonun varlığı, özellikle yüksek dereceli tümörlerde kötü prognostik faktör gibi görünmektedir. Peritümöral lenfovasküler invazyonun lokal nüks ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu, herhangi bir sistemik adjuvan tedavi almayan 1704 hastayı kapsayan bir kohort çalışmasında gösterilmiştir(153). Ancak daha güncel raporlar peritümöral lenfovasküler invazyonun bağımsız prognostik değere sahip olup olmadığı konusunda daha az nettir. 15 000'den fazla hastanın dahil edildiği çalışmada, peritümöral invazyonun diğer olumsuz prognostik faktörlerle (tümör boyutu, derece, pozitif nodal durum, duktal histoloji, ÖR negatifliği) anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu prognostik faktörlerin yokluğunda peritümöral lenfovasküler invazyonun sağkalım üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Peritümöral lenfovasküler invazyon olan ya da olmayan hastaların 5 yıllık GSK süreleri %98 ve %94,1 saptanmıştır(154). Bu çalışmalar peritümöral lenfovasküler invazyonun prognostik bir değere sahip olduğunu ancak klinik faydasının henüz belirlenmediğini göstermektedir.

2.11.9 Ki-67

Ki-67 hücresel proliferasyonu göstermektedir. Erken evre meme kanserinde Ki-67 durumu ile prognoz arasındaki ilişki kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Klinik çalışmalardaki ve kullanılan Ki-67 değerlendirme yöntemlerindeki heterojenliğe rağmen, iki büyük meta-analizin sonuçları Ki-67'nin bağımsız prognostik değerini göstermektedir. Uluslararası bir çalışma grubuna göre, Ki-67'nin klinik geçerliliği vardır ancak klinik faydasının, adjuvan kemoterapiye ihtiyaç duymayanları belirlemek için yalnızca anatomik olarak olumlu ÖR pozitif/HER2 negatif kanserlerde prognoz tahmini için belirgin olduğu sonucuna varmıştır. Kırkaltı çalışmayı (ve 12.000'den fazla hastayı) içeren bir meta-analiz, yüksek Ki-67 düzeylerinin , hem lenf nodu pozitif hem de lenf nodu negatif hastalıkta daha yüksek nüks riski, lenf nodu pozitif ve lenf nodu negatif hastalıkta daha kötü meme kanseri sağkalımı ile ilikili olduğu gösterilmiştir(155-157).

2.11.10 Hormon reseptörleri

Veriler GSK, HSK ve tedavi başarısızlığına kadar geçen sürenin tamamının ÖR ve PR düzeyleriyle pozitif ilişkili olduğunu göstermektedir(158). Bununla birlikte, ÖR pozitif kanserlerin yıllık nüksetme oranı, ilk tedaviden sonraki ilk beş yılda ÖR negatif kanserlerle karşılaştırıldığında daha düşük olmasına rağmen, çalışmalar bu oranın daha uzun süreli takiple daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Uluslararası Meme Kanseri Çalışma Grubu I'den V'e kadar olan klinik araştırmalarına kayıtlı, operabl meme kanseri olan 4000'den fazla hastanın dahil edildiği çalışmada, ÖR pozitif meme kanseri tanısı olan hastaların, ÖR negatif hastalığı olanlarla karşılaştırıldığında, ilk tedaviden sonraki beş yıl içinde yıllık tekrarlama riski daha düşük saptanmıştır. Bununla birlikte, beş yıldan sonra, ÖR pozitif hastalığı olan meme kanseri tanılı hastalarda yıllık tekrarlama riski daha yüksek saptanmıştır(159,160).

PR prognostiktir ve ÖR'den bağımsız gibi görünmektedir. Meme kanseri tanısı ile opere edilen 1000'den fazla kadının dahil edildiği kohort çalışmasında PR ekspresyonu yokluğu, ÖR pozitif, lenf nodu negatif grupta bile daha düşük sağkalımlar ile ilişkili saptanmıştır ve bu sonuçların endokrin tedavisinden etkilenmediği gösterilmiştir. Bu veriler, ÖR pozitif, PR negatif hastalığı olan hastaların, HR pozitif

meme kanserinin daha agresif bir alt tipine sahip olduğu ve sıklıkla tümörlerin luminal B alt tipine girdiğinin bulunmasıyla desteklenmektedir(161).

2.11.11 HER2 aşırı ekspresyonu

HER2'nin aşırı ekspresyonu, özellikle hastaların kemoterapi ve HER2'ye yönelik ajanlarla tedavi edilmemesi durumunda, olumsuz bir prognoza neden olmaktadır. Bununla birlikte, HER2'yi hedefleyen tedavilerin kullanımı ile sonuçlar büyük ölçüde etkilenmektedir. Meme kanseri tanılı kadınlarda HER2 testinin temel faydası, HER2'ye yönelik tedavi ajanlarını alması gereken uygun adaylar için prediktif değeridir. Sistemik tedavinin yokluğunda, HER2'nin aşırı ekspresyonu, patolojik olarak nod pozitif ve nod negatif meme kanseri olan hastalarda kötü prognozun bir göstergesidir. Ek olarak veriler, HER2'nin 1 cm'den küçük tümörlerin varlığında bile prognostik değerini koruduğunu göstermektedir(162,163).

2.11.12 Tümörü infiltre eden lenfositler

Tümörü infiltre eden lenfositlerin, luminal-HER2-negatif meme kanserinde sağkalım için olumsuz bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(164).

2.11.13 Genomik Profilleme

Meme kanserinin hücresel ve moleküler heterojenliği, hücre büyümesi, ölümü ve farklılaşmasının kontrolünde rol oynayan çok sayıda gen, çoklu genetik değişikliklerin birlikte incelenmesinin önemini vurgulamaktadır. Küresel gen ekspresyon profili oluşturma, meme kanseri hücresindeki binlerce genin aktivitesinin (ekspresyonunun) eşzamanlı ölçümüne olanak tanır, ancak klinikte rutin olarak kullanılamamaktadır. Yüksek verimli incelemelerin gelecekteki uygulamaları proteinlere (proteomik), genom çapında germ hattı değişkenliğine (tek nükleotid polimorfizmleri) veya hücresel metabolizmaya (metabolomik) aynı yaklaşımı uygulayacaktır. Gen ekspresyonu çalışmaları, prognoz ve ifade ettikleri terapötik hedefler açısından belirgin şekilde farklılık gösteren birkaç farklı meme kanseri alt tipini tanımlamıştır. Bu alt tipleri farklılaştıran genlerin listesine intrensek liste denir ve ÖR ekspresyonu (lüminal küme), HER2 ekspresyonu, bazal küme adı verilen gen kümesi ve benzersiz bir dizi gen ile ilgili çeşitli gen kümelerinden oluşmaktadır(108).

Bu sınıflamaya göre luminal A tümörler en iyi prognoza sahip tümörlerdir. Luminal A ile karşılaştırıldığında luminal B tümörler daha kötü prognoza sahiptir(165).

2.11.14 Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü

Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA), kanser invazyon ve metastazlarında önemli rolü olan bir serin proteazdır. uPA, reseptörüne bağlandığında plazminojeni plazmine dönüştürür ve tümör hücresi invazyonu sırasında hücre dışı matrisin bozulmasına aracılık eder. Yüksek düzeydeki uPA ve uPAR'ın yanı sıra plazminojen aktivatör inhibitörü PAI-1'in, meme kanseri tanılı kadınlarda daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu yüksek PAI-2 düzeylerinin ise daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. ASCO kılavuzları, nod negatif, HR pozitif, HER2 negatif hastalığı olan hastalar için adjuvan sistemik tedavi kararlarına rehberlik etmek üzere uPA ve PAI-1 kullanma seçeneğini içerir, ancak HER2 pozitif veya üçlü negatif hastalığı olan meme kanseri tanılı hastalar için bu seçeneği içermemektedir. Fakat analiz, parafine gömülmüş bloklar yerine ameliyat sırasında elde edilen büyük miktarda doku gerektirmesi, enzime bağlı immünosorbent tetkikine devam etmek için dokunun dondurulması gerektiği için kullanımını kısıtlamaktadır(166,167).

2.11.15 Dolaşan tümör hücreleri

Dissemine ve/veya dolaşımdaki tümör hücrelerinin meme kanserinde uzak metastazların gelişiminde önemli bir rol oynaması muhtemeldir. Meme kanseri gibi solid tümörlerin doğal seyrinde nispeten geç bir olayı temsil eden klinik olarak belirgin metastazların aksine, tümör hücrelerinin kan dolaşımında dolaşımı ve/veya bunların kemik iliğinde tanımlanması çok daha erken tespit edilebilir. Dissemine ve dolaşımdaki tümör hücrelerinin her ikisi de kötü prognoz taşırken, tespit edilebilir dissemine ve/veya dolaşımdaki tümör hücreleri olan birçok hastada ilerlemiş meme kanseri gelişimi kesin olarak söylenememektedir(168,169).

2.11.16 Gen ekspresyon bazlı ve klinik prognostik profiller

Genomik ve transkriptomik tekniklerinin ortaya çıkışı ve binlerce genin ifadesini aynı anda ölçebilme yeteneği, biyoloji temelli prognostik profillerin tanımlanmasına yol açmıştır; bunların birçoğu doğrulanmıştır ve şu anda klinik

kullanımdadır. Bunlardan birisi Oncotype Dx® Nüks Skorudur. Bu testte değerlendirilen spesifik genlerin (veya bunların kombinasyonlarının) prognostik katkıları bilinmemekle birlikte, panel genel olarak prognoz belirlemede histolojik derece veya Ki-67 gibi klinikopatolojik özelliklerden daha iyidir. 250 hedef gen arasından seçilen 21 genin değerlendirilmesi ile skor elde edilmekte ve uzak relapssız sağkalım tahmin edilmektedir(170).

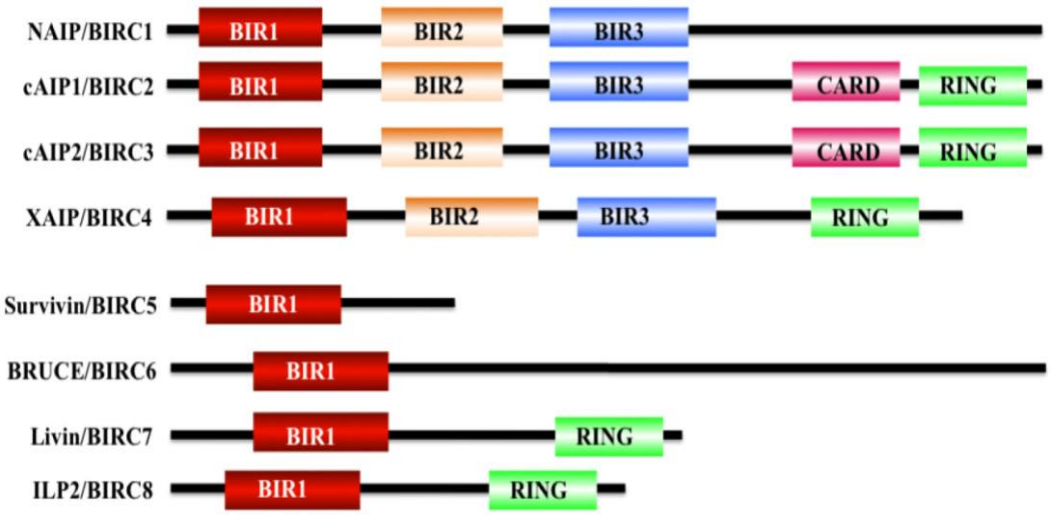
Ek olarak, kullanıcının hasta ve tümör özelliklerini girerek prognostik bilgi sağlamasına olanak tanıyan klinik risk tahmin hesaplayıcıları da mevcuttur. ESTIMATE çevrimiçi aracı, invaziv, metastatik olmayan meme kanseri olan 264.000'den fazla kadının kayıtlarından türetilmiştir ve başlangıçtan itibaren tanıdan belirli bir süre sonrasında 20. yıla kadar meme kanserine özgü mortalite riskini tahmin etmektedir(171).

2.11.16 İnvazyon ve metastaz ile ilişkili diğer prognostik faktörler

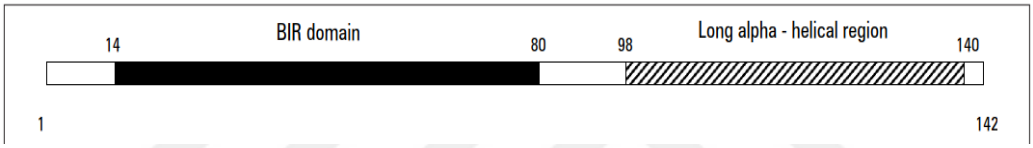
E-kadherin, epitelyal-mezenkimal geçişte kritik bir proteindir; ekspresyonunun kaybı, metastaz riskinin artmasıyla daha da ilişkili olan mezenkimal fenotipe kademeli dönüşüme yol açar. E-cadherinin meme biyobelirteci olarak kullanımı henüz tartışmalıdır, ancak bazı araştırmalar ekspresyonunun potansiyel olarak tümör boyutu, lenf nodu durumu, evre gibi çeşitli meme kanseri özellikleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir(172). Meme kanserinde p53 fonksiyon kaybı mutasyonunun prognostik rolünü gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, yanlış anlamlı mutasyonlar, p53 özelliklerini değiştirerek, yalnızca wild tip fonksiyon kaybına neden olmamakta, aynı zamanda yeni aktivitelerin (işlev kazanımı) kazanılmasına da neden olabilir. p53'ün İHK durumu, ÜNMK'de spesifik bir prognostik faktör ve ÜÇNK'yi 2 farklı alt gruba ayıran bir özellik olarak öne sürülmüştür: p53 negatif normal meme benzeri üçlü negatif alt grubu ve genel olarak daha kötü sağkalımı olan p53 pozitif bazal benzeri alt grup. Ancak p53 gen mutasyonundan faydalanmak için yeterli kanıt mevcut değildir(173,174).

2.12 Survivin

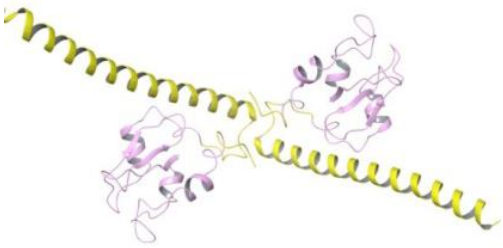
Apoptoz, sağlıklı hücre ve dokuların gelişimine ve korunmasına katkıda bulunan fizyolojik hücre ölüm sürecidir(175). Apoptoz yolaklarının düzensizliği kanser, otoimmün ve immün yetmezlik hastalıkları ve nörodejeneratif bozukluklar gibi bir dizi hastalığa yol açmaktadır. Başlatıcı kaspazlar (kaspaz-2, 8, 9 ve 10) ve efektör kaspazlar (kaspaz-3, 6 ve 7) olmak üzere iki tip apoptotik kaspaz, memelilerde yaygın olarak tanımlanmıştır. Bunlardan başlatıcı kaspazlar esas olarak farklı sinyallere yanıt olarak efektör kaspazların pro-formlarını işler ve aktive eder. Ölüm efektör kaspazları olarak da bilinen efektör kaspazlar, apoptotik süreci tetiklemek için hücredeki protein substratlarını parçalamaktadır(176). Apoptozis süreci, kaspazlara doğrudan bağlanma yoluyla apoptozis inhibitör proteinleri olarak adlandırılan proteinler tarafından bloke edilebilir. Bu proteinlerin tümü, bakuloviral apopitozis inhibitör protein tekrarı olarak bilinen yaklaşık 70 amino asitten oluşan bir alan içerir. Bu alan BIR olarak adlandırılmaktadır(177). Memeli genomunda, survivin olarak da adlandırılan BIRC5 dahil sekiz apopitozis inhibitör proteinleri ailesi üyesi kodlanmaktadır(Şekil-4). Survivin geni 1997 yılında keşfedilmiştir. 15 kb büyüklüğündedir. 17. Kromozom uzun kolunda q25'de yeralmaktadır. Dört ekzon ve 5 intron içermektedir. Survivinin kodlama zinciri, 426 nükleotidlik açık bir okuma çerçevesi içerir ve yaklaşık 16,3 kDa moleküler ağırlığa sahip 142 amino asitlik bir proteini kodlamaktadır(178). Survivin gen lokusu, farklı özelliklere ve işlevlere sahip birden fazla genetik varyantı kodlamaktadır. Bu izoformlar arasında survivin, survivin-2B, survivin-ΔEx-3, survivin-3B ve survivin-2-alfa bulunmaktadır. BIRC5/survivin, apoptozisin inhibisyonu için yalnızca bir BIR alanı içermektedir. Survivinin amino terminal kısmı, üç alfa helis (rezidü 14-21, 31-41, 68-80) ve 3 beta yaprağından (rezidü 43-45, 55-58, 61-64) oluşmaktadır. Survivin'in BIR alanını, c terminalde bulunan uzun bir α-helisel bölge takip etmektedir. c-terminal sarmalının çıkarılması, survivin'in mikrotübüllerde lokalizasyonunu engellemiştir(179). Survivinin protein yapısı yalnızca bir adet BIR alanıyla diğerlerinden ayırt edilir. IAP ailesinin diğer üyelerinde mevcut olan RING finger alanı ve kaspazla ilişkili toplama alanı (CARD) yoktur(Şekil-5). Survivinin kristal yapı analizi iki BIR alanının 'papyon' şekli oluşturduğu bir dimer olarak bulunduğunu, c-terminal sarmalının survivinin dimer yapısında yer almadığını ancak BIR yapısından dışarı doğru uzandığını göstermiştir(Şekil-6) (180).



Şekil-4: Apopitozis inhibitör protein ailesi



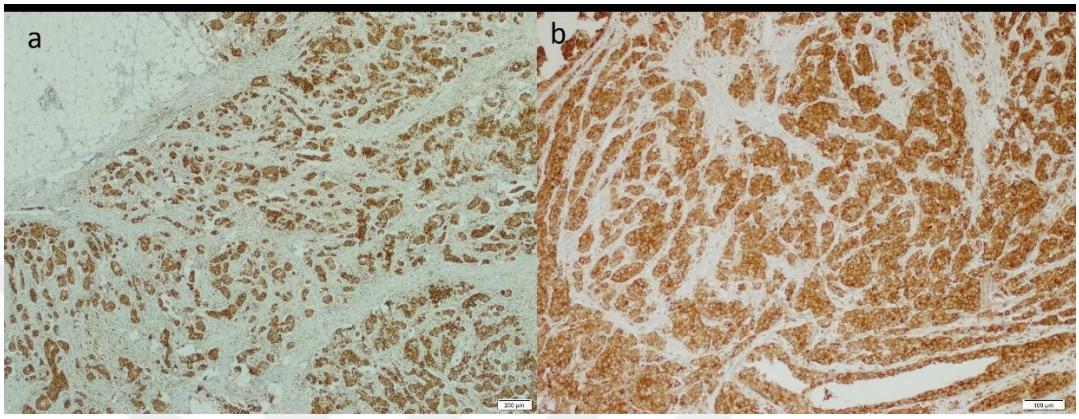
Şekil-5: Survivin protein yapısı



Şekil-6: Survivin dimer yapısı

Survivin, hücre çoğalmasını, apoptozun inhibisyonunu ve anjiyogenezin desteklenmesini kontrol eden çok işlevli bir proteindir. Apopitozis düzenlenmesinde yalnızca BIR alanı görev alırken, mitoz düzenlenmsinde BIR ve alfa heliks bölgeleri görev almaktadır. Survivin sitozolde, mitokondride ve çekirdekte farklı hücre içi bölümlerde bulunur ve bu bölümlerde farklı hücresel işlevlere sahiptir(Şekil-7). Nükleer survivin, mitozun düzenlenmesinde aktiftir ve kromozomal bir yolcu kompleks proteini olarak kromozomların uygun şekilde hizalanmasına, kromatin ile ilişkili iğ oluşumuna ve kinetokor mikrotübül bağlanmasına katkıda bulunur(181).

Asetillenmiş formunda aynı zamanda transkripsiyon komplekslerinin oluşumuna da katılır(182). Sitoplazmada apoptozun bir düzenleyicisi olarak survivin, fosforile edilmiş X'e bağlı apoptozis inhibitör proteini ile etkileşime girer ve onu stabilize eder ve kaspaz-3 ve kaspaz-9'u inhibe eder. Mitokondride sitokrom C nin salınımın inhibe eder, proapoptotik olan Smac'i parçalar ve sitoplazmaya salınmasını engeller(183).



Şekil – 7: İmmunohistokimyasal olarak survivin ekspresyonu

a. Nükleer ve sitoplazmik ekspresyon b. Sitoplazmik ekspresyon

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün kanser ilacı tarama programı, survivinin 60 insan tümör hücre hattının tamamında eksprese edildiğini, en yüksek seviyelerin meme ve akciğer kanseri hücrelerinde ve en düşük seviyelerin böbrek kanserinde olduğunu belirtmiştir(184). Tümör hücrelerinde survivin'in bu anormal ekspresyonu, mikroRNA'lar (miRNA'lar) ve reseptör tirozin kinazların yanı sıra fosfatidilinositol 3-kinaz/protein kinaz B gibi hücre içi sinyal iletim yolakları dahil olmak üzere çok sayıda faktör tarafından düzenlenir(185,186) Bunlara ek olarak survivin kaspaz-3 ve 7 ile etkileşim [27], Bax ve Fas kaynaklı apoptozun inhibisyonu [28], sitokinez ve hücre döngüsü ilerlemesinin düzenlenmesi [29], p53 [30], Wnt [31], hipoksi [32], dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) ve Notch sinyal yolakları [33-35] gibi çeşitli sinyal yolaklarına katılım dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla tümörogenezisde rol oynamaktadır. Survivin ekspresyonu, transkripsiyonel ve post translasyonel olarak düzenlenmektedir(187-193).

Survivin geni ekspresyonu, b-katenin, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-a (HIF1a), özgüllük proteini 1 (Sp1) ve Stat3 gibi transkripsiyon faktörleri tarafından pozitif olarak ve tümör baskılayıcı genler p53, Rb, ve fosfataz ve tensin homolog

tümör baskılayıcı tarafından negatif olarak düzenlenir(194). Survivin proteini, polo benzeri kinaz-1 (PLK-1), aurora B kinaz ve p34cdc2/siklin B tarafından translasyon sonrası modifiye edilir ve ayrıca ubikuinizasyon yoluyla düzenlenir(195).

Survivin genom dizisi, promoter bölgesi içerisinde hücre döngüsüne bağımlı eleman ve hücre döngüsü genleri homoloji bölgesi içermektedir. Bu da, survivin'in hücre döngüsü tarafından düzenlenen bir gen olabileceğini düşündürmektedir(23). Son yıllarda, survivin mRNA'nın 3'-bölgesine bağlanarak survivin ekspresyonunu düzenleyen, dolayısıyla survivin protein translasyonunun değişmesine veya mRNA bozulmasına yol açan çeşitli miRNA'ların da tanımlandığı tespit edilmiştir. MiR-16, miR-34a, miR-143, miR-150, miR-203, miR-218, miR-320a, miR-494, miR542-3p ve miR-708 gibi çok sayıda survivini hedefleyen miRNA'lar, tanımlanmıştır. miR-34a'nın farklı kanser türlerinde çeşitli mekanizmalar yoluyla survivin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. miR-34a'nın survivini düzenlemesi, doğrudan düzenleme ve dolaylı düzenlemeyi içermektedir. Doğrudan düzenleme için, survivinin 3' bölgesi miR-34a bağlanması için benzersiz bir dizi (pozisyon 1940–1946) içermektedir. Dolaylı düzenlemede, kanser hücrelerinde miR-34a'nın yüksek ekspresyonu, survivin'in yukarı yöndeki (upstream) aktivatörlerini veya transkripsiyonel faktörleri baskılayabilir, böylece survivin ekspresyonunun azalmasına yol açabilir(185). Fosforilasyon ve poliubikuitinasyon gibi protein modifikasyonları survivin seviyelerini etkileyebilir. Yarı ömrü 30-120 dakikadır. Survivinin Thr34'te hücre bölünme döngüsü proteini 2 (CDC2, ayrıca sikline bağımlı kinaz 1, CDK1 olarak da bilinir) tarafından mitotik fosforilasyonu, metafazdaki stabilitesini destekleyebilir. Ek olarak, ubikuitin-proteazom yolağının, hücre döngüsüne bağlı şekilde survivin parçalanmasını düzenlediği belirlenmiştir ve survivinin BIR alanı, G2/M fazındaki stabilitesini korumak için gereklidir(23).

Meme kanseri tanılı hasta örneklerinde immünohistokimyasal olarak, EGFR ve HER2 birlikte ekspresyonu, survivin protein seviyelerini düzenleyebileceği, böylece kemoterapi kaynaklı apoptoza karşı direncin artmasına neden olabileceği gösterilmiştir [37]. EGFR'nin aktivasyonu survivin protein düzeylerini artırabilir ve bu süreç PI3K yoluna bağlıdır [37, 46]. Meme kanseri, HER2'ye karşı monoklonal bir antikor olan trastuzumab ile tedavi edildiğinde survivin protein seviyeleri ve apoptozis direnci çarpıcı biçimde azalmaktadır(196). Ayrıca prostat kanseri hücrelerinde insülin

benzeri büyüme faktörü-1 ile sağlanan uyarı, mTOR yolağına bağlı mekanizma aracılığıyla survivin ekspresyonunun artmasına neden olmaktadır. mTOR hedef geni olan p70S6K1'in ekspresyonunun survivin ekspresyonunun artmasına yol açtığını göstermiştir (197). PI3K/Akt sinyal yolağına bağımlı transkripsiyonun, survivin ve tümör anjiyogenezinin düzenleyicisi olan kanserle ilişkili bir dizi genin ekspresyonunda rol oynadığı tanımlanmıştır(198). Son zamanlarda, survivin ekspresyonu ile PI3K/Akt yolağı arasında, survivinin vasküler endotelyal büyüme faktörünün indüklediği tümör anjiyogenezini tetikleyebildiği pozitif bir feedback mekanizmanın mevcut olduğu gösterilmiştir(199). Pankreas beta hücrelerinde epidermal büyüme faktörü, survivin proteinin stabilitesini düzenleyebilir ve Raf-1/MEK yolağı aracılığı ile survivin proteinin yarı ömrünü uzatabilir(200).

Survivinin aşırı ekspresyonu, intrensek ve ekstrensek apoptotik yolaklar aracılığıyla başlatılan apopitozisin inhibisyonu ile ilişkilidir. Survivin, apoptozu indükleyen hücre ölümü proteazları olan kaspazların aktivitesini doğrudan veya dolaylı olarak inhibe ederek apoptozisin baskılanmasında önemli bir rol oynar. Apopitozis inhibitör proteinleri ailesinin birkaç üyesinin, BIR alanları yoluyla kaspazların doğrudan inhibisyonuna ve böylece apoptozisi baskıladığı gösterilmiştir. BIRC4, ilk iki BIR alanı arasındaki bir bağlayıcı bölge aracılığıyla kaspaz-3 ve kaspaz-7'yi inhibe eder. Ayrıca üçüncü BIR (BIR3) alanı aracılığıyla kaspaz-9'a bağlanır ve inhibe eder(201). BIR alanı, üç boyutlu yapı olarak BIRC4'ün BIR3 alanıyla yakından ilişkili görünmektedir, bu da survivinin kaspaz-9'u bağlama olasılığını akla getirmektedir(202). Survivin aynı zamanda dolaylı olarak kaspaz aktivitesini inhibe edebilir. Apoptozisin mitokondriyal yolağında survivin tarafından kaspaz aktivitesinin dolaylı olarak düzenlendiğine dair kanıtlar vardır. Heterozigot survivin nakavt farelerin hepatositlerinde düşük bazal seviyelerde aktif prokaspaz-8, Bid, rokaspaz-9 ve prokaspaz-3 saptanmıştır. Ayrıca Fas kaynaklı apoptozise artan duyarlılığa sahip oldukları saptanmıştır. Fas ilişkili apoptozis, sitokrom c salınımı ve mitokondride, çekirdekte ve sitozolde survivinin artmış regülasyonu ile ilişkili saptanmıştır(203). Hücre kültüründe Fas uyarısı sonucu survivinin, Cdk4 ile olan kompleksinden p21'in ayrılarak serbest kalmasına, p21'in mitokondride kaspaz-3'ü inhibe etmesinin ilk adımı olan kaspaz-3 ile kompleks oluşturmasını sağladığı belirtilmiştir(204). Survivin ve kaspazlar arasındaki etkileşim kaspaz kaskadını ve kaspazların aracılık ettiği

parçalanmayı bozar, böylece apoptozisin engellenmesine neden olur. Benzer şekilde survivin, sitokrom c ve kaspaz-8'in indüklediği parçalanma aktivitesini inhibe eder(188). Yapılan in vitro çalışmada, survivinin kaspaz-3, 7 ve 9 ile etkileşimi için CDC2 tarafından Thr34'te survivinin fosforilasyonunun gerekli olduğu gösterilmiştir(205). Daha ileri çalışmalar, survivinin bu bölgesini içeren T34A mutasyonunun mitokondriden sitokrom c salınımını indükleyerek apoptozise yol açabileceğini göstermiştir(206).

Yapılan çalışmalar survivin ekspresyonunun hücre döngüsü tarafından düzenlendiğini ve G2/M fazında en yüksek düzeylere ulaştığını ve G1 fazında hızla azaldığını göstermiştir(207). Survivin, hücre döngüsü sırasında kromozomların farklı bölgelerinde dinamik olarak lokalize olur. Mitoz sırasında survivin mitotik iğde lokalize olur, burada tübülin ile etkileşime girer ve mitozun düzenlenmesinde önemli rol oynar(208). Survivin, G2 fazında sentromerlerde birikir, daha sonra kromozomlara yayılmaya başlar ve mitozun profaz ve metafaz safhasında iç sentromerlerde bol miktarda bulunur. Anafazda survivin, sentromerlerle bağlantı kuramadığı için merkezi iğde yeniden yerleşir. Sitokinez sırasında survivin orta cisimlerde yoğunlaşır(209). Survivinin hücre döngüsüne özgü düzenlenmesi, kanser hücresi proliferasyonunda önemli roller oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca survivin, hücre döngüsü regülasyonu için anahtar bir kinaz olan CDK1 tarafından fosforile edilebilmektedir(207). Ayrıca, insan hepatosellüler karsinom hücrelerinde survivinin aşırı ekspresyonunun, hücre siklusu kontrolünde görev alan bir kinaz olan CDK4 ile etkileşimi içeren bir mekanizma yoluyla S fazı geçişini hızlandırabileceği, G1 fazındaki duraklamayı önleyebileceği ve bir tümör baskılayıcı protein olan retinoblastoma proteininin fosforilasyonuyla sonuçlanabileceği gösterilmiştir(204).

Survivin'in anormal ekspresyonu ve wild tip p53'ün fonksiyon kaybının tümörogenezis ile ilişkiliolduğu göz önüne alındığında, survivinin işlevsel olarak p53 ile bağlantılı olması ihtimali yüksektir. Yapılan çeşitli çalışmalar, wild tip p53'ün, transkripsiyonel olarak survivin ekspresyonunu baskılayabildiğini ve survivin fonksiyon kaybının, p53'e bağımlı apoptotik yola kısmen aracılık ettiğini göstermiştir. Diğer taraftan survivin p53 ekspresyonunu düzenleyebilir. İnsan akciğer kanseri hücrelerinde survivinin aşırı ekspresyonunun, doza bağlı şekilde p53'e bağlı apoptozisi

bloke ettiği gösterilmiştir(210). Açıklanan bu sonuç survivinin p53'e bağımlı apoptotik yolu (en azından kısmen) düzenlediğini düşündürmektedir.

Çok sayıda makale survivinin kanserdeki rolünü incelemiştir ancak normal dokudaki rolü hakkında çok az makale bulunmaktadır. Survivin'in kanserdeki rolünü araştıran yayınlar incelendiğinde normal yetişkin insan dokularının çoğunda survivin ekspresyonu bulunmamasına rağmen, kolonik mukoza, plasenta, derinin bazal tabakasındaki keratinositler ve kemik iliği dahil olmak üzere bazı normal yetişkin insan dokularında survivin ekspresyonu bildirilmiştir(211-214). Survivin rezeksiyon sonrası organ rejenerasyonunda önemli bir rol oynar ve epitelyal hücre çoğalmasını destekler(215).

Kanser hücrelerinde, survivin ekspresyonunun artması genellikle artan proliferatif indeks, azalmış apoptozis, kemoterapiye direnç ve artan tümör nüks oranı ile ilişkilidir. Artmış survivin ekspresyonu, agresif hastalığın klinikopatolojik değişkenleri ile ilişkilidir. Çoğu çalışmada daha kısa HSK veya GSK ile güçlü bir korelasyon göstermektedir. Çoğu tümör tipine sahip hastalarda bağımsız kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Survivinin artmış ekspresyonu, hematolojik, akciğer, kolon, mesane, over, prostat dahil olmak üzere birçok kanserde kötü prognoz ile ilişkili saptanmıştır(7-12). Daha az sayıda çalışmada mide kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve osteosarkom tanılı hastalarda survivin ekspresyonu olumlu prognostik faktör olarak belirtilmiştir(216-218).

Meme kanserinde de survinin prognostik belirteç olarak rolü tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda, meme kanseri tanılı hastalarda survivin ekspresyonunun prognozla ilişkisinin olmadığı, daha iyi prognozla ilişkili olduğu ya da daha kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir(18-22).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Tipi

Meme kanseri tanılı hastalarda survivin ekspresyonunun prognostik öneminin meta-analitik olarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

3.2 Araştırmanın Yeri Zamanı ve Planı

Araştırma planı Tablo 1'de özetlenmiştir.

3.3 Araştırmanın Değişkenleri

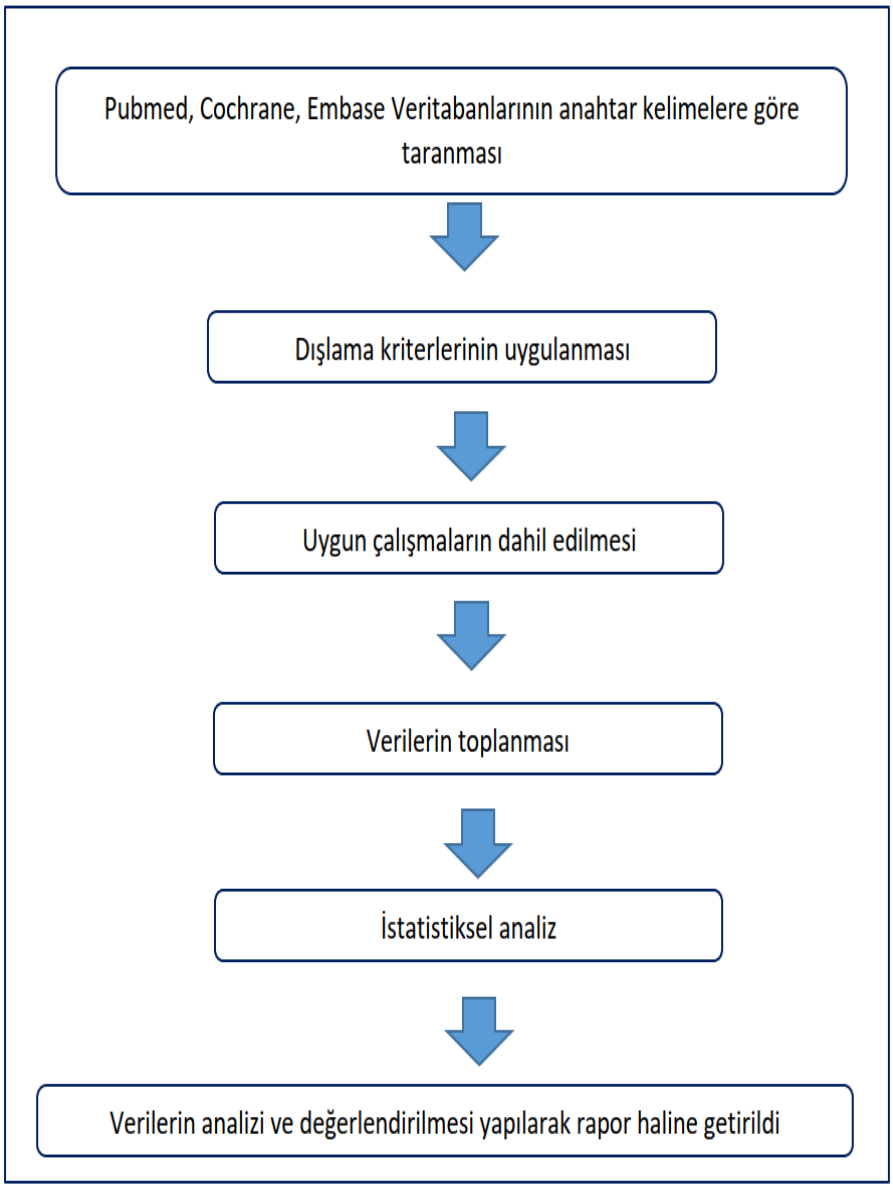
Survivin ekspresyonu bağımsız değişken, HSK ve GSK bağımlı değişkenler olarak saptanmıştır.

Tablo - 1: Araştırma Planı

Mart 2014-Haziran 2014	➢ Tez önerisi hazırlanması ➢ Tez önerisi sunumu ve kabulü
Haziran 2014	➢ Etik kurul onayı ➢ Proje önerisinin hazırlanması
Haziran 2014-Aralık 2018	➢ Literatür tarama ➢ Verilerin kullanımı için izin başvurusu
Şubat 2019	➢ Verilerin kullanımı için izin alınamaması nedeniyle tez başlık ve yöntem değişikliği ➢ Etik kurul onayı
Mayıs 2019	➢ Tez başlığı ve yöntem değişikliği onayı
Mayıs 2019-Haziran 2022	➢ Literatür tarama-Veri toplama
Haziran 2022-Ocak 2023	➢ İstatistiksel analiz
Ocak 2023-Aralık 2023	➢ Tez yazımı

3.4 Veri Toplama Araçları

Verilerin toplanması Pubmed, Embase ve Cochrane veri tabanlarından yapılmıştır. Survivin ekspresyonu ve meme kanseri sağkalım ilişkisini değerlendiren çalışmalar için: ‘’Breast cancer’’, ‘’survivin’’ terimleri (Breast cancer[MeSH Terms]) and (survivin[MeSH Terms]) anahtar arama kelimeleri kullanılarak yapılmıştır. Makale başlıkları ve özetleri incelenmiştir. Araştırılması planlanan konu ile ilgisi olmayan makaleler çıkarılarak geriye kalan çalışmaların tam metinleri okundu. Dahil olma ve dışlama kriterlerine göre uygun yayınlar seçilerek meta-analizi çalışması planlandı. Ardından uygun bulunan tüm çalışmalardan ilk yazarın ismi, yayın yılı, ülke, çalışma tipi, çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, meme kanseri histolojik alttipleri, hastalık evresi, GSK, HSK, survivin ekspresyonu saptama yöntemi, survivin ekspresyon oranları, hazard ratiolar, güvenlik aralıklarını içeren veriler toplandı. Survivin ekspresyonun GSK ve HSK’ye etkisi hazard ratiolar ve güvenlik aralıkları verileri kullanılarak hesaplanmıştır. Meta-analizine meme kanseri tanılı hastalarda survivin ekspresyonu ve GSK ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar, meme kanseri tanılı hastalarda survivin ekspresyonu ve HSK ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar dahil edilmiştir. Sağkalım sonuçlarının ve hazard ratioların belirtildiği ya da hesaplanmasına uygun verilerin belirtildiği çalışmalar dahil edilmiştir. Survivin ekspresyonunun İHK yöntem ya da PCR yöntemi ile değerlendirildiği çalışmalar dahil edilmiştir. Vaka sunumları, vaka serileri, ‘review’ lar, editöre mektuplar, tam metinine ulaşılamayan çalışmalar, survivin ekspresyonunun İHK ya da PCR yöntemleri dışında saptandığı çalışmalar dışlanmıştır. Çalışmanın akış şeması Şekil-7’de gösterilmiştir.



Şekil-8: Akış Şeması

3.5 Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler Stata [STATA Corporation, College Station Texas; www.stata.com] ve JAMOVI (The jamovi Project 2023 jamovi (Version 2.3) [Computer Software]) (https://www.jamovi.org) ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Meta-analizine dahil edilen çalışmaların kalite değerlendirmesi "newcastle- ottawa qualıty assessment scale cohort studıes" kullanılarak yapılmıştır (219). Kullanılan ölçekten alınabilecek en yüksek puan 9'dur. Analizi yapılan her çalışma için verilen puan 0-3 arasında ise düşük, 4-6

arasında ise orta ve 7-9 aralığında ise yüksek kalitede olduğu kabul edilmektedir. Meta-analizine dahil edilen çalışmalar HSK'nin ve GSK'nin değerlendirilmesine göre gruplandırıldı. Her grup kendi içinde survivin ekspresyonun değerlendirildiği yönteme göre İHK yöntem ve PCR yöntemi olarak kategorize edildi. Analizler HSK ve GSK gruplarında değerlendirme yöntemlerinden bağımsız olarak grubun tamamında ve ayrıca değerlendirme yöntemine göre kategorize edilerek yapıldı. Meta-analizine dahil edilen çalışmaların çalışma etki büyüklüklerinin ve standart hataların doğrusal olup olmadığını belirlemek için Egger'in Doğrusal Regresyon testi kullanılmıştır. Yayın yanlılığının giderilmesi için Duval ve Tweedie'nin Trim and Fill yöntemi uygulanarak ortak maruziyet değeri tekrar hesaplanmıştır. Çalışma içi varyansın yanı sıra çalışmalar arasındaki varyansı tespit etmek amacıyla rastgele etki modeli (Paule-Mandel yöntemi) kullanılmıştır. Çalışmaların etki büyüklüklerine ait heterojenliğin değerlendirilmesinde (k-1) serbestlik dereceli Cochrane's Q istatistiği, heterojenlik seviyesini belirlemek için I^2 istatistiği ve çalışmalar arasındaki gerçek varyansın tespiti için τ^2 istatistiği kullanılmıştır. Çalışmada, Fail-Safe N Analizi kullanılarak yayın yanlılığı ve küçük örnekleme etkisi değerlendirilmiştir. Rank Korelasyon Testi kullanılarak funnel plot asimetrisi incelenmiştir. Regresyon Testi kullanılarak huni grafiği asimetrisinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi yapılmıştır.

3.6 Araştırmanın Sınırlılıkları

Meta-analizine dahil edilen çalışmaların retrospektif olarak dizayn edilmiş olması, dahil edilen çalışmalardaki hasta gruplarının çoğunluğunun farklı histolojik alttiplerdeki hastalardan ve farklı hastalık evresindeki hastalardan oluşması, değerlendirme yöntemlerinde standardizasyon olmaması nedeniyle meta-analizi sonuçlarının etki değerinin orta düzeyde olacağı düşünülmektedir.

3.7 Etik Kurul Onayı

İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu 13.02.2019 tarih 2019/03-57 nolu onayına istinaden İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitütüsü Doktora Tezi olarak meta-analizi çalışması yapılması planlanmıştır.

4.BULGULAR

Survivin ve meme kanseri anahtar kelimeleri kullanılarak veri tabanlarından yapılan tarama sonrasında 404 makale saptandı. Survivin ekspresyonu ve meme kanseri GSK ilişkisini değerlendiren 24 çalışma (n:9306), survivin ve HSK ilişkisini değerlendiren 15 çalışma (n:9083) meta-analizine dahil edildi. Ayrıca aynı çalışmalar survivin ekspresyonunun değerlendirildiği yöntem açısından da kategorize edilerek yeniden analizleri yapıldığında; İHKyöntem kullanılarak survivin ekspresyonu ve meme kanseri GSK'sinin değerlendirildiği 19 çalışma (n:5154), PCR yöntemi kullanılarak survivin ekspresyonu ve meme kanseri GSK ilişkisinin değerlendirldiği 5 çalışma (n:4076), İHK yöntem ile survivin ekpresyonu ve meme kanseri HSK ilişkisinin değerlendirildiği 7 çalışma (n:2643), PCR yöntemi ile survivin ekspresyonu ve meme kanseri HSK ilişkisinin değerlendirldiği 8 çalışmanın (n:6440) meta-analizi yapılmıştır. Dahil edilen çalışmaların tamamı retrospektif olarak survivin ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmalardan oluşmaktaydı. Meta-analizine dahil edilen GSK'nın değerlendirildiği çalışmaların yayın kalitesi tablo 2'de, HSK'nın değerlendirildiği çalışmaların yayın kalitesi tablo 3'te gösterilmiştir. Meta-analizine dahil edilen GSK ve HSK'nın değerlendirildiği çalışmaların tamamının orta ya da yüksek kalitede makaleler olduğu saptanmıştır. Yayın yanlılığı özet istatistikler tablo 4'te verilmiştir. Fail-safe N analizi önemsiz bulguların meta-analize dahil edilmemesi durumunda, sonuçların ne kadar sağlam olduğunu gösterir. Daha yüksek bir Fail-safe N değeri, sonuçların daha güvenilir olduğunu göstermektedir. Tablo 4'e göre survivin ekspresyonunun İHK ve PCR yöntemi ile değerlendirildiği HSK sonuçlarını açıklayan çalışmaların bulunduğu grup (HSKg), survivin ekspresyonunun İHK ve PCR yöntemi ile değerlendirldiği GSK sonuçlarını açıklayan çalışmaların bulunduğu grup (GSKg), survivin ekspresyonunun İHK yöntem ile değerlendirldiği HSK sonuçlarını açıklayan çalışmaların bulunduğu grup (HSK-İHKg), survivin ekspresyonunun PCR yöntemi ile değerlendirldiği HSK sonuçlarını açıklayan çalışmaların bulunduğu grup (HSK-PCRg), survivin ekspresyonunun İHK yöntem ile değerlendirldiği GSK sonuçlarını açıklayan çalışmaların bulunduğu grup (GSK-İHKg), survivin ekspresyonunun PCR yöntemi ile değerlendirldiği GSK sonuçlarını açıklayan çalışmaların bulunduğu grup (GSK-PCRg) ile yapılan meta-analizi güvenilir sonuçlardır. Rank Correlation Test for Funnel Plot Asymmetry testi, meta-analizin yayılma grafiği üzerindeki asimetriyi

değerlendirmek için kullanılmaktadır. Kendall's Tau katsayısı, asimetriyi ölçen bir istatistiksel ölçüdür. HSKg, GSKg, HSK-İHKg, HSK-PCRg, GSK-İHKg, GSK-PCRg için istatistiksel olarak anlamlı bir asimetriye sahiptir. Tabloya göre; heterojenlik testi sonucunda p değerlerinin 0,05'ten büyük ve Q değerlerinin df değerine karşılık gelen değerlerden daha küçük olması nedeniyle araştırmaya dahil edilen çalışmaların meta-analizinin heterojen olmadığı saptanmıştır. Heterojenlik seviyesini tespit etmek için kullanılan I^2 istatistik değerleri %50'nin üzerinde olarak belirlendiğinde çalışmada orta düzeyde bir yanlılık vardır olarak değerlendirilmektedir. Tabloda I^2 istatistik değerleri %0 olduğundan HSKg, GSKg, HSK-İHKg, HSK-PCRg, GSK-İHKg, GSK-PCRg ile yapılan meta-analizi sonuçlarında çalışmalarda yanlılık yoktur. Ayrıca analizde rastgele etkiler modeli seçilmiştir. Meta-analizi sonucunda HSKg, GSKg, HSK-İHKg, HSK-PCRg, GSK-İHKg, GSK-PCRg ile ilgili olarak ortalama etki büyüklüğü (Tau) 0.000'dır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.001). Rastgele etki modeline ait istatistik değerler Tablo 5'te verilmiştir. Tablo incelendiğinde; etki büyüklüğü, HSK için (0.890)<0.05 olarak belirlenmiştir. Belirlenen dönemler (2003-2022) arasında yöntemlerin anlamlı bir etkisinin olduğunu göstermektedir. GSKg için (1.230) <0.05 olarak belirlenmiştir. Belirlenen dönemler (2000-2023) arasında yöntemlerin anlamlı bir etkisinin olduğunu göstermektedir. HSK-İHKg (0.890) <0.05 olarak belirlenmiştir. Belirlenen dönemler (2003-2022) arasında yöntemlerin anlamlı bir etkisinin olduğunu söyleyebiliriz. HSK-PCRg (0.951) <0.05 olarak belirlenmiştir. Belirlenen dönemler (2003-2022) arasında yöntemlerin anlamlı bir etkisinin olduğunu söyleyebiliriz. GSK-İHKg (0.787) <0.05 olarak belirlenmiştir. Belirlenen dönemler (2000-2023) arasında yöntemlerin anlamlı bir etkisinin olduğunu söyleyebiliriz. GSK-PCRg (1.240) >0.05 olarak belirlenmiştir. Belirlenen dönemler (2003-2021) arasında yöntemlerin anlamlı bir etkisinin olmayabileceğini düşündürmektedir. Tabloya göre, Random-Efffects Model (Paule-Mandel) kullanılarak yapılan analiz sonuçlarına dayanarak, HSKg, GSKg, HSK-İHKg, HSK-PCRg, GSK-İHKg, GSK-PCRg için tahmin edilen etki büyüklükleri verilmiştir. HSKg için, tahmin edilen etki büyüklüğü (Intercept) 0.890'dır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). %95 güven aralığı, 0.416-1.363 arasında bulunmaktadır. Bu sonuç, HSKg'nin incelenen durumla pozitif bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir. GSKg için, tahmin edilen etki büyüklüğü (Intercept) 1.230'dur ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). %95 güven aralığı,

0.814-1.647 arasında bulunmaktadır. Bu sonuç, GSKg'nin incelenen durumla pozitif bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir. HSK-İHKg için, tahmin edilen etki büyüklüğü (Intercept) 0.890'dır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). 95% güven aralığı, 0.416 ile 1.363 arasında bulunmaktadır. Bu sonuç, HSK-İHKg incelenen durumla pozitif bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir. HSK-PCRg için, tahmin edilen etki büyüklüğü (Intercept) 0.951'dir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). 95% güven aralığı, 0.254 ile 1.649 arasında bulunmaktadır. Bu sonuç, HSK-PCRg incelenen durumla pozitif bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir. GSK-İHKg için, tahmin edilen etki büyüklüğü (Intercept) 0.787'dir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). 95% güven aralığı, 0.384 ile 1.189 arasında bulunmaktadır. Bu sonuç, GSK-İHKg incelenen durumla pozitif bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir. GSK-PCRg için, tahmin edilen etki büyüklüğü (Intercept) 1.240'dır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). 95% güven aralığı, -0.482 ile 2.966 arasında bulunmaktadır. Bu sonuç, GSK-PCRg incelenen durumla pozitif bir ilişkiye sahip olmayabileceğini sonuçların dikkatli yorumlanması gerektiğini göstermektedir. Sonuç olarak, HSKg, GSKg, HSK-İHKg, HSK-PCRg, GSK-İHKg için tahmin edilen etki büyüklükleri, HSKg, GSKg, HSK-İHKg, HSK-PCRg, GSK-İHKg'nin incelenen durumla pozitif bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir. Survivin ekspresyonunun HSK ikişkisinin değerlendirildiği orman grafiği Grafik 1'de gösterilmiştir. Grafik 1'e göre meta-analizde en yüksek ağırlığa sahip ve diğer çalışmalar ile tutarlılığı en yüksek olan çalışmalar sırası ile Xu C 2014, Kennedy SM 2003 ve Liu N (non TNBC) 2022 çalışmalarıdır. En düşük ağırlığa sahip ve diğer çalışmalar ile tutarlılığı en düşük olan çalışma ise Shi CT 2019'dur. Survivin ekspresyonunun HSK ikişkisinin değerlendirildiği huni grafiği Grafik 2'de gösterilmiştir. Grafik 2'ye göre çalışmalar grafiğin üst kısmında yoğunlaşmıştır. Üstte olan bu yoğunlaşma meta-analizine dahil edilen HSKg'ye ilişkin çalışmaların yüksek güçlü çalışmalar olduğunu ifade etmektedir. Her bir nokta bir çalışmayı temsil etmektedir. Çalışmalar güven aralıkları içinde yer aldığından dolayı çalışmalarda yayın yanlılığı yoktur. Survivin ekspresyonunun GSK ilişkisinin değerlendirildiği orman grafiği Grafik 3'de gösterilmiştir. Grafik 3'e göre meta-analizinde en yüksek ağırlığa sahip ve diğer çalışmalar ile tutarlılığı en yüksek olan çalışmalar sırası ile Dogu GG 2010, Sohn DM 2006 ve Yamashita SI 2007 çalışmalarıdır. En düşük

ağırlığa sahip ve diğer çalışmalar ile tutarlılığı en düşük olan çalışma ise Shi CT 2019'dur. Survivin ekspresyonunun GSK ikişkisinin değerlendirildiği huni grafiği Grafik 4'te gösterilmiştir. Grafik 4'e göre çalışmalar grafiğin üst kısmında yoğunlaşmıştır. Üstte olan bu yoğunlaşma meta-analizine dahil edilen GSKg'ye ilişkin çalışmaların yüksek güçlü çalışmalar olduğunu ifade etmektedir. Bir tek sağ altta yer alan çalışma düşük güçlü çalışmadır. Çalışmalar güven aralıkları içinde yer aldığından dolayı çalışmalarda yayın yanlılığı yoktur. İHK yöntem ile saptanmış olan survivin ekspresyonunun HSK ikişkisinin değerlendirildiği orman grafiği Grafik 5'de gösterilmiştir. Grafik 5'e göre meta analizde en yüksek ağırlığa sahip ve diğer çalışmalar ile tutarlılığı en yüksek olan çalışmalar sırası ile Kennedy SM 2003 ve Liu N (non TNBC) 2022 çalışmalarıdır. En düşük ağırlığa sahip ve diğer çalışmalar ile tutarlılığı en düşük olan çalışma ise Kleinberg L 2007 ve Liu N (TNBC) 2022'dir. İHK yöntem ile saptanmış olan survivin ekspresyonunun HSK ikişkisinin değerlendirildiği huni grafiği Grafik 6'de gösterilmiştir. Grafik 6'ya göre çalışmalar grafiğin orta kısmında yoğunlaşmıştır. Bu yoğunlaşma meta-analizine dahil edilen HSK-İHKg'ye ilişkin çalışmaların orta derecede güçlü çalışmalar olduğunu ifade etmektedir. Her bir nokta bir çalışmayı temsil etmektedir. Çalışmalar güven aralıkları içinde yer aldığından dolayı çalışmalarda yayın yanlılığı yoktur. PCR yöntemi ile saptanmış olan survivin ekspresyonunun HSK ikişkisinin değerlendirildiği orman grafiği Grafik 7'de gösterilmiştir. Grafik 7'ye göre meta-analizinde en yüksek ağırlığa sahip ve diğer çalışmalar ile tutarlılığı en yüksek olan çalışma ile Xu C 2014 çalışmasıdır. En düşük ağırlığa sahip ve diğer çalışmalar ile tutarlılığı en düşük olan çalışma ise Shi CT 2019'dur. PCR yöntemi ile saptanmış olan survivin ekspresyonunun HSK ikişkisinin değerlendirildiği huni grafiği Grafik 8'de gösterilmiştir. Grafik 8'e göre çalışmalar grafiğin orta kısmında yoğunlaşmıştır. Bu yoğunlaşma meta-analizine dahil edilen HSK-PCRg'ye ilişkin çalışmaların orta derecede güçlü çalışmalar olduğunu ifade etmektedir. Çalışmalar güven aralıkları içinde yer aldığından dolayı çalışmalarda yayın yanlılığı yoktur. İHK yöntem ile değerlendirlmiş olan survivin ekspresyonunun GSK ilişkisinin değerlendirildiği orman grafiği Grafik 9'da gösterilmiştir. Grafik 9'a göre meta-analizinde en yüksek ağırlığa sahip ve diğer çalışmalar ile tutarlılığı en yüksek olan çalışma Dogu GG 2010 ve Sohn DM 2006 çalışmalarıdır. En düşük ağırlığa sahip ve diğer çalışmalar ile tutarlılığı en düşük olan çalışma ise Brennan DJ

2008, Liu N (non TNBC) 2022 ve Massidda B 2010'dur. İHK yöntem ile değerlendirlmiş olan survivin ekspresyonunun GSK ile ikişkisinin değerlendirildiği huni grafiği Grafik 10'da gösterilmiştir. Grafik 10'a göre çalışmalar grafiğin alt kısmında yoğunlaşmıştır. Bu yoğunlaşma meta-analizine dahil edilen GSK-İHKg'ye ilişkin çalışmaların düşük güçlü çalışmalar olduğunu ifade etmektedir. Her bir nokta bir çalışmayı temsil etmektedir. Çalışmalar güven aralıkları içinde yer aldığından dolayı çalışmalarda yayın yanlılığı yoktur. PCR yöntemi ile değerlendirlen survivin ekspresyonunun GSK ilişkisinin değerlendirildiği orman grafiği Grafik 11'de gösterilmiştir. Grafik 11'e göre meta-analizinde en yüksek ağırlığa sahip ve diğer çalışmalar ile tutarlılığı en yüksek olan çalışmalar Kostadima L 2006 ve O'Driscoll L 2003 çalışmalarıdır. En düşük ağırlığa sahip ve diğer çalışmalar ile tutarlılığı en düşük olan çalışma ise Shi CT 2019 ve Span PN 2004'tür. PCR yöntemi ile değerlendirlmiş olan survivin ekspresyonunun GSK ile ikişkisinin değerlendirildiği huni grafiği Grafik 12'de gösterilmiştir. Grafik 12'ye göre çalışmalar grafiğin orta kısmında yoğunlaşmıştır. Bu yoğunlaşma meta analizine dahil edilen GSK-PCRg'ye ilişkin çalışmaların orta derecede güçlü çalışmalar olduğunu ifade etmektedir. Çalışmalar güven aralıkları içinde yer aldığından dolayı çalışmalarda yayın yanlılığı yoktur.

Survivin ekspresyonunun HSK ile ilişkisi değerlendirildiğinde her iki survivin değerlendirme yönteminin kullanıldığı çalışmaların birlikte analizi yapıldığında hazard ratio 0,89 güven aralığı 0,42-1,36 saptanmıştır. Survivin ekspresyonunun düşük HSK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İHK yöntem ile survivin ekspresyonu ve HSK ilişkisinin değerlendirildiği çalışmaların meta-analizi sonucunda hazard ratio 0,84 güven aralığı 0,19-1,48 saptanmıştır. İHK yöntem ile değerlendirlen survivin ekspresyonunun düşük HSK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PCR yöntemi ile survivin ekspresyonu ve HSK ilişkisinin değerlendirildiği çalışmaların meta-analizi sonucunda hazard ratio 0,95 güven aralığı 0,25-1.65 saptanmıştır. PCR yöntemi ile değerlendirilen survivin ekspresyonunun düşük HSK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Survivin ekspresyonunun GSK ile ilişkisi değerlendirildiğinde her iki survivin değerlendirme yönteminin kullanıldığı çalışmaların birlikte analizi yapıldığında hazard ratio 1,23 güven aralığı 0,81-1,65 saptanmıştır. Survivin ekspresyonunun düşük GSK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İHK yöntem ile survivin ekspresyonu ve GSK ilişkisinin değerlendirldiği çalışmaların meta-analizi sonucunda hazard ratio 0,79

güven aralığı 0,38-1,19 saptanmıştır. İHK yöntem ile değerlendirilen survivin ekspresyonunun düşük GSK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PCR yöntemi ile değerlendirlen survivin ekspresyonu ve GSK ilişkisinin değerlendirildiği çalışmaların meta-analizi sonucunda hazard ratio 1,24 güven aralığı -0,48-2,97 saptanmıştır. PCR yöntemi ile değerlendirilen survivin ekspresyonunun GSK'ye katkısının sınırlı olduğunu göstermektedir. Ancak meta-analizinin başlangıcında yapılan rastgele etki modelinde bu hasta grubunda istatistiksel anlamlı sonuç bulunamamış olması bu alt grup meta-analizinin yorumlanmasında dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. Yapılan meta-analizler sonucunda meme kanseri tanılı hastalarda survivin ekspresyonunun hem HSK açısından hem de GSK açısından kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Survivin ekspresyonunun prognoza olan etkisinin survivin ekspresyonunun değerlendirildiği yöntemden bağımsız olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Tablo - 2: Genel Sağkalım İçin Yayın Kalitesi Değerlendirme

Çalışma	Rep. of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts	Total
Adinew GM 2022	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Al-Joudi FS 2007	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Athanassiadou AM 2011	C (0)	B (0)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	6
Brennan DJ 2008	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Cao Q (a) 2023	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Dogu GG 2010	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	B (0)	D (0)	5
Ionta MT 2010	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Kennedy SM 2003	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	D (0)	6
Kostadima L 2006	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Li S 2017	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	B (0)	D (0)	5
Liu N (TNBC) 2022	C (0)	B (0)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	6
Liu N (non TNBC) 2022	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Massidda B 2010	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Nassar A 2008	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	B (0)	D (0)	5
O'Driscoll L 2003	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Oparina N 2021	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	D (0)	6
Plavetic ND 2013	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Rexhepaj E 2010	C (0)	B (0)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	B (0)	D (0)	4
Shi CT 2019	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Sohn DM 2006	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	C (0)	6
Span PN 2004	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Tanaka K 2000	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	B (0)	D (0)	5
Tsai WC 2008	C (0)	B (0)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	6
Yakirevich E 2012	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Yamashita SI 2007	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	D (0)	6

Tablo - 3: Hastalıksız Sağkalım İçin Yayın Kalitesi Değerlendirme

Çalışma	Rep. of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts	Total
Adinew GM 2022	C (0)	B (0)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	6
Dogu GG 2010	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Kennedy SM 2003	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7

Tablo – 3 (Devamı): Hastalıksız Sağkalım İçin Yayın Kalitesi Değerlendirme

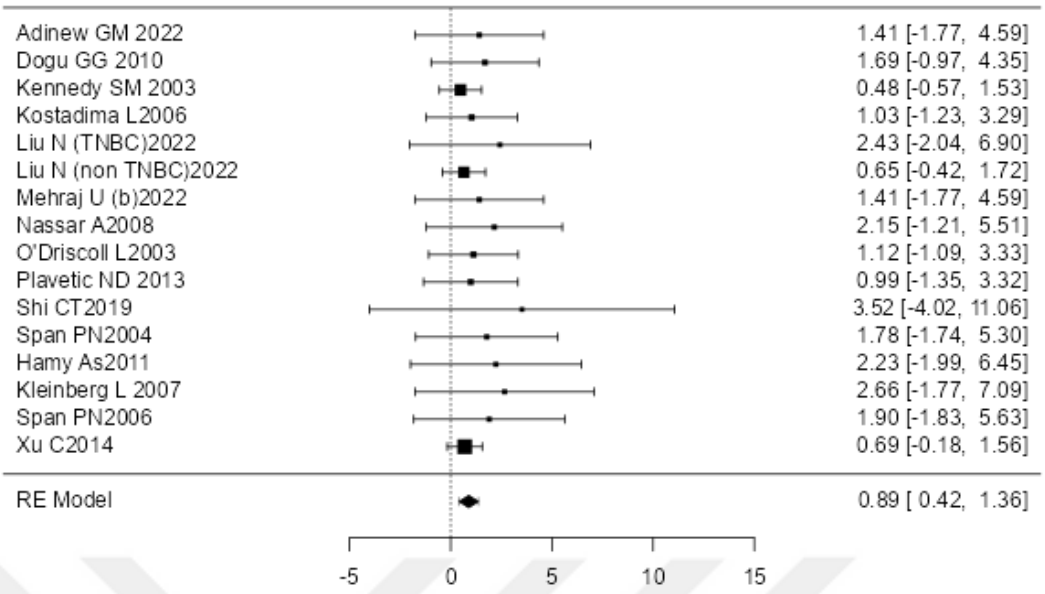
Kostadima L 2006	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	B (0)	D (0)	5
Liu N (TNBC) 2022	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Liu N (non TNBC) 2022	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	D (0)	6
Mehraj U (b) 2022	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Nassar A 2008	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	C (0)	6
O'Driscoll L 2003	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Plavetic ND 2013	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	B (0)	D (0)	5
Shi CT 2019	C (0)	B (0)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	6
Span PN 2004	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Hamy As 2011	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Kleinberg L 2007	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	B (0)	D (0)	5
Span PN 2006	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Xu C 2014	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	D (0)	6

Tablo - 4: Yayın Yanlılığı Özet İstatistikler

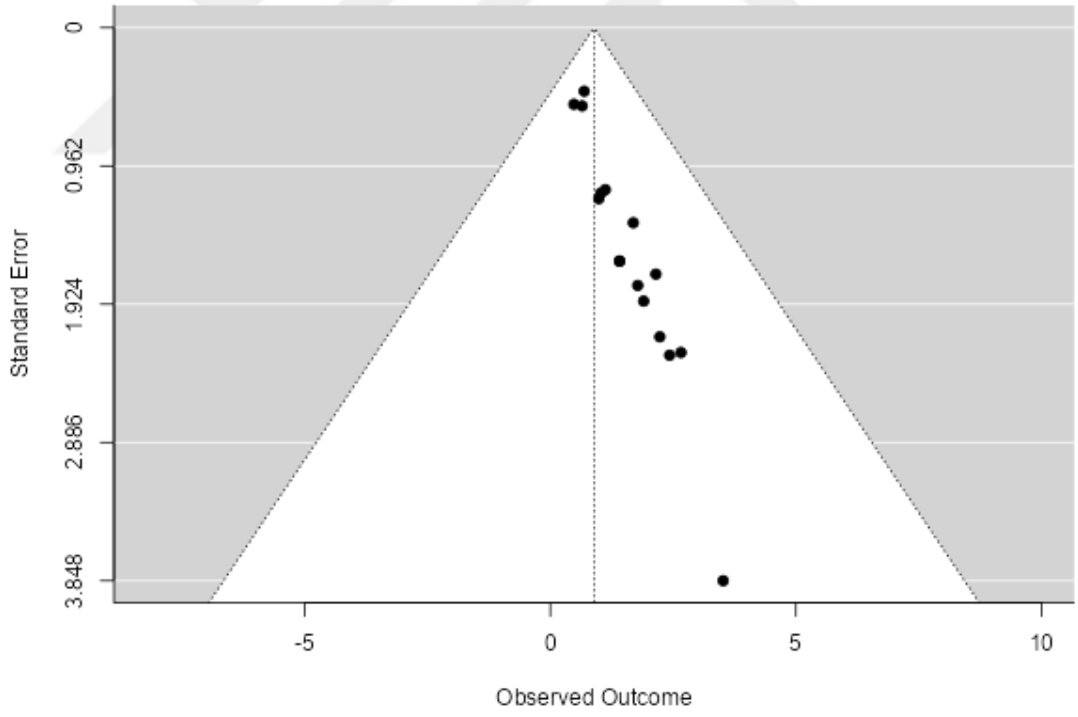
	Fail-Safe N Analysis (File Drawer Analysis)		**Rank Correlation Test for Funnel Plot Asymmetry**		**Regression Test for Funnel Plot Asymmetry**		**Heterogeneity Statistics**						
	Fail-safe N	**p**	**Kendall's Tau**	**p**	**Z**	**p**	**Tau**	**Tau²**	**I²**	**H²**	**df**	**Q**	**p**
HSKg	16.000	<.001	0.748	<.001	2.037	0.042	0.000	0 (SE.=0.3409)	%0	1.000	15.000	4.599	0.995
GSKg	25.000	<.001	0.873	<.001	4.123	<.001	0.000	0 (SE. =0.3263)	%0	1.000	24.000	18.802	0.762
HSK-İHKg	8.000	<.001	0.786	0.006	1.617	0.106	0.000	0 (SE.=0.4628)	%0	1.000	7.000	2.828	0.900
HSK-PCRg	8.000	<.001	0.929	<.001	1.285	0.199	0.000	0 (SE. =0.5413)	%0	1.000	7.000	1.716	0.974
GSK-İHKg	19.000	<.001	0.836	<.001	2.828	0.005	0.000	0 (SE. =0.2667)	%0	1.000	18.000	8.355	0.973
GSK-PCRg	5.000	<.001	1.000	0.017	0.621	0.535	0.000	0 (SE. =2.7346)	%0	1.000	4.000	0.412	0.982

Tablo - 5: Rastgele Etki Modeline Ait İstatistik Değerler

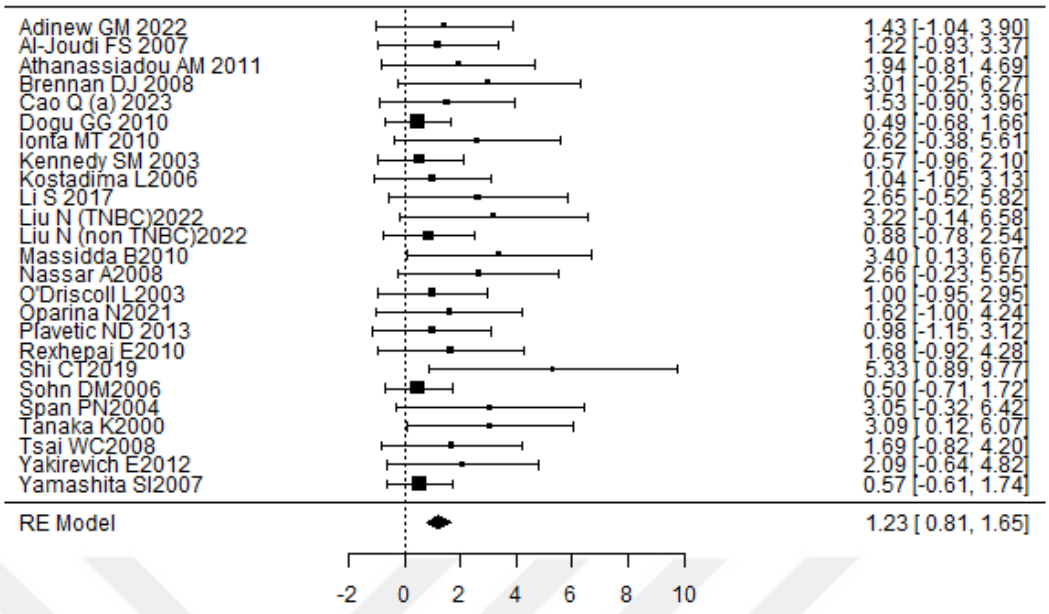
	Random-Effects Model						
		Estimate	**se**	**Z**	**p**	**CI Lower Bound**	**CI Upper Bound**
HSKg	Intercept	0.890	0.242	3.68	<.001	0.416	1.363
GSKg	Intercept	1.230	0.213	5.79	<.001	0.814	1.647
HSK-İHKg	Intercept	0.890	0.242	3.68	<.001	0.416	1.363
HSK-PCRg	Intercept	0.951	0.356	2.67	0.0008	0.254	1.649
GSK-İHKg	Intercept	0.787	0.205	3.83	<.001	0.384	1.189
GSK-PCRg	Intercept	1.240	0.879	1.41	0.158	-0.482	2.966



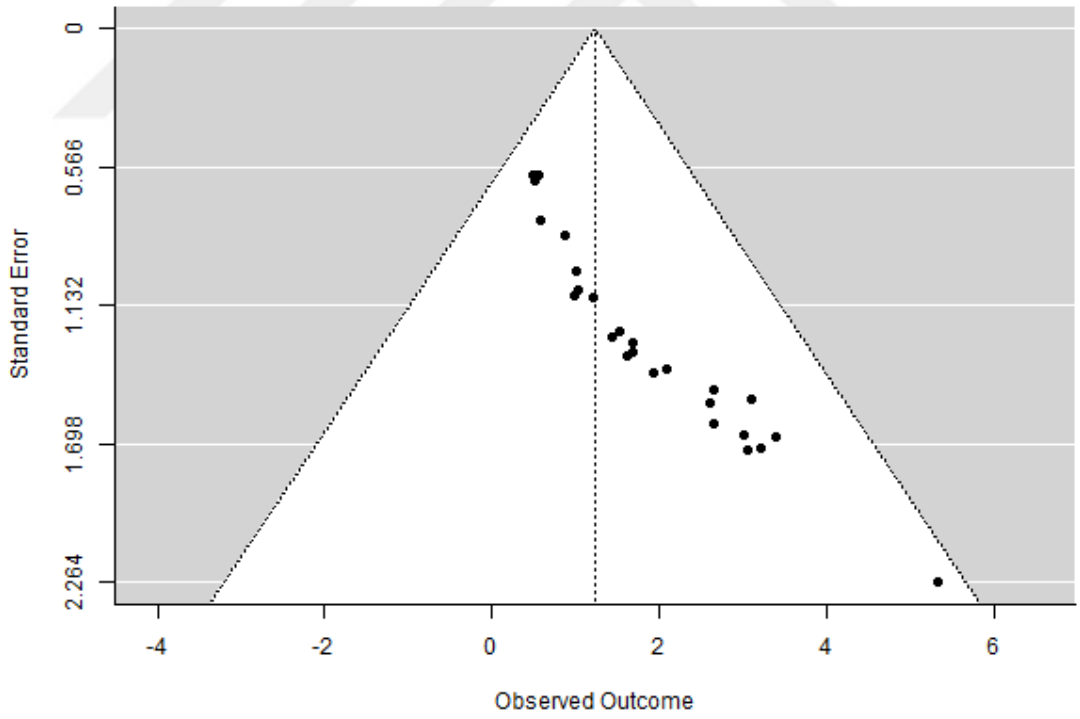
Grafik - 1: Hastalıksız sağkalım için orman grafiği



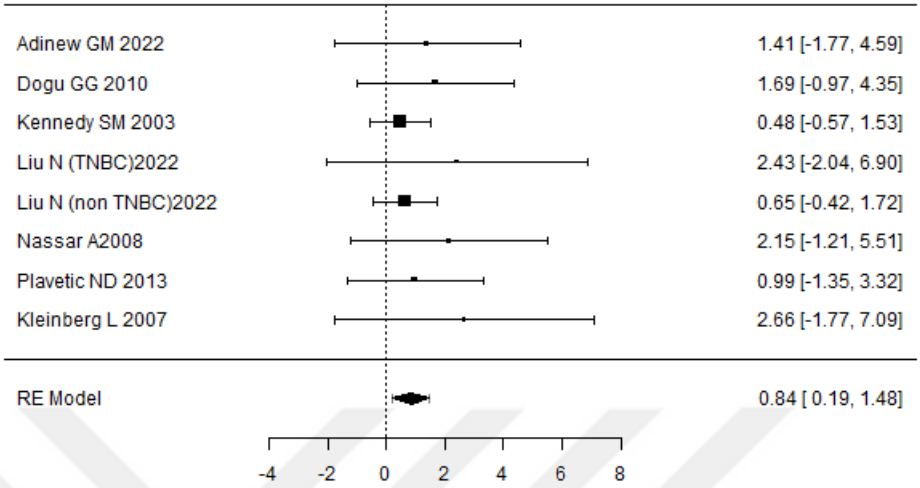
Grafik-2: Hastalıksız sağkalım için huni grafiği



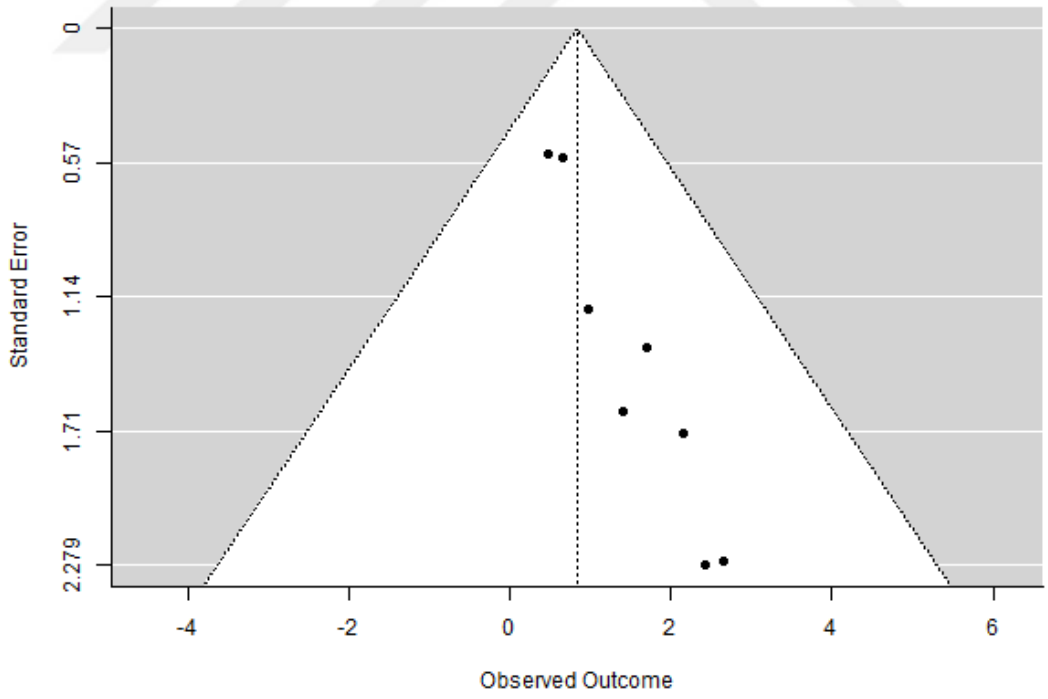
Grafik - 3: Genel sağkalım için orman grafiği



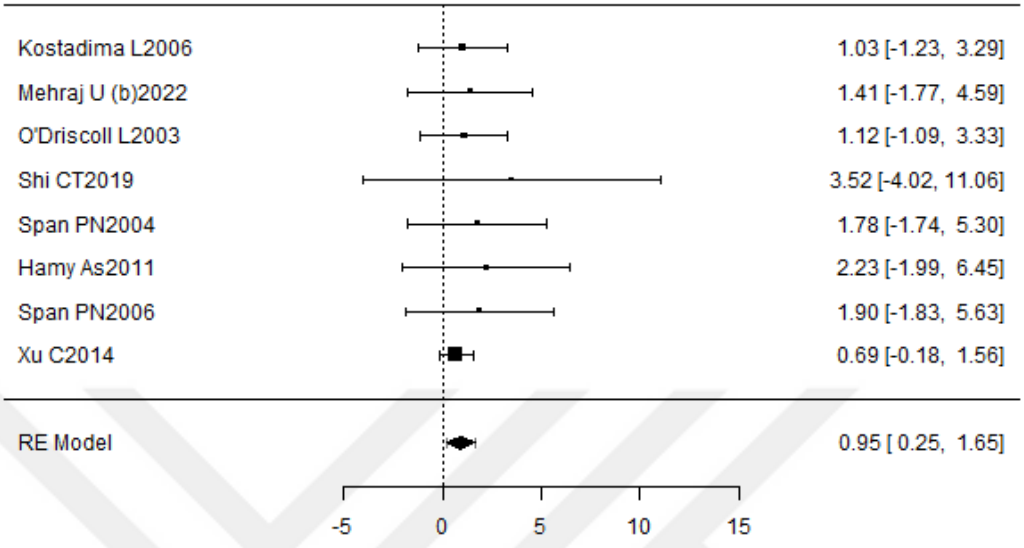
Grafik-4: Genel sağkalım için huni grafiği



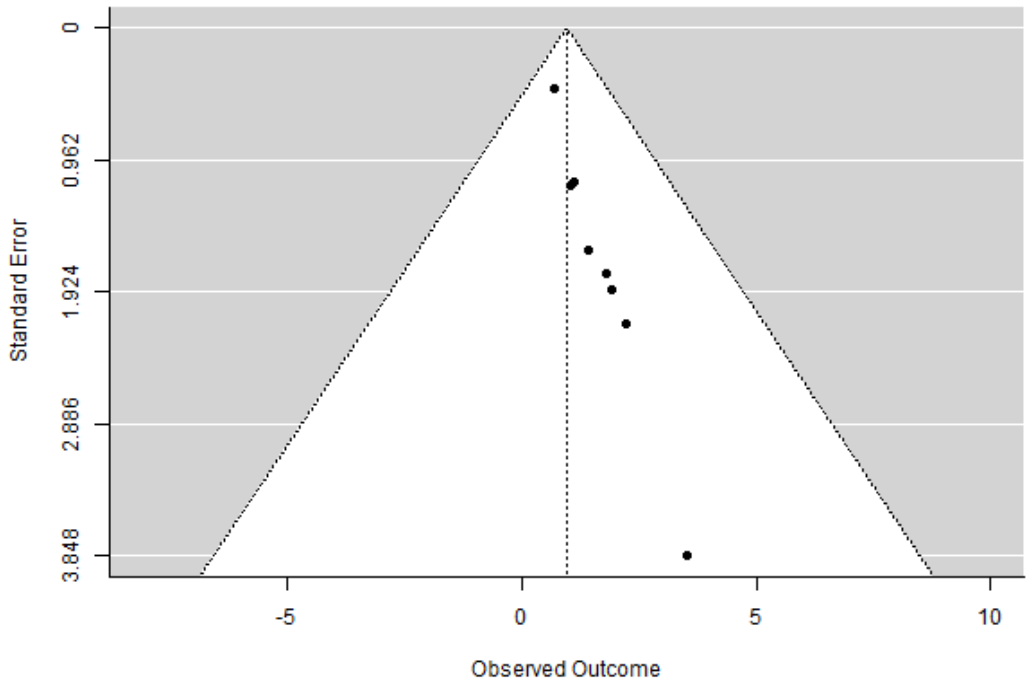
Grafik - 5: İmmunhistokimyasal yöntem ile değerlendirilen hastalıksız sağkalım için orman grafiği



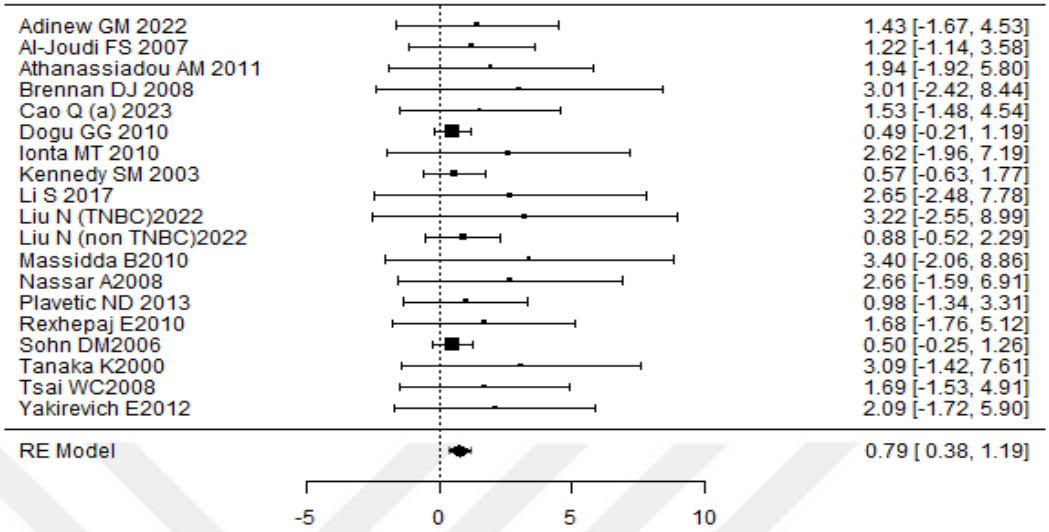
Grafik – 6: İmmunohistokimyasal yöntem ile değerlendirilen hastalıksız sağkalım için huni grafiği



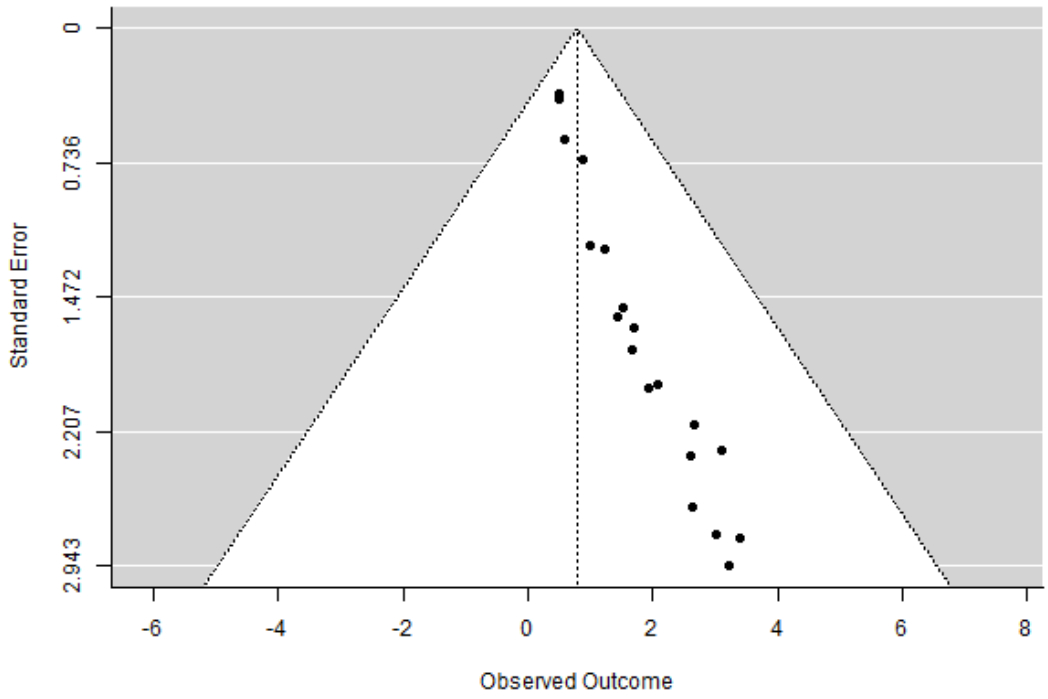
Grafik - 7: PCR yöntemi ile değerlendirilen hastalıksız sağkalım için orman grafiği



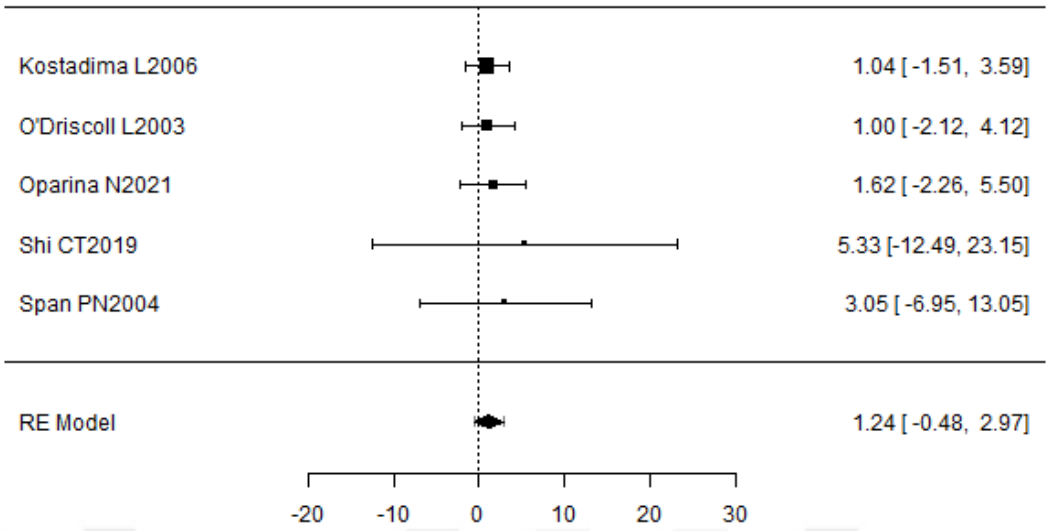
Grafik – 8: PCR yöntemi ile değerlendirilen hastalıksız sağkalım için huni grafiği



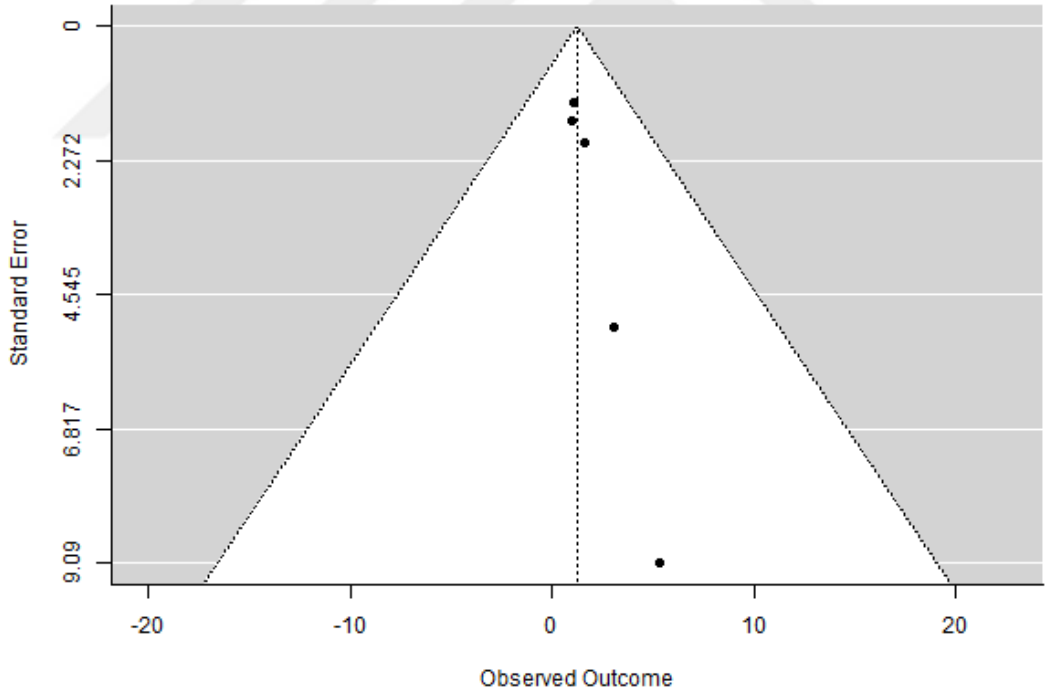
Grafik - 9: İmmunhistokimyasal yöntem ile değerlendirilen genel sağkalım için orman grafiği



Grafik - 10: İmmunhistokimyasal yöntem ile değerlendirilen genel sağkalım için huni grafiği



Grafik – 11: PCR yöntemi ile değerlendirilen genel sağkalım için orman grafiği



Grafik – 12: PCR yöntemi ile değerlendirilen genel sağkalım için huni grafiği

5.TARTIŞMA

Meme kanseri histopatolojik, genomik ve biyolojik açıdan heterojen bir gruptan oluşmaktadır. Gen ekspresyon panellerine ya da İHK olarak alt gruplara ayrılarak bireyselleştirilmiş olarak uygulanan, hedefleyici ajanları da içeren tedavilere rağmen izlemde rekürrens meydana gelmektedir. Rekürrens sonrasında prognoz kötü seyretmektedir. Bu nedenle meme kanseri tanılı hastalarda yeni prognostik belirteçlere, yeni tedavi hedeflerine ihtiyaç duyulmaktadır(220). Survivinin hücre siklusu düzenlenmesinde, apopitozis inhibisyonundaki ve anjiogenezin desteklenmesindeki rolü survivinin prognostik belirteç olarak değerlendirilmesi yanında tedavi hedefi olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Ayrıca survivin yetişkinlerde normal dokularda neredeyse saptanamazken, çoğu kanser dokusunda yüksek oranda eksprese edilmesi survivinin prognostik olarak ya da tedavi hedefi olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır(221). Apopitozis inhibitörleri ailesi üyesi olan survivin ekspresyonunda azalmanın, tümör hücre proliferasyonunu etkili bir şekilde inhibe ettiği ve kanser hücrelerinin tedaviye bağlı apoptozisini arttırdığı gösterilmiştir(222,223). Yapılan çalışmaların çoğunda İHK ya da PCR yöntemi ile survivin ekspresyonu saptanmasına rağmen bazı çalışmalarda ise elisa yöntemi ile survivin düzeyi değerlendirilmiştir.(224).

Çalışmamızda meme kanseri tanılı hastalarda survivin ekspresyonu ve sağkalımlar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. GSK ve survivin ekspresyonu ilişkisinin değerlendirildiği 24 çalışma, HSK ve survivin ekspresyonu ilişkisinin değerlendirildiği 15 çalışmanın meta-analizi yapılmıştır. Her iki grupta da yapılan meta-analizi sonucunda survivin istatistiksel olarak anlamlı kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır. Survivin saptama yöntemine göre gruplar İHK yönteme göre ya da PCR yöntemine göre kategorize edildiğinde de sonuçların değişmediği saptanmıştır. Yalnızca PCR yöntemi ile değerlendirilen survivin ekspresyonu ve GSK ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada sağkalıma etkisinin sınırlı olduğu saptanmıştır. Ancak rastgele etki modeli ile yapılan hesaplamalarda bu altgrup için p değerinin 0,05'ten büyük saptanmış olması nedeniyle bu altgrup meta-analizi sonuçlarının geçerli olmayabileceği düşünülmektedir.

Tanaka ve arkadaşlarının evre I, II, III 167 opere meme kanseri tanılı hastayı dahil ettikleri çalışmada İHK olarak survivin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Boyanma yüzdesine göre hastalar 5 gruba ayrılmıştır. Hasta örneklerinde % 5'in altında boyanma saptandığında skor0, %5-25 arasında boyanma saptandığında skor1, %25-50 arasında boyanma saptandığında skor2, %50-75 arasında boyanma saptandığında skor3, %75'den fazla boyanma saptandığında skor4 olarak gruplandırılmıştır. Skor 0 olarak hesaplanan hastalar survivin ekspresyonu açısından negatif kabul edilmiştir. Hastaların %70,7'sinde sitoplazmik survivin ekspresyonu pozitif saptanmıştır. Aynı çalışmada değerlendirilen klinikopatolojik faktörler olan menapoz durumu, yaş, tümör boyutu, klinik evre, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, HR durumu ile survivin ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamıştır. Yalnızca sitoplazmik bcl-2 ekspresyonu ile survivin ekspresyonu arasında korelasyon saptanmıştır. Sağkalım oranları bakımından değerlendirildiğinde de survivin ekspresyonunun GSK ile istatistiksel anlamlı ilişkisi gösterilememiştir(18).

O'Driscoll ve arkadaşlarının 106 meme kanseri tanılı hastada PCR yöntemi ile survivin ve survivin varyantları survivin-DEx3, survivin-2B ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada, dahil edilen hasta örneklerinin %68'inde ekspresyon saptanmıştır. Aynı zamanda %54,7 hasta örneğinde survivin varyantları saptanmıştır. Aynı çalışmada değerlendirilen bcl-2 ekspresyonu ve survivin ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanamamıştır. Bcl-2 ekspresyonu ve sağkalımlar arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanırken survivin ve varyantlarının ekspresyonu ve HSK, GSK arasında ilişki saptanamamıştır(19).

Kennedy ve arkadaşlarının 293 meme kanseri tanılı hastada İHK olarak survivin ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada sitoplazmik ve nükleer boyanma değerlendirilmiştir. Boyanma yüzdelerine göre hastalar 5 gruba ayırılmıştır. Hasta örneklerinde % 5'in altında boyanma saptandığında skor0, %5-20 arasında boyanma saptandığında skor1, %21-50 arasında boyanma saptandığında skor2, %51-75 arasında boyanma saptandığında skor3, %75'den fazla boyanma saptandığında skor 4 olarak gruplandırılmıştır. Yüzde 20 altında boyanma negatif olarak kabul edilmiştir. Yüzde 60 hasta İHK olarak pozitif kabul edilmiştir. Survivin ekspresyonu pozitif saptanan 176 hastanın 139'unda nükleer boyanma saptanmıştır. Nükleer boyanma saptanan

olguların da 91'inde yalnızca nükleer boyanma geriye kalan 48 olguda nükleer ve sitoplazmik boyanma saptanmıştır. Otuzyedi olguda yalnızca sitoplazmik boyanma saptanmıştır. Nükleer survivin ekspresyon negatifliği istatistiksel olarak anlamlı kısa relapssız sağkalım ile ilişkili saptanmıştır. Değerlendirilen diğer klinikopatolojik faktörlerle nükleer survivin ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Sitoplazmik survivin ekspresyonu ise relapssız sağkalım ile istatistiksel anlamlı ilişkili olmadığı saptanmıştır. Nükleer survivin ekspresyonu ve GSK arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Yapılan çoklu analizde de nükleer survivin ekspresyonu ve sağkalımlar arasındaki ilişkinin devam ettiği gözlenmiştir. Nükleer survivin ekspresyonunun relapssız sağkalım ve GSK için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçları ile %20 üzerinde nükleer survivin ekspresyonunun, ekspresyon göstermeyenler ile karşılaştırıldığında relaps ve ölüm riskinde yaklaşık %45 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir(21). Bu çalışmaya benzer sonuçlar Okada ve arkadaşlarının mide kanseri tanılı hastalarda survivin ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada saptanmıştır. Nükleer survivin ekspresyonu iyi prognoz ile ilişkili saptanmış iken sitoplazmik survivin ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili saptanmıştır(216). Survivin, hem nukleusta kromozomal bir passenger protein hem de sitoplazmik mikrotübül ile ilişkili bir protein olarak tanımlanmıştır. Survivin normalde hücre siklusunun G2/M fazında hücre siklusu tarafından düzenlenen bir şekilde eksprese edilir ve mitoz sırasında mitotik iğ mikrotübülleri ile ilişkilidir. Survivin ve mikrotübül etkileşimlerinin bozulmasının, survivinin antiapoptotik fonksiyonunun kaybına ve mitoz sırasında kaspaz-3 aktivitesinin artmasına neden olabileceği öne sürülmüştür(225). Fortugno ve arkadaşlarının, yeni bir monoklonal ve poliklonal antikor panelini kullandıkları çalışmada, survivinin hücrenin farklı bölümlerinde bulunduğu gösterilmiştir. Nükleer ve sitoplazmik survivin immünokimyasal olarak da farklıdır, hücre siklusu ilerlemesi sırasında bağımsız olarak modüle edilir ve yalnızca sitozolik survivin p34cdc2 ile birleşir. Survivinin, p34cdc2 - siklin B tarafından fosforilasyonunun apoptozis inhibisyonu için bir gereklilik olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun nükleer survivin için geçerli olmayabileceği belirtilmektedir(226).

Span ve arkadaşlarının 275 opere meme kanseri tanılı hastada survivin ekspresyonunu kantitatif PCR yöntemi ile değerlendirdikleri çalışmada tümör

dokusunda survivin mRNA konsantrasyonları 10-14000 kopya sayısı arasında değiştiği saptanmıştır. Değerlendirilen klinikopatolojik faktörlerden yaş ile survivinin negatif korelasyon gösterdiği, yüksek derece tümörlerde dereceI ve derece II tümörler ile karşılaştırıldığında daha yüksek survivin ekspresyonu saptandığı ÖR ve PR negatif grupta daha yüksek survivin ekspresyonu saptandığı gösterilmiştir. Yüksek survivin ekspresyonu relapssız sağkalım ve GSK açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı düzeyde düşük sağkalımlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çoklu analizde de survivin ekspresyonu ve sağkalımlar arasındaki ilişkinin değişmediği survivinin sağkalımlar açısından kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(22).

Al-Joudi ve arkadaşlarının 170 meme kanseri tanılı hastada İHK olarak survivin ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada poliklinonal antikor kullanılmıştır. Survivin ekspresyonu boyanma yüzdesi ve yoğunluğu çarpımı sonrasında sınıflama yapıdığında negatif, düşük, orta ve yüksek olarak hastalar gruplara ayırılmıştır. Boyanma alanı da nükleer, nükleer ve sitoplazmik, sitoplazmik olarak ayrıca belirtilmiştir. Survivin ekspresyonu yüksek olan hastaların GSK oranları düşük olan gruba göre daha düşük saptanmasına rağmen aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır(227).

Athanassiadou ve arkadaşlarının 140 opere meme kanserini dahil ettikleri çalışmada İHK olarak survivin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Nükeer veya sitoplazmik survivin boyanması değerlendirilmiştir. Hastalar İHK olarak boyanmaya göre boyanma saptanmadığında skor 0, hücrelerin %10'dan azında boyanma saptandığında skor 1, hücrelerin %11-50'sinde orta derece ya da kuvvetli boyanma saptandığında skor 2, hücrelerin %50'sinden fazlasında boyanma saptandığında skor 3 olarak gruplandırılmıştır. Survivin ekspresyonu %65,7 hasta örneğinde saptanmıştır. Ekspresyonun yalnızca nukleusta, yalnızca sitoplazmada ya da sitoplazma ve nukleusta birlikte saptandığı hasta örnekeri bildirilmiştir. Sitoplazmik ekspresyon %81,5 örnekte, nükleer ekspresyon %28 örnekte saptanmıştır. Survivinin çalışmaya dahil edilen hastaların değerlendirilen prognostik klinikopatolojik belirteçlerinden yüksek histolojik derece, tümör boyutu, tutulan bölgesel lenf nodu sayısı, ÖR ve PR negatifliği, HER2 pozitifliği ile istatistiksel anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Survivin ekspresyonu pozitif olan hastaların istatistiksel anlamlı düşük genel sağkalıma sahip oldukları gösterilmiştir(228).

Brennan ve arkadaşlarının 102 opere meme kanseri tanılı hastada İHK olarak survivin ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada İHK olarak nükleer ve sitoplazmik survivin ekspresyonu doku mikroarray yöntemi ile değerlendirilmiştir. Boyanma yüzdesine göre sınıflandırılığında boyanma saptanmayan grup skor 0, %1-5 arasında boyanma saptandığında skor 1, %6-15 arasında boyanma saptandığında skor 2, %16'dan fazla boyanma saptandığında skor 3 olarak değerlendirilmiştir. Boyanma yoğunluğuna göre negatif, ılımlı, orta, yüksek yoğunluk olarak sınıflama yapılmıştır. Survivin ekspresyonunun düşük sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır(229).

Cao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada İHK olarak survivin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Survivinin İHK boyanma yoğunluğuna göre negatif, ılımlı, orta, yüksek yoğunluk olarak sınıflama yapılmıştır. İHK olarak boyanan hücre yüzdesine göre boyanma saptanmadığında skor 0, %20 ve daha az oranda boyanma saptandığında skor 1, %21-50 arasında boyanma saptandığında skor 2, %51-80 arasında boyanma saptandığında skor 3, %80'den fazla hücrede boyanma saptandığında skor 4 olarak gruplandırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinikopatolojik prognostik faktörleri ile karşılaştırıldığında survivin ekspresyonunun tümör boyutu, TNM evresi, yaş, HR durumu, HER2 pozitifliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Prognostik faktörlerle ilişkisi gösterilmiş olmasına rağmen survivin ekspresyonunun GSK üzerine anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir(230).

Ionta ve arkadaşlarının 53 T4 meme kanseri tanılı hastada İHK olarak survivin ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada hasta örnelerinde %10 dan fazla hücrede nükleer ya da sitoplazmik boyanma saptandığında survivin ekspresyonu bakımından pozitif kabul edilmiştir. Survivin ekspresyonu saptanan hastaların saptanmayan hastalara göre daha kısa HSK ve GSK'ye sahip oldukları belirtilmiştir(231).

Kostadima ve arkadaşlarının 275 opere evre II ve III meme kanseri tanılı hastayı dahil ettikleri çalışmada PCR yöntemi ile survivin ekspresyonu kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Survivin mRNA'sı hastaların %97'sinde saptanmıştır. Artan survivin mRNA transkripsiyonunun yüksek nükleer derece, yüksek nodal tutulum, HR durumu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Survivin ekspresyonunun HSK ya da GSK açısından anlamlı düzeyde etkisi olmadığı gösterilmiştir(232).

Li ve arkadaşları 110 evre I-III meme kanseri tanılı hasta örneğinde İHK olarak survivin ekspresyonunu değerlendirmiştir. Boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesine göre skorlama yapılarak iki skorun çarpımı sonrasında 0-4 puan arasında alanlar düşük ekspresyon 5 ve üzerinde puan alanlar yüksek ekspresyon olarak gruplandırılmıştır. %57,27 örnekte yalnızca nükleer ekspresyon, %19,09 örnekte yalnızca sitoplazmik ekspresyon, %15,45 örnekte sitoplazmik ve nükleer ekspresyon saptanmıştır. Nükleer yüksek survivin ekspresyonu tümör boyutu, TNM evresi, lenf nodu metastazı varlığı ile ilişikili saptanmıştır. Nükleer yüksek survivin ekspresyonun düşük GSK ve progresyonsuz sağkalım ile ilikili olduğu gösterilmiştir(233).

Liu ve arkadaşlarının survivin ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada 142 meme kanseri tanılı hasta üçlü negatif ve üçlü negatif olmayan olarak iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Nükleer ve sitoplazmik survivin ekspresyonu İHK olarak değerlendirilmiştir. Boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi çarpımı sonucu immunreaksiyon skoru elde edilmiştir. Hesaplama sonucunda 0 puan alan negatif grubu oluşturmaktadır. Üçlü negatif hasta grubunda %78,9 oranında survivin ekspresyonu saptanırken, üçlü negatif olmayan grupta %73,1 oranında survivin ekspresyonu saptanmıştır. Üçlü negatif grupta klinikopatolojik prognostik faktörlerden yalnızca tümör boyutu ile korelasyon saptandığı, üçlü negatif olmayan grupta ise prognostik faktörlerle korelasyon saptanmadığı belirtilmiştir. Üçlü negatif grupta survivin ekspresyonu saptanan grupta düşük HSK ve GSK saptandığı, üçlü negatif olmayan grupta ise sağkalımlar ile ilişkisi olmadığı, sonuçların çoklu analizde de değişmediği belirtilmiştir(234).

Massiada ve arkadaşlarının meme kanseri tanılı hastalarda İHK olarak survivin ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada dahil edilen hasta grubunun klinikopatolojik prognostik faktörleri ile korelasyon saptanmamıştır. Survivin ekspresyonu olan hastaların daha düşük GSK'ye sahip oldukları gösterilmiştir(235).

Nassar ve arkadaşlarının 37 meme kanseri tanılı hastayı dahil ettikleri çalışmada, İHK olarak survivin ekspresyonu boyanma yoğunluğu, boyanma yüzdesi değerlendirilmiştir. Dahil edilen hastaların %81,1'inde survivin ekspresyonu saptanmıştır. Diğer prognostik klinikopatolojik faktörler ile korelasyon

saptanmamıştır. Survivin ekspresyonu saptanan ve saptanmayan hasta grupları arasında GSK ve HSK'ler açısından anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir(236).

Oparina ve arkadaşlarının PCR ile survivin ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmaya üç farklı kohort dahil edilmiştir. Survivin ekspresyonu saptanmamasının uzun GSK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(237)

Plavetic ve arkadaşlarının 215 opere meme kanseri tanılı hastayı dahil ettikleri sağkalım açısından 188 hastanın verilerini değerlendirdikleri çalışmada survivin ekspresyonu doku mikroarray yöntemi ile değerlendirilmiştir. Dahil edilen hastaların %89,3'ünde survivin ekspresyonu saptanmıştır. Klinikopatolojik prognostik faktörlerden HR durumu, nükleer derece, histolojik derece ile korelasyon saptanmıştır. Artmış survivin ekspresyonu uzun HSK ve GSK ile ilişkili saptanmıştır. Yüzde 60 ve üzerinde boyanma saptanan hastaların daha uzun HSK ve GSK'ye sahip oldukları belirtilmiştir. Survivin boyanmasının sitoplazmik ve nükleer olduğu çoğunlukla nükleer olduğu açıklanmıştır(238).

Rexhepaj ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 359 meme kanseri tanılı hastada survivin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Nükleer survivin ekspresyonu düşük GSK ile ilişkili saptanmıştır(239).

Shi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya 150 opere üçlü negatif meme kanseri tanılı hasta dahil edilmiştir. Kantitatif PCR ile survivin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Survivin ekspresyonu düşük HSK ve GSK ile ilişkili saptanmıştır(240).

Sohn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 80 meme kanseri tanılı hastada survivin ekspresyonu İHK yöntem ile değerlendirilmiştir. Sitoplazmik ya da nükleer boyanma birlikte değerlendirilmiştir. Hücrelerin boyanma yüzdesine göre, %10'dan az hücre boyandığında skor 0, %10-20 arasında hücre boyandığında skor 1, %21-50 hücre boyandığında skor2, %51-100 hücre boyandığında skor 3 olarak sınıflama yapılmıştır. Toplamda %65 hücrede boyanma saptanırken, %11,3 hücrede yalnızca nükleer, %31,3 hücrede yalnızca sitoplazmik boyanma saptanmıştır. Sitoplazmik survivin ekspresyonu ile lenf nodu metastazı, evre, histolojik derece arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Toplam survivin ekspresyonu ve GSK arasında ilişki saptanmazken, sitoplazmik survivin ve GSK arasında istatistiksel anlamlı ilişki

saptanmıştır. Yüksek survivin ekspresyonu saptanan hastalarda düşük sağkalım süreleri saptandığı belirtilmiştir. GSK açısından survivin ekspresyonunun katkısı olmadığı belirtilmiştir(241).

Tsai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada invaziv meme kanseri, duktal karsinoma in situ, normal meme dokusunda İHK yöntem ile survivin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Boyanma yoğunluğu ve sitoplazmik boyanan hücrelerin çarpımı sonucunda 0 ile 400 arasında değişen skor elde edilmiştir. İnvaziv meme kanseri tanılı hasta örneklerinde survivin ekspresyonun, tümör boyutu, lenf nodu sayısı, hastalık evresi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Boyanma skoru invaziv meme kanseri tanılı hasta örneklerinde çalışmaya dahil edilen diğer hasta örnekleri ile karşılaştırıldığında yüksek saptanmıştır. İnvaziv meme kanseri tanılı hastalarda yüksek survivin ekspresyonu düşük GSK ile ilişkili saptanmıştır(242).

Yakirevich ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 226 meme kanseri tanılı hasta örneğinde İHK olarak survivin ve asetile survivin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Survivin ile boyanma yoğunluğu ve boyanan hücre yüzdeleri çarpımı sonucunda skor elde edilmiştir. Bu çalışmada hastalar aynı zamanda HR ekspresyonlarına göre moleküler altgruplara ayrılmıştır. Survivin ekspresyonu düşük GSK ile ilişkili saptanırken, asetile survivin ve GSK arasında istatistiki anlamlı ilişki saptanamamıştır. Survivin ve sağkalım arasındaki ilişkinin çoklu analizde de devam ettiği belirtilmiştir. Altgruplarda yapılan değerlendirmede anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(243).

Yamashita ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada opere meme kanseri tanılı hastalarda kantitatif PCR ile survivin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Yüksek survivin ekspresyonu düşük HSK ve GSK ile ilişkili saptanmıştır(244).

Adinew ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada üçlü negatif meme kanseri tanılı hastalarda İHK olarak survivin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Survivin ekspresyonu yüksek olan grupta HSK ve GSK süreleri düşük saptanmıştır. Sistemik olarak tedavi uygulanan ya da uygulanmayan gruplar olarak kategorize edildiğinde aradaki istatistiksel anlamlılığın devam ettiği saptanmıştır(245).

Gököz Doğu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 30 üçlü negatif meme kanseri tanılı hastada survivin ekspresyonu İHK olarak değerlendirilmiştir. Bu

çalışmada nükleer ve sitoplazmik survivin ekspresyonu yüzdesine göre skorlama yapılarak hastalar sonuçlara göre 4 alt gruba ayrılmıştır. Boyanma saptanmayan ya da %10'a kadar boyanma saptanmayan grup skor0, %10-20 arasında boyanma saptanan grup skor1, %21-50 arasında boyanan grup skor2, %50'den fazla boyanma saptanan grup skor 3 olarak gruplandırılmıştır. Skor 0 ve skor 1 olarak hesaplanan hasta grubu survivin ekspresyonu açısından negatif olarak kabul edilmiştir. Dahil edilen hastaların %33,3'ünde İHK olarak survivin ekspresyonu saptanmıştır. Survivin ekspresyonu ve HSK arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bu çalışma sonucunda saptanamamıştır(246).

Hamy ve arkadaşlarının neoadjuvan kemoterapi uygulanan evre2 evre3 meme kanseri tanılı hasta grubunda PCR yöntemi ile survivin ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada survivin ekspresyonunun yüksek saptandığı hasta grubunda HSK'nın istatistiksel anlamlı daha düşük olduğu saptanmıştır (p 0,003). Ayrıca yüksek survivin ekspresyonu ve uygulanan kemoterapi ile patolojik tam yanıt sağlanması arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Sağkalımlar arasındaki farkın uygulanan kemoterapi ile elde edilen patolojik tam yanıttan bağımsız olduğu gösterilmiştir(247).

Kleinberg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada meme kanseri tanılı hastada İHK olarak survivin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Nükleer ve/veya sitoplazmik boyanma değerlendirilmiştir. Boyanma derecesine göre hastalar 5 gruba ayırıldılar. Boyanma saptanmadığında skor 0, %1-5 arasında boyanma saptandığında skor 1, %6-25 arasında boyanma saptandığında skor 2, %26-75 arasında boyanma saptandığında skor 3, %75'den fazla boyanma saptandığında skor 4 olarak gruplandırılmıştır. Sitoplazmik survivin ekspresyonu düşük HSK ile ilişkili saptanmıştır(248).

Span ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 275 meme kanseri tanılı hastada survivin ve varyantları olan survivin-deltaEx3, survivin 2alfa, survivin-2beta ve survivin-3beta ekspresyonu kantitatif PCR ile değerlendirilmiştir. Survivin değerlendirilen klinikopatolojik faktörlerden yaş, menapoz durumu, HR durumu ve histolojik derece ile korele saptanmıştır. Varyant delta yaş, histolojik derece, HR durumu ile korele saptanmıştır. Varyant 2alfa yaş, HR durumu ile korele saptanmıştır. Survivin 2beta tutulan lenf nodu sayısı ve HR durumu ile korele saptanmıştır. Survivin

3beta HR durumu ile korele saptanmıştır. Survivin, survivin 2alfa ve survivin 3beta relapssız sağkalım ile ilişkili saptanmıştır. Çoklu analizde survivin ekspresyonlarının relapssız sağkalıma etkisinin devam ettiği saptanmıştır(249).

Xu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada evre I, II, III meme kanseri tanılı hastalarda kantitatif PCR yöntemi ile survivin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Survivin ekspresyonu değerlendirilen klinikopatolojik prognostik faktörlerden histolojik derece, lenf nodu tutulumu, TNM evresi, HR durumu, HER2 ekspresyonu, vasküler invazyon, Ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkili saptanmıştır. Yüksek survivin ekspresyonu düşük HSK ile ilişkili saptanmıştır(250).

Mehraj ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada meme kanseri tanılı hastalarda kantitatif PCR yöntemi ile değerlendirilen survivin ekspresyonu ve HSK ilişkisi değerlendirilmiştir. Aynı zamanda meme kanseri histolojik alttipleri ve normal dokular survivin ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında histolojik altgrupların tamamında yüksek oranda survivin ekspresyonu saptanmıştır. Meme kanseri altgrupları arasında yapılan karşılaştırmada survivin ekspresyonu en yüksek oranda ÜNMK altgrubunda saptanmıştır. Survivin ekspresyonu klinikopatolojik prognostik faktörlerden, yaş, lenf nodu tutulumu, HR durumu ile ilişkili saptanmıştır. Aynı zamanda yüksek survivin ekspresyonu düşük HSK ile ilişkili saptanmıştır(251).

Normal doku ile karşılaştırıldığında kanser dokusunda survivinin hem İHK yöntem ile hem de PCR yöntemi ile daha yüksek oranda eksprese edilmesi tanısal olarak kullanılabileceğini de düşündürmktedir. Aynı zamanda tedavi hedefi olarak survivinin araştırıldığı çalışma sonuçları açıklanmaktadır. Survivin mRNA yı hedefleyen EZN-3042 olarak adlandırılan modifiye RNA oligonükleotid ve YM-155 olarak adlandırılan küçük moleküllü survivin inhibitörü ile ilgili çalışmalar devam etmektedir(252,253)

PCR yöntemi ile yapılan çalışmalardaki survivin ekspresyonunun GSK ve HSK açısından prognozla ilişkisini değerlendiren çalışmalardaki farklı sonuçların kullanılan yöntem farklılığından kaynaklanabileceği (kalitatif ya da kantitatif yöntem kullanılması), çalışmalardaki hasta gruplarının birbirinden farklı olması (histolojik alttip, klinikopatolojik prognostik faktörler), çalışmalardaki izlem sürelerinin birbirinden farklı olması, farklı evrelerdeki hastaların çalışmaya dahil edilmesi, bazı

çalışmalarda survivin ekspresyonu ve klinikopatolojik faktörler arasında ilişki belirtilmesine rağmen survivin ekspresyonunun yüksek ya da düşük saptandığı gruplar arasında klinikopatolojik faktörlerin eşit dağılmamış olması ile açıklanmaya çalışılmıştır.

İHK yöntem ile yapılan çalışmalardaki survivin ekspresyonunun GSK ve HSK açısından prognozla ilişkisini değerlendiren çalışmalardaki farklı sonuçların kullanılan antikorlardaki farklılıklar (nükleer ve sitoplazmik boyanma için farklı antikorlar, herikisini de boyayan farklı antikorlar), İHK boyama için kullanılan yöntemlerin farklı olmasına, değerlendirme yöntemlerindeki farklılıklar, standardize edilmiş pozitiflik sınırının kabul edilmemiş olmasına, dahil edilen hasta evreleri arasındaki heterojenlik, dahil edilen hastaların histolojik alt grupları arasındaki heterojenlik, takip süreleri arasındaki farklılık, dahil edilen hasta grupları arasındaki moleküler alt gruplar açısındaki farklılık, sitoplazmik ya da nükleer ekspresyon gibi hücrenin farklı lokalizasyonlarındaki survivin ekspresyonunun farklı etkilere neden olabileceği, bazı çalışmalarda klinikopatolojik prognostik belirteçlerin dahil edildiği çoklu analizde de survivin ekspresyonunun prognoza olan etkisinin devam ettiği açıklanmasına rağmen survivin ekspresyonu düşük ya da yüksek gruplar arasında klinikopatolojik faktörler açısından mevcut olan farklılıklar ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Meme kanseri de dahil olmak üzere çok sayıda kanser tanılı hastada survivin ekspresyonunun prognoz üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Survivin kanser tanılı hastalarda araştırılan önde gelen proteinlerden birisidir. Yaptığımız meta-analizi sonucunda dahil edilen çalışmaların çoğunda belirtildiği gibi survivin ekspresyonundaki artış kötü HSK ve kötü GSK ile ilişkili saptanmıştır. Survivin ekspresyonunun sağkalım üzerine etkisinin çoklu analizde kaybolduğunu belirten çalışmaların bulunması, değerlendirilen hasta gruplarının survivin ekspresyonu açısından düşük ve yüksek olarak gruplandırıldığında bilinen klinikopatolojik prognostik faktörler açısından eşit dağılmamış olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda survivin ekspresyonunun sağkalıma etkisinin olmadığını ya da olumlu sağkalım ile ilişkisi olduğunu belirten çalışmaların da bulunması bu çalışmalardaki düşük ve yüksek ekspresyon gösteren hasta gruplarının da prognostik faktörler açısından eşit dağılmamış olabileceğini düşündürmektedir. Survivinin hücrenin farklı bölgelerinde saptanmış olması, farklı bölgelerde farklı işlevlere sahip olabileceğini bu

nedenle prognoz olarak farklı sonuçlara neden olabileceğini düşündürmektedir. Yaptığımız meta-analizi sonucunda İHK analiz ve PCR yöntemi altgruplarında HSK ve GSK açısından prognostik etkileri gösterilmiştir. Fakat genel olarak olumsuz prognostik faktör olarak ön plana çıkan survivin ekspresyonunun değerlendirilmesi PCR yöntemine ulaşımdaki güçlük, İHK yöntem ile değerlendirmede standardizasyonun bulunmaması nedeniyle prognostik faktör olarak kullanımını güçleştirecektir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, survivin ekspresyonu meme kanseri tanılı hasta örneklerinde normal dokuya göre yüksek oranda eksprese edilmektedir. Kanser dokusunda saptanan artmış survivin ekspresyonu meme kanseri tanılı hastalarda önemli prognostik belirteçlerden birisidir. Tedavi yanıtını ve prognozu etkileyebilir. Tedavi planı yapılırken ya da tedavi hedefi olarak kullanımı gündeme gelebilir. Fakat açıklanan çelişkili sonuçlar, değerlendirmede standardizasyon bulunmaması ve survivinin prognostik belirteç olarak tek başına kullanımının henüz standart bir uygulama olmaması nedeniyle; hasta ile ilgili verilecek kararlarda diğer klinikopatolojik prognostik belirteçlerin gözönünde bulundurulması uygun olacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A ve ark. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3): 209–49.
2. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. Adv Exp Med Biol. 2019;1152: 9-29.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet Oncol. 2018;19(1): 27-39.
4. de Almagro MC, Vucic D. The inhibitor of apoptosis (IAP) proteins are critical regulators of signaling pathways and targets for anti-cancer therapy. Exp Oncol. 2012; 34(3): 200-11.
5. Reed JC, Bischoff JR. BIRinging chromosomes through cell division—and survivin' the experience. Cell 2000; 102: 545–548.
6. Velculescu VE, Madden SL, Zhang L, Lash AE, Yu J, Rago C ve ark. Analysis of human transcriptomes. Nat Genet. 1999; 23(4): 387-8.
7. Adida C, Recher C, Raffoux E, Daniel MT, Taksin AL, Rousselot P ve ark. Expression and prognostic significance of survivin in de novo acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2000;111(1): 196-203.
8. Monzó M, Rosell R, Felip E, Astudillo J, Sánchez JJ, Maestre J ve ark. A novel anti-apoptosis gene: Re-expression of survivin messenger RNA as a prognosis marker in non-small-cell lung cancers. J Clin Oncol. 1999; 17(7): 2100-4.
9. Sarela AI, Macadam RC, Farmery SM, Markham AF, Guillou PJ. Expression of the antiapoptosis gene, survivin, predicts death from recurrent colorectal carcinoma. Gut. 2000; 46(5): 645-50.
10. Swana HS, Grossman D, Anthony JN, Weiss RM, Altieri DC. Tumor content of the antiapoptosis molecule survivin and recurrence of bladder cancer. N Engl J Med. 1999; 341(6): 452-3.
11. Sui L, Dong Y, Ohno M, Watanabe Y, Sugimoto K, Tokuda M. Survivin expression and its correlation with cell proliferation and prognosis in epithelial ovarian tumors. Int J Oncol. 2002; 21(2): 315-20.
12. Krajewska M, Krajewski S, Banares S, Huang X, Turner B, Bubendorf L ve ark. Elevated expression of inhibitor of apoptosis proteins in prostate cancer. Clin Cancer Res. 2003; 9(13): 4914-25.
13. Shang X, Liu G, Zhang Y, Tang P, Zhang H, Jiang H ve ark. Downregulation of BIRC5 inhibits the migration and invasion of esophageal cancer cells by interacting with the PI3K/Akt signaling pathway. Oncol Lett. 2018; 16(3): 3373-3379.

14. Tian QG, Wu YT, Liu Y, Zhang J, Song ZQ, Gao WF ve ark. Expressions and correlation analysis of HIF-1α, survivin and VEGF in patients with hepatocarcinoma. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018; 22(11): 3378-3385.

15. Zhou L, Lu J, Liang ZY, Zhou WX, Yuan D, Li BQ ve ark. High nuclear Survivin expression as a poor prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma. J Surg Oncol. 2018; 118(7): 1115-1121.

16. Hagenbuchner J, Kiechl-Kohlendorfer U, Obexer P, Ausserlechner M.J. BIRC5/Survivin as a target for glycolysis inhibition inhigh-stage neuroblastoma. Oncogene 2016; 35: 2052–2061.

17. Xu Y, Jin Y, Liu L, Zhang X, Chen Y, Wei J. Study of circulating IgG antibodies to peptide antigens derived from BIRC5 and MYC in cervical cancer. FEBS Open Bio. 2015; 5: 198–201.

18. Tanaka K, Iwamoto S, Gon G, Nohara T, Iwamoto M, Tanigawa N. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas. Clin Cancer Res. 2000; 6(1): 127-34.

19. O'Driscoll L, Linehan R, M Kennedy S, Cronin D, Purcell R, Glynn S ve ark. Lack of prognostic significance of survivin, survivin-deltaEx3, survivin-2B, galectin-3, bag-1, bax-alpha and MRP-1 mRNAs in breast cancer. Cancer Lett. 2003; 201(2): 225-36.

20. Chu JS, Shew JY, Huang CS. Immunohistochemical analysis of survivin expression in primary breast cancers. J Formos Med Assoc. 2004; 103: 925–931.

21. Kennedy SM, O'Driscoll L, Purcell R, Fitz-Simons N, McDermott EW, Hill AD ve ark. Prognostic importance of survivin in breast cancer. Br J Cancer. 2003; 88(7): 1077-83.

22. Span PN, Sweep FC, Wiegerinck ET, Tjan-Heijnen VC, Manders P, Beex LV ve ark. Survivin is an independent prognostic marker for risk stratification of breast cancer patients. Clin Chem. 2004; 50(11): 1986-93. doi: 10.1373/clinchem.2004.039149.

23. Altieri DC. Validating survivin as a cancer therapeutic target. Nat Rev Cancer. 2003; 3: 46-54.

24. TC Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri 2018 [İnternet]. 2023. [Erişim tarihi:10 Aralık 2023]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf

25. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies- An Updated Review. Cancers. 2021;13(17):4287.

26. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA ve ark. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. J Natl Cancer Inst. 2015;107(6):djv048.

27. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A ve ark. Breast Cancer Statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022; 72(6): 524-541.

28. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021; 71(1): 7-33.

29. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2016; 375(8): 794-8.

30. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR ve ark. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. Am J Epidemiol. 2000; 152(6): 514-27.

31. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K ve ark. Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353(3): 229-37.

32. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15(6): 1159-69.

33. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. Lancet Oncol. 2013; 14(10): 1009-19.

34. 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet. 1997; 350(9084): 1047-59.

35. Manson JE, Bassuk SS, Kaunitz AM, Pinkerton JV. The Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy: lessons learned. Menopause. 2020; 27(8): 918-928.

36. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. N Engl J Med. 2017; 377(23): 2228-2239.

37. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. Lancet Oncol. 2010; 11(6): 530-42.

38. Pan K, Chlebowski RT, Mortimer JE, Gunter MJ, Rohan T, Vitolins MZ ve ark. Insulin resistance and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. Cancer. 2020; 126(16): 3638-3647.

39. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2012; 13(11): 1141-51.

40. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol. 1994; 139(8): 819-35.

41. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol. 2000; 152(10): 950-64.

42. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV Jr, Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. J Clin Oncol. 2011; 29(12): 1564-9.

43. Reiner AS, Sisti J, John EM, Lynch CF, Brooks JD, Mellemkjær L ve ark. Breast Cancer Family History and Contralateral Breast Cancer Risk in Young Women: An Update From the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. J Clin Oncol. 2018; 36(15): 1513-1520.

44. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet. 2001; 358(9291): 1389-99.

45. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. Science. 2014; 343(6178): 1466-70.

46. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ ve ark. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017; 317(23): 2402-2416.

47. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. J Natl Cancer Inst. 1998; 90(8): 606-11.

48. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clin Cancer Res. 2012; 18(2): 400-7.

49. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S ve ark. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut. 2010; 59(7): 975-86.

50. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair Vve ark. International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. J Med Genet. 2010; 47(7): 436-44.

51. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B ve ark. Cancer Risks Associated With Germline *PALB2* Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. J Clin Oncol. 2020; 38(7): 674-685.

52. Breast Cancer Association Consortium; Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C ve ark. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. N Engl J Med. 2021; 384(5): 428-439.

53. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V ve ark. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. Ann Oncol. 2013; 24(2): 301-308.

54. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2015; 154(2): 213-24.

55. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP ve ark. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. Ann Intern Med. 2010; 152(7): 444-55; W144-54.

56. Visvanathan K, Fabian CJ, Bantug E, Brewster AM, Davidson NE, DeCensi A ve ark. Use of Endocrine Therapy for Breast Cancer Risk Reduction: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2019; 37(33): 3152-3165.

57. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Risk Reduction Version 1.2024 — October 31, 2023 [İnternet]. [Erişim tarihi:10 Aralık 2023]. Erişim adresi:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf

58. Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC ve ark. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. Ann Surg Oncol. 2007;14(12): 3335-44.

59. 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(9328): 187-95.

60. Islami F, Liu Y, Jemal A, Zhou J, Weiderpass E, Colditz G ve ark. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status--a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. 2015; 26(12): 2398-407.

61. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P ve ark. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer. 2016 Jan;52:138-54.

62. Hardefeldt PJ, Penninkilampi R, Edirimanne S, Eslick GD. Physical Activity and Weight Loss Reduce the Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis of 139 Prospective and Retrospective Studies. Clin Breast Cancer. 2018; 18(4): e601-e612.

63. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı. 2023. [Erişim tarihi:10 Aralık 2023]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari.html

64. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. J Pathol. 2011; 223(2): 307-17.

65. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. Histopathology. 2010; 57(2): 171-92.

66. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012; 490(7418): 61-70.

67. Natrajan R, Lambros MB, Geyer FC, Marchio C, Tan DS, Vatcheva R ve ark. Loss of 16q in high grade breast cancer is associated with estrogen receptor status: Evidence for progression in tumors with a luminal phenotype? Genes Chromosomes Cancer. 2009; 48(4): 351-65.

68. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, Knauer M, Retèl VP, Mook S ve ark. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. Breast Cancer Res Treat. 2011; 130(3): 725-34.

69. Expert Panel on Breast Imaging; Klein KA, Kocher M, Lourenco AP, Niell BL, Bennett DL, Chetlen A ve ark. ACR Appropriateness Criteria® Palpable Breast Masses: 2022 Update. J Am Coll Radiol. 2023; 20(5S): S146-S163.

70. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology. 1995; 196(1): 123-34.

71. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC, Cutter GR ve ark. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2002; 94(15): 1151-9.

72. Gutwein LG, Ang DN, Liu H, Marshall JK, Hochwald SN, Copeland EM ve ark. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions. Am J Surg. 2011; 202(2): 127-32.

73. Wang M, He X, Chang Y, Sun G, Thabane L. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. Breast. 2017; 31: 157-166.

74. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours.Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2).

75. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1992; 20(6): 479-89.

76. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. J Am Coll Surg. 1998; 186(4): 416-22.

77. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T ve ark. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. Cancer. 1996; 77(1): 113-20.

78. Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, Meunier M, Laurent M, Vielh P ve ark. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. Radiology. 1992; 185(3): 705-8.

79. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. Breast Cancer Res. 2004; 6(3): R149-56.

80. Desmedt C, Zoppoli G, Gundem G, Pruneri G, Larsimont D, Fornili M ve ark. Genomic Characterization of Primary Invasive Lobular Breast Cancer. J Clin Oncol. 2016; 34(16): 1872-81.

81. Gruel N, Lucchesi C, Raynal V, Rodrigues MJ, Pierron G, Goudefroye R ve ark. Lobular invasive carcinoma of the breast is a molecular entity distinct from luminal invasive ductal carcinoma. Eur J Cancer. 2010; 46(13): 2399-407.

82. Fechner RE. Histologic variants of infiltrating lobular carcinoma of the breast. Hum Pathol. 1975; 6(3) :373-8.

83. Shousha S, Backhous CM, Alaghband-Zadeh J, Burn I. Alveolar variant of invasive lobular carcinoma of the breast. A tumor rich in estrogen receptors. Am J Clin Pathol. 1986; 85(1): 1-5.

84. Sneige N, Wang J, Baker BA, Krishnamurthy S, Middleton LP. Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast: a report of 24 cases. Mod Pathol. 2002; 15(10): 1044-50.

85. Rakha EA, van Deurzen CH, Paish EC, Macmillan RD, Ellis IO, Lee AH. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: is it a prognostically significant pathological subtype independent of histological grade? Mod Pathol. 2013; 26(4): 496-501.

86. Anderson WF, Chu KC, Chang S, Sherman ME. Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004; 13(7): 1128-35.

87. Rakha EA, Lee AH, Evans AJ, Menon S, Assad NY, Hodi Z, Macmillan D, Blamey RW, Ellis IO. Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis. J Clin Oncol. 2010; 28(1) :99-104.

88. Liu XY, Jiang YZ, Liu YR, Zuo WJ, Shao ZM. Clinicopathological Characteristics and Survival Outcomes of Invasive Cribriform Carcinoma of Breast: A SEER Population-Based Study. Medicine (Baltimore). 2015; 94(31): e1309.

89. Rasmussen BB, Rose C, Thorpe SM, Andersen KW, Hou-Jensen K. Argyrophilic cells in 202 human mucinous breast carcinomas. Relation to histopathologic and clinical factors. Am J Clin Pathol. 1985; 84(6): 737-40.

90. Ranade A, Batra R, Sandhu G, Chitale RA, Balderacchi J. Clinicopathological evaluation of 100 cases of mucinous carcinoma of breast with emphasis on axillary staging and special reference to a micropapillary pattern. J Clin Pathol. 2010; 63(12): 1043-7.

91. Collins LC, Cole KS, Marotti JD, Hu R, Schnitt SJ, Tamimi RM. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study. Mod Pathol. 2011; 24(7): 924-31.

92. Barbashina V, Corben AD, Akram M, Vallejo C, Tan LK. Mucinous micropapillary carcinoma of the breast: an aggressive counterpart to conventional pure mucinous tumors. Hum Pathol. 2013; 44(8): 1577-85.

93. Koenig C, Tavassoli FA. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast. Am J Surg Pathol. 1998 ; 22(6): 698-703.

94. Kucukzeybek BB, Yigit S, Sari AA, Rezanko T, Durak E, Sadullahoglu C. Primary mucinous cystadenocarcinoma of the breast with amplification of the HER2 gene confirmed by FISH - case report and review of the literature. Pol J Pathol. 2014; 65(1): 70-3.

95. Chen H, Wu K, Wang M, Wang F, Zhang M, Zhang P. Invasive micropapillary carcinoma of the breast has a better long-term survival than invasive ductal carcinoma of the breast in spite of its aggressive clinical presentations: a comparison based on large population database and case-control analysis. Cancer Med. 2017; 6(12): 2775-2786.

96. Chen AC, Paulino AC, Schwartz MR, Rodriguez AA, Bass BL, Chang JC ve ark. Population-based comparison of prognostic factors in invasive micropapillary and invasive ductal carcinoma of the breast. Br J Cancer. 2014; 111(3): 619-22.

97. Vingiani A, Maisonneuve P, Dell'orto P, Farante G, Rotmensz N, Lissidini G ve ark. The clinical relevance of micropapillary carcinoma of the breast: a case-control study. Histopathology. 2013; 63(2): 217-24.

98. Vranic S, Tawfik O, Palazzo J, Bilalovic N, Eyzaguirre E, Lee LM ve ark. EGFR and HER-2/neu expression in invasive apocrine carcinoma of the breast. Mod Pathol. 2010; 23(5): 644-53.

99. Nelson RA, Guye ML, Luu T, Lai LL. Survival outcomes of metaplastic breast cancer patients: results from a US population-based analysis. Ann Surg Oncol. 2015; 22(1): 24-31.

100. Matoso A, Easley SE, Gnepp DR, Mangray S. Salivary gland acinar-like differentiation of the breast. Histopathology. 2009; 54(2): 262-3.

101. López-Bonet E, Alonso-Ruano M, Barraza G, Vazquez-Martin A, Bernadó L, Menendez JA. Solid neuroendocrine breast carcinomas: incidence, clinico-pathological features and immunohistochemical profiling. Oncol Rep. 2008; 20(6): 1369-74.

102. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991; 19(5): 403-10.

103. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V ve ark. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res. 2010; 12(4): 207.

104. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S ve ark. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). Arch Pathol Lab Med. 2010; 134(7): e48-72.

105. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS ve ark. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Arch Pathol Lab Med. 2018; 142(11): 1364-1382.

106. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS ve ark. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol. 2018; 36(20): 2105-2122.

107. Gresik CM, Godellas C, Aranha GV, Rajan P, Shoup M. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: a contemporary approach to its clinical and radiologic features and ideal management. Surgery. 2010; 148(4): 752-7; discussion 757-8.

108. Perou C, Sørlie T, Eisen M, Van De Rijn M, Jeffrey S, Rees C.A ve ark. Molecular portraits of human breast tumours. Nat. Cell Biol. 2000; 406: 747–752.

109. Sørlie T. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001; 98: 10869–10874.

110. Prat A, Perou C.M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol. Oncol. 2001; 5: 5–23.

111. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z ve ark. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. Genome Biol. 2007; 8(5): R76.

112. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T ve ark. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. J. Clin. Oncol. 2009;27:1160–1167.

113. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. Clin. Med. Insights Pathol. 2015; 8: 23–31.

114. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF ve ark. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. BMC Genomics. 2006; 7: 96.

115. Weigelt B, Baehner F.L, Reis-Filho J.S. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and

prediction: A retrospective of the last decade. J. Pathol. J. Pathol. Soc. Great Br. Irel. 2010; 220:2 63–280.

116. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo J.A, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. Cancer Treat. Rev. 2012; 38: 698–707.

117. Ades F. Luminal B breast cancer: Molecular characterization, clinical management, and future perspectives. J. Clin. Oncol. 2014; 32: 2794–2803.

118. Raj-Kumar P.-K, Liu J, Hooke J.A, Kovatich A.J, Kvecher L, Shriver C.D ve ark. PCA-PAM50 improves consistency between breast cancer intrinsic and clinical subtyping reclassifying a subset of luminal A tumors as luminal B. Sci. Rep. 2019; 9: 7956.

119. Plasilova M.L, Hayse B, Killelea B.K, Horowitz N.R, Chagpar A.B, Lannin D.R. Features oftriple negative breast cancer . Medicine. 2016; 95: e4614.

120. Lehmann B, Bauer J.A, Chen X, Sanders M.E, Chakravarthy A.B, Shyr Y ve ark. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J. Clin. Investig. 2011; 121: 2750–2767.

121. Santonja A, Sánchez-Muñoz A, Lluch A, Chica-Parrado M.R, Albanell J, Chacón J.I ve ark. Triple negative breast cancer subtypes and pathologic complete response rate to neoadjuvant chemotherapy. Oncotarget. 2018; 9: 26406–26416.

122. Weigelt B, Geyer F.C, Reis-Filho J.S. Histological types of breast cancer: How special are they? Mol. Oncol. 2010; 4: 192–208.

123. Prat A, Parker J.S, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz J.I ve ark. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. Breast Cancer Res. 2010; 12: R68.

124. Hennessy B.T, Gonzalez-Angulo A.-M., Stemke-Hale K., Gilcrease M.Z., Krishnamurthy S., Lee J.-S, Fridlyand J, Sahin A.., Agarwal R, Joy C ve ark. Characterization of a Naturally Occurring Breast Cancer Subset Enriched in Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Stem Cell Characteristics. Cancer Res. 2009; 69: 4116–4124.

125. Puisieux A, Pommier R, Morel A.-P, Lavial F. Cellular Pliancy and the Multistep Process of Tumorigenesis. Cancer Cell. 2018; 33: 164–172.

126. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B ve ark. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013; 24(9): 2206-23.

127. Hortobagyi GN, Connolly JN, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS ve ark. Breast Cancer. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK ve ark. Editörler AJCC (American Joint

Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing. Springer, Chicago 2018. 589-637.

128. Lanng C, Hoffmann J, Galatius H, Engel U. Assessment of clinical palpation of the axilla as a criterion for performing the sentinel node procedure in breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2007; 33(3): 281-4.

129. Dayes IS, Metser U, Hodgson N, Parpia S, Eisen AF, George R ve ark. Impact of ^{18}F-Labeled Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography Versus Conventional Staging in Patients With Locally Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2023; 41(23): 3909-3916.

130. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. BMJ. 2012; 344: e2718.

131. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A ve ark. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002; 347(16): 1227-32.

132. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E ve ark. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2012; 13(4): 412-9.

133. Rosenkranz KM, Ballman K, McCall L, Kubicky C, Cuttino L, Le-Petross H ve ark. The Feasibility of Breast-Conserving Surgery for Multiple Ipsilateral Breast Cancer: An Initial Report from ACOSOG Z11102 (Alliance) Trial. Ann Surg Oncol. 2018; 25(10): 2858-2866.

134. Newman LA. Decision Making in the Surgical Management of Invasive Breast Cancer-Part 2: Expanded Applications for Breast-Conserving Surgery. Oncology (Williston Park). 2017; 31(5): 415-20.

135. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M ve ark. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011; 378(9804): 1707-16.

136. Yang TJ, Ho AY. Radiation Therapy in the Management of Breast Cancer. Surg. Clin. N. Am. 2013; 93: 455–471

137. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL ve ark. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2014; 32(13): 1365-83. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1177.

138. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M ve ark. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of

long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012; 379(9814): 432-44.

139. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? Breast Cancer Res Treat. 1998; 52(1-3): 305-19.

140. Billena C, Wilgucki M, Flynn J, Modlin L, Tadros A, Razavi P ve ark. 10-Year Breast Cancer Outcomes in Women ≤35 Years of Age. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021; 109(4): 1007-1018.

141. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. PLoS One. 2009; 4(11): e7695.

142. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB ve ark. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. J Clin Oncol. 2016; 34(27): 3308-14.

143. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L ve ark. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. N Engl J Med. 2010; 362(22): 2053-65.

144. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM ve ark. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. J Clin Oncol. 2016; 34(12): 1315-22.

145. Shen Y, Yang Y, Inoue LY, Munsell MF, Miller AB, Berry DA. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(16): 1195-203.

146. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, Jeschke U, Dimpfl T, Mayr D ve ark. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? Breast Cancer Res Treat. 2010; 122(1): 27-34.

147. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA ve ark. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. Ann Oncol. 2012; 23(12): 3063-3069.

148. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P ve ark. EBCTCG. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017; 377(19) :1836-1846.

149. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. Breast Cancer Res Treat. 2009; 117(1): 199-204.

150. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. J Clin Oncol. 2010; 28(17): 2868-73.

151. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD ve ark. International Breast Cancer Study Group. Distinct clinical and

prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. J Clin Oncol. 2008; 26(18): 3006-14.

152. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z ve ark. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol. 2008; 26(19): 3153-8.

153. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rouke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1994; 24(1): 41-7.

154. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N ve ark. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(10): 729-35.

155. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V ve ark. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. Br J Cancer. 2007; 96(10): 1504-13.

156. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. Breast. 2008; 17(4): 323-34.

157. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S ve ark. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2021; 113(7): 808-819.

158. Pertschuk LP, Kim DS, Nayer K, Feldman JG, Eisenberg KB, Carter AC ve ark. Immunocytochemical estrogen and progestin receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathologic, demographic, and biochemical correlations and relationship to endocrine response and survival. Cancer. 1990; 66(8): 1663-70.

159. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF ve ark. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. J Clin Oncol. 2011; 29(30): 4014-21.

160. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B ve ark. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. J Clin Oncol. 2016; 34(9): 927-35.

161. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA ve ark. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. Br J Cancer. 2014; 110(3): 565-72.

162. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. J Clin Oncol. 1989; 7(8): 1120-8.

163. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM ve ark. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. J Clin Oncol. 2008; 26(35): 5697-704.

164. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE ve ark. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. Lancet Oncol. 2018; 19(1): 40-50.

165. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A ve ark. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100(18): 10393-8.

166. Foekens JA, Peters HA, Look MP, Portengen H, Schmitt M, Kramer MD ve ark. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. Cancer Res. 2000; 60(3): 636-43.

167. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M. Clinical relevance of invasion factors urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination. J Clin Oncol. 2002; 20(4): 1000-7.

168. Bidard FC, Vincent-Salomon A, Gomme S, Nos C, de Rycke Y, Thiery JP ve ark. Disseminated tumor cells of breast cancer patients: a strong prognostic factor for distant and local relapse. Clin Cancer Res. 2008; 14(11): 3306-11.

169. Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC ve ark. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353(8): 793-802.

170. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M ve ark. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2004; 351(27): 2817-26.

171. Leone JP, Graham N, Tolaney SM, Leone BA, Freedman RA, Hassett MJ ve ark. Estimating long-term mortality in women with hormone receptor-positive breast cancer: The 'ESTIMATE' tool. Eur J Cancer. 2022; 173: 20-29.

172. Li Z, Yin S, Zhang L, Liu W, Chen B. Prognostic value of reduced E-cadherin expression in breast cancer: A meta-analysis. Oncotarget. 201; 8: 16445–16455.

173. Olivier M, Langerød A, Carrieri P, Bergh J, Klaar S, Eyfjord J ve ark. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1794 patients with breast cancer. Clin. Cancer Res. 2006; 12: 1157–1167.

174. Petitjean A, Achatz M.I, Borresen-Dale A.L, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: Functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. Oncogene 2007; 2: 2157–2165.

175. Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. Mol Cancer. 2015; 14: 48.

176. McIlwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase functions in cell death and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013; 5(4): a008656.

177. Brady SW, Zhang J, Tsai MH, Yu D. PI3K-independent mTOR activation promotes lapatinib resistance and IAP expression that can be effectively reversed by mTOR and Hsp90 inhibition. Cancer Biol Ther. 2015; 16(3): 402-11.

178. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. Nat Med. 1997; 3: 917-921.

179. Li F, Ambrosini G, Chu EY, Plescia J, Tognin S, Marchisio PC ve ark. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. Nature. 1998; 396(6711): 580-4.

180. Chantalat L, Skoufias DA, Kleman JP, Jung B, Dideberg O, Margolis RL. Crystal structure of human survivin reveals a bow tie-shaped dimer with two unusual alpha-helical extensions. Mol Cell. 2000; 6(1): 183-9.

181. van der Waal MS, Hengeveld RC, van der Horst A, Lens SM. Cell division control by the Chromosomal Passenger Complex. Exp Cell Res. 2012; 318(12): 1407-20.

182. Wang H, Holloway MP, Ma L, Cooper ZA, Riolo M, Samkari A ve ark. Acetylation directs survivin nuclear localization to repress STAT3 oncogenic activity. J Biol Chem. 2010; 285: 36129–37.

183. McKenzie JA, Grossman D. Role of the apoptotic and mitotic regulator survivin in melanoma. Anticancer Res. 2012; 32(2): 397-404.

184. Luk SU, Xue H, Cheng H, Lin D, Gout PW, Fazli L ve ark. The BIRC6 gene as a novel target for therapy of prostate cancer: dual targeting of inhibitors of apoptosis. Oncotarget. 2014; 5(16): 6896-908.

185. Huang J, Lyu H, Wang J, Liu B. MicroRNA regulation and therapeutic targeting of survivin in cancer. Am J Cancer Res. 2014; 5(1): 20-31.

186. Gu Y, Jin S, Wang F, Hua Y, Yang L, Shu Y ve ark. Clinicopathological significance of PI3K, Akt and survivin expression in gastric cancer. Biomed Pharmacother. 2014; 68(4): 471-5.

187. Tang C, Lu YH, Xie JH, Wang F, Zou JN, Yang JS ve ark. Downregulation of survivin and activation of caspase-3 through the PI3K/Akt pathway in ursolic acid-induced HepG2 cell apoptosis. Anticancer Drugs. 2009; 20(4): 249-58.

188. Tamm I, Wang Y, Sausville E, Scudiero DA, Vigna N, Oltersdorf T ve ark. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis

induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs. Cancer Res. 1998; 58(23): 5315-20.

189. Altieri DC. Cytokinesis, apoptosis and survivin: three for tango? Cell Death Differ. 2001; 8: 4-5.

190. Wang Z, Fukuda S, Pelus LM. Survivin regulates the p53 tumor suppressor gene family. Oncogene. 2004; 23(49): 8146-53.

191. Zhang L, Yan R, Zhang Q, Wang H, Kang X, Li J ve ark. Survivin, a key component of the Wnt/β-catenin signaling pathway, contributes to traumatic brain injury-induced adult neurogenesis in the mouse dentate gyrus. Int J Mol Med. 2013; 32(4): 867-75.

192. Bai H, Ge S, Lu J, Qian G, Xu R. Hypoxia inducible factor-1α-mediated activation of survivin in cervical cancer cells. J Obstet Gynaecol Res. 2013; 39(2): 555-63.

193. Chen Y, Li D, Liu H, Xu H, Zheng H, Qian F ve ark. Notch-1 signaling facilitates survivin expression in human non-small cell lung cancer cells. Cancer Biol Ther. 2011; 11(1): 14-21.

194. Guha M, Altieri DC. Survivin as a global target of intrinsic tumor suppression networks. Cell Cycle. 2009; 8: 2708–10.

195. Lladser A, Sanhueza C, Kiessling R, Quest AF. Is survivin the potential Achilles' heel of cancer? Adv Cancer Res. 2011; 111: 1–37.

196. Asanuma H, Torigoe T, Kamiguchi K, Hirohashi Y, Ohmura T, Hirata K ve ark. Survivin expression is regulated by coexpression of human epidermal growth factor receptor 2 and epidermal growth factor receptor via phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in breast cancer cells. Cancer Res. 2005; 65(23): 11018-25.

197. Vaira V, Lee CW, Goel HL, Bosari S, Languino LR, Altieri DC. Regulation of survivin expression by IGF-1/mTOR signaling. Oncogene. 2007; 26(19): 2678-84.

198. Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR Pathway in Angiogenesis. Front Mol Neurosci. 2011; 4: 51.

199. Fernández JG, Rodríguez DA, Valenzuela M, Calderon C, Urzúa U, Munroe D ve ark. Survivin expression promotes VEGF-induced tumor angiogenesis via PI3K/Akt enhanced β-catenin/Tcf-Lef dependent transcription. Mol Cancer. 2014; 13: 209.

200. Wang H, Gambosova K, Cooper ZA, Holloway MP, Kassai A, Izquierdo D ve ark. EGF regulates survivin stability through the Raf-1/ERK pathway in insulin-secreting pancreatic β-cells. BMC Mol Biol. 2010; 11: 66.

201. Deveraux Q, Reed J. IAP family proteins: suppressors of apoptosis. Genes Dev. 1999; 13: 239-252.

202. Shi Y. Survivin structure: crystal unclear. Nat Struct Biol. 2000; 7: 620-623.

203. Conway EM, Pollefeyt S, Steiner-Mosonyi M, Luo W, Devriese A, Lupu F ve ark. Deficiency of survivin in transgenic mice exacerbates Fas-induced apoptosis via mitochondrial pathways. Gastroenterology. 2002; 123(2): 619-31.

204. Suzuki A, Hayashida M, Ito T, Kawano H, Nakano T, Miura M ve ark. Survivin initiates cell cycle entry by the competitive interaction with Cdk4/p16(INK4a) and Cdk2/cyclin E complex activation. Oncogene. 2000; 19(29): 3225-34.

205. Singh M, Chaudhry P, Fabi F, Asselin E. Cisplatin-induced caspase activation mediates PTEN cleavage in ovarian cancer cells: a potential mechanism of chemoresistance. BMC Cancer. 2013; 13: 233.

206. Liu T, Brouha B, Grossman D. Rapid induction of mitochondrial events and caspase-independent apoptosis in Survivin-targeted melanoma cells. Oncogene. 2004; 23(1): 39-48.

207. Chandele A, Prasad V, Jagtap JC, Shukla R, Shastry PR. Upregulation of survivin in G2/M cells and inhibition of caspase 9 activity enhances resistance in staurosporine-induced apoptosis. Neoplasia. 2004; 6(1): 29-40.

208. Mita AC, Mita MM, Nawrocki ST, Giles FJ. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics. Clin Cancer Res. 2008; 14(16): 5000-5.

209. Dai D, Liang Y, Xie Z, Fu J, Zhang Y, Zhang Z. Survivin deficiency induces apoptosis and cell cycle arrest in HepG2 hepatocellular carcinoma cells. Oncol Rep. 2012; 27(3): 621-7.

210. Mirza A, McGuirk M, Hockenberry TN, Wu Q, Ashar H, Black S ve ark. Human survivin is negatively regulated by wild-type p53 and participates in p53-dependent apoptotic pathway. Oncogene. 2002; 21(17): 2613-22.

211. Gianani R, Jarboe E, Orlicky D, Frost M, Bobak J, Lehner R ve ark. Expression of survivin in normal, hyperplastic, and neoplastic colonic mucosa. Hum Pathol. 2001; 32(1): 119-25.

212. Shiozaki A, Kataoka K, Fujimura M, Yuki H, Sakai M, Saito S. Survivin inhibits apoptosis in cytotrophoblasts. Placenta. 2003; 24(1): 65-76.

213. Grossman D, MaNiff JM, Li F, Altieri DC. Expression of the apoptosis inhibitor, survivin, in nonmelanoma skin cancer and gene targeting in a keratinocyte cell line. Lab Invest. 1998; 79: 1121-1126.

214. Altieri DC, Marchisio PC. Survivin apoptosis: an interloper between cell death and cell proliferation in cancer. Lab Invest. 1999; 79:1327-1333.

215. Cohran V, Managlia E, Bradford EM, Goretsky T, Li T, Katzman RB ve ark. Epithelial PIK3R1 (p85) and TP53 Regulate Survivin Expression during Adaptation to Ileocecal Resection. Am J Pathol. 2016; 186(7): 1837-1846. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.03.008.

216. Okada E, Murai Y, Matsui K, Isizawa S, Cheng C, Masuda M ve ark. Survivin expression in tumor cell nuclei is predictive of a favorable prognosis

in gastric cancer patients. Cancer Lett. 2001; 163(1): 109-16. doi: 10.1016/s0304-3835(00)00677-7.

217. Vischioni B, van der Valk P, Span SW, Kruyt FA, Rodriguez JA, Giaccone G. Nuclear localization of survivin is a positive prognostic factor for survival in advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2004; 15(11): 1654-60.

218. Trieb K, Lehner R, Stulnig T, Sulzbacher I, Shroyer KR. Survivin expression in human osteosarcoma is a marker for survival. Eur J Surg Oncol. 2003; 29(4): 379-82.

219. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Weng H, Zeng XT. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? Mil Med Res. 2020;7(1):7.

220. Coughlin SS. Epidemiology of breast cancer in women. Adv. Exp. Med. Biol. 3029; 1152: 9–29.

221. Kanwar JR, Kamalapuram SK, Kanwar RK. Survivin signaling in clinical oncology: a multifaceted dragon. Medicinal research reviews. 2013; 33(4): 765-789.

222. Weiss A, Brill B, Borghouts C, Delis N, Mack L, Groner B. Survivin inhibition by an interacting recombinant peptide, derived from the human ferritin heavy chain, impedes tumor cell growth. J Cancer Res Clin Oncol. 2012; 138: 1205–20.

223. Pennati M, Millo E, Gandellini P, Folini M, Zaffaroni N. RNAinterference-mediated validation of survivin and Apollon/BRUCE as new therapeutic targets for cancer therapy. Curr Top Med Chem. 2012; 12: 69–78.

224. Ryan BM, Konecny GE, Kahlert S, Wang HJ, Untch M, Meng G ve ark. Survivin expression in breast cancer predicts clinical outcome and is associated with HER2, VEGF, urokinase plasminogen activator and PAI-1. Ann Oncol. 2006; 17(4): 597-604.

225. Li F, Ackermann EJ, Bennett CF, Rothermel AL, Plescia J, Tognin S ve ark. Pleiotropic cell-division defects and apoptosis induced by interference with survivin function. Nat Cell Biol 1999: 1: 461 – 466.

226. Fortugno P, Wall NR, Giodini A, O'Connor DS, Plescia J, Padgett KM ve ark. Survivin exists in immunochemically distinct subcellular pools and is involved in spindle microtubule function. J Cell Sci. 2002; 115: 575 – 585.

227. Al-Joudi FS, Iskandar ZA, Imran AK. Survivin expression correlates with unfavourable prognoses in invasive ductal carcinoma of the breast. Med J Malaysia. 2007; 62(1): 6-8.

228. Athanassiadou AM, Patsouris E, Tsipis A, Gonidi M, Athanassiadou P. The significance of Survivin and Nectin-4 expression in the prognosis of breast carcinoma. Folia Histochem Cytobiol. 2011; 49(1): 26-33.

229. Brennan DJ, Rexhepaj E, O'Brien SL, McSherry E, O'Connor DP, Fagan A ve ark. Altered cytoplasmic-to-nuclear ratio of survivin is a prognostic indicator in breast cancer. Clin Cancer Res. 2008; 14(9): 2681-9.

230. Cao Q, Mushajiang M, Tang CQ, Ai XQ. Role of hypoxia-inducible factor-1α and survivin in breast cancer recurrence and prognosis. Heliyon. 2023; 9(3): e14132.

231. Ionta MT, Perra MT, Atzori F, Maxia C, Pusceddu V, Demurtas P ve ark. Long-term maintenance of prognostic value of survivin and its relationship with p53 in T4 breast cancer patients. Exp Ther Med. 2010; 1(1): 59-64.

232. Kostadima L, Pentheroudakis G, Fountzilas G, Dimopoulos M, Pectasides D, Gogas H ve ark. Survivin and glycodelin transcriptional activity in node-positive early breast cancer: mRNA expression of two key regulators of cell survival. Breast Cancer Res Treat. 2006; 100(2): 161-7.

233. Li S, Wang L, Meng Y, Chang Y, Xu J, Zhang Q. Increased levels of LAPTM4B, VEGF and survivin are correlated with tumor progression and poor prognosis in breast cancer patients. Oncotarget. 2017; 8(25): 41282-41293.

234. Liu N, Qi D, Jiang J, Zhang J, Yu C. Significance of combined TGF-β1 and survivin expression on the prognosis of patients with triple-negative breast cancer. Oncol Lett. 2022; 23(6): 193.

235. Massidda B, Sini M, Budroni M, Atzori F, Deidda M, Pusceddu V ve ark. Molecular alterations in key-regulator genes among patients with T4 breast carcinoma. BMC Cancer. 2010; 10: 458.

236. Nassar A, Sexton D, Cotsonis G, Cohen C. Survivin expression in breast carcinoma: correlation with apoptosis and prognosis. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2008; 16(3): 221-6.

237. Oparina N, Erlandsson MC, Fäldt Beding A, Parris T, Helou K, Karlsson P ve ark. Prognostic Significance of BIRC5/Survivin in Breast Cancer: Results from Three Independent Cohorts. *Cancers.* 2021; 13(9): 2209.

238. Dedić Plavetić N, Jakić-Razumović J, Kulić A, Vrbanec D. Prognostic value of proliferation markers expression in breast cancer. Med Oncol. 2013; 30(2): 523.

239. Rexhepaj E, Jirstrom K, O'Connor DP, O'Brien SL, Landberg G, Duffy MJ ve ark. Validation of cytoplasmic-to-nuclear ratio of survivin as an indicator of improved prognosis in breast cancer. BMC Cancer. 2010; 10: 639. doi: 10.1186/1471-2407-10-639.

240. Shi CT, Ma J, Shi QF, Zhang Y, Wang HN. High Survivin and Low Zinc Finger of the Cerebellum 1 Expression Indicates Poor Prognosis in Triple-negative Breast Carcinoma. J Breast Cancer. 2019; 22(2): 248-259.

241. Sohn DM, Kim SY, Baek MJ, Lim CW, Lee MH, Cho MS ve ark. Expression of survivin and clinical correlation in patients with breast cancer. Biomed Pharmacother. 2006; 60(6): 289-92.

242. Tsai WC, Chu CH, Yu CP, Sheu LF, Chen A, Chiang H ve ark. Matriptase and survivin expression associated with tumor progression and malignant potential in breast cancer of Chinese women: tissue microarray analysis of immunostaining scores with clinicopathological parameters. Dis Markers. 2008; 24(2): 89-99.

243. Yakirevich E, Samkari A, Holloway MP, Lu S, Singh K, Yu J ve ark. Total Survivin and acetylated Survivin correlate with distinct molecular subtypes of breast cancer. Hum Pathol. 2012; 43(6): 865-73.

244. Yamashita S, Masuda Y, Kurizaki T, Haga Y, Murayama T, Ikei S ve ark. Survivin expression predicts early recurrence in early-stage breast cancer. Anticancer Res. 2007; 27(4C): 2803-8.

245. Adinew G.M, Messeha S, Taka E, Soliman K.F.A. The Prognostic and Therapeutic Implications of the Chemoresistance Gene BIRC5 in Triple-Negative Breast Cancer. Cancers. 2022; 14: 5180.

246. Dogu GG, Ozkan M, Ozturk F, Dikilitas M, Er O, Ozturk A. Triple-negative breast cancer: immunohistochemical correlation with basaloid markers and prognostic value of survivin. Med Oncol. 2010; 27(1): 34-9.

247. Hamy AS, Bieche I, Lehmann-Che J, Scott V, Bertheau P, Guinebretière JM ve ark. BIRC5 (survivin): a pejorative prognostic marker in stage II/III breast cancer with no response to neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2016; 159(3): 499-511.

248. Kleinberg L, Flørenes VA, Nesland JM, Davidson B. Survivin, a member of the inhibitors of apoptosis family, is down-regulated in breast carcinoma effusions. Am J Clin Pathol. 2007; 128(3): 389-97.

249. Span PN, Tjan-Heijnen VC, Heuvel JJ, de Kok JB, Foekens JA, Sweep FC. Do the survivin (BIRC5) splice variants modulate or add to the prognostic value of total survivin in breast cancer? Clin Chem. 2006; 52(9): 1693-700.

250. Xu C, Yamamoto-Ibusuki M, Yamamoto Y, Yamamoto S, Fujiwara S, Murakami K ve ark. High survivin mRNA expression is a predictor of poor prognosis in breast cancer: a comparative study at the mRNA and protein level. Breast Cancer. 2014; 21(4): 482-90.

251. Mehraj U, Aisha S, Sofi S, Mir MA. Expression pattern and prognostic significance of baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 5 (BIRC5) in breast cancer: A comprehensive analysis, Advances in Cancer Biology – Metastasis. 2022; 4: 100037.

252. Raetz EA, Morrison D, Romanos-Sirakis E, Gaynon P, Sposto R, Bhojwani D ve ark. A phase I study of EZN-3042, a novel survivin messenger ribonucleic acid (mRNA) antagonist, administered in combination with chemotherapy in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): a report from the therapeutic advances in childhood leukemia and lymphoma (TACL) consortium. J Pediatr Hematol Oncol. 2014; 36(6): 458-63.

253. Shimizu T, Nishio K, Sakai K, Okamoto I, Okamoto K, Takeda M ve ark. Phase I safety and pharmacokinetic study of YM155, a potent selective

survivin inhibitor, in combination with erlotinib in patients with EGFR TKI refractory advanced non-small cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2020; 86(2): 211-219.

8.EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Oktay Tarhan

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
AÇIK ADRES	**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR**
TELEFON	**0 232 412 22 54-0 232 412 22 58**
FAKS	**0 232 412 22 43**
E-POSTA	**etikkurul@deu.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4480-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☒ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Meme Kanseri Tanısı Almış Hastalarda Prognostik Markerların Meta -Analitik Olarak Araştırılması**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Oktay Tarhan	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ☐

	Belge Adı	**Tarihi**	**Versiyon Numarası**	**Dili**
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

EK-2. Tez ile İlişkili Makale 1

DOI: https://doi.org/10.5114/pjp.2018.76699 Pol J Pathol 2018; 69 (2): 157-168

Original paper

Prognostic significance of androgen receptor expression in HER2-positive and triple-negative breast cancer

Betul Bolat Kucukzeybek[1], Ibrahim V. Bayoglu[2], Yuksel Kucukzeybek[2], Yasar Yildiz[2], Utku Oflazoglu[2], Murat K. Atahan[3], Halil Taskaynatan[2], Ahmet Alacacioglu[2], Seyran Yigit[1], Mustafa O. Tarhan[4]

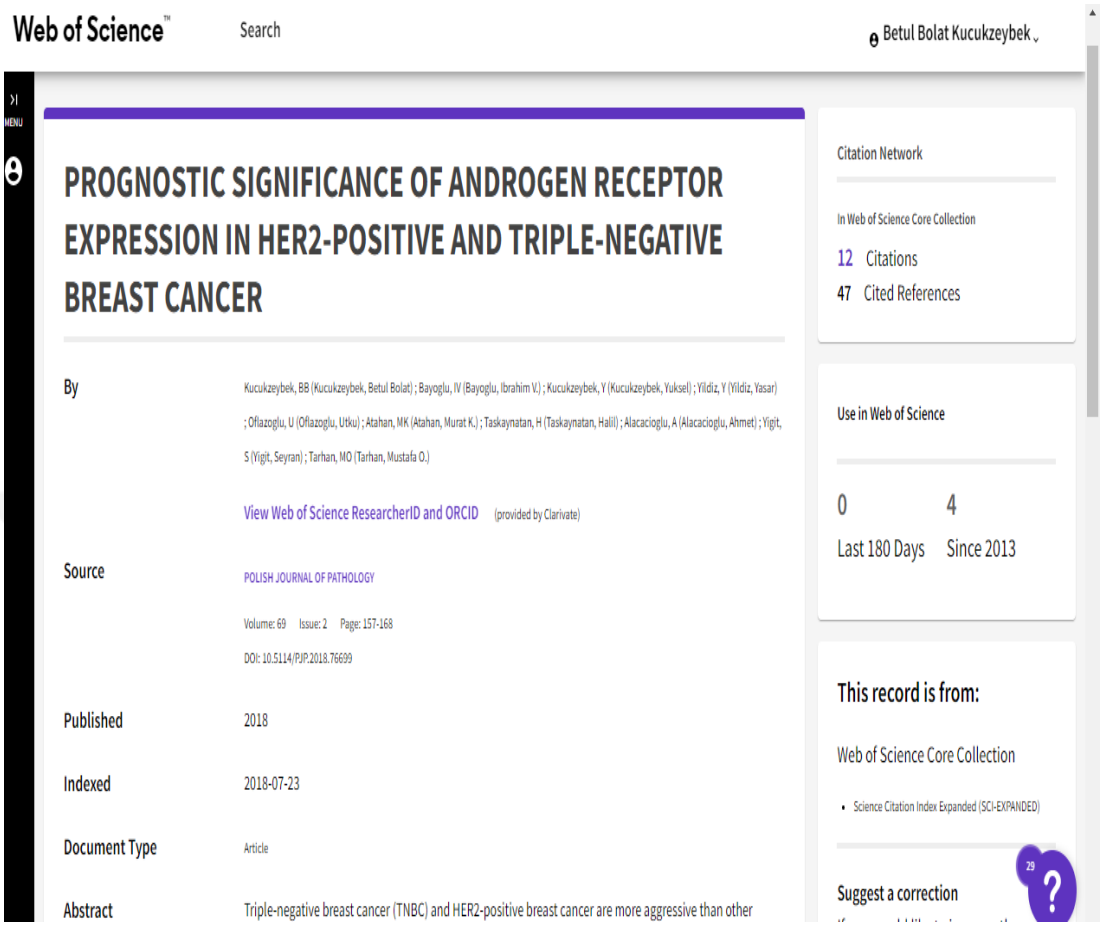
[1]Department of Pathology, İzmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey
[2]Department of Medical Oncology, İzmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey
[3]Department of General Surgery, İzmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey
[4]Department of Preventive Oncology, İzmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

Triple-negative breast cancer (TNBC) and HER2-positive breast cancer are more aggressive than other subtypes of breast cancer. Due to the limited number of treatment alternatives and the absence of target receptors in TNBC, and because of progression in the HER2-positive group despite targeted treatments, new treatment targets and therapeutic combinations are required. In this context, the present study aims to evaluate the prognostic importance of immunohistochemical androgen receptor (AR) expression in HER2-positive breast cancer and TNBC subtypes. AR nuclear staining density was evaluated immunohistochemically. A total of 111 operated patients with breast cancer were included in the study; 44 (39.6%) belonged to the HER2-positive breast cancer subgroup and 67 (60.4%) belonged to the TNBC subgroup. AR expression was 34.3% and 79.5% in TNBC and HER2-positive groups, respectively. The 5-year overall survival (OS) was 76% and 58% for the group with an AR-expression > 7.5% and AR-expression < 7.5%, respectively, in the TNBC subgroup ($p = 0.042$). In the HER2-positive patient group, the subgroups characterised by an AR-expression > 7.5% and AR-expression < 7.5% had 5-year OS rates of 57.6% and 63.5%, respectively ($p = 0.91$). Including the assessment of AR expression in the routine pathological examination will contribute to our understanding of the relevance of AR in the biology and prognosis of breast cancer.

Key words: breast cancer, triple-negative, HER2-positive, prognosis, androgen receptor.

Introduction

Breast cancer (BC) is the most common cancer and the second leading cause of cancer death among women [1]. Immunohistochemically, BC is classified based on the oestrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and HER2 expression. HER2 overexpression and gene amplification are observed in 15-20% of invasive BCs. HER2 amplification is associated with poor prognosis. In patients with HER2 amplification, survival improves with various biological agents targeting this receptor; nevertheless, new therapeutic agents and combinations are still needed [2, 3]. Triple-negative breast cancer (TNBC) is characterised


Web of Science
Search
Betul Bolat Kucukzeybek
MENU
PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ANDROGEN RECEPTOR EXPRESSION IN HER2-POSITIVE AND TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER
By
Kucukzeybek, BB (Kucukzeybek, Betul Bolat) ; Bayoglu, IV (Bayoglu, Ibrahim V.) ; Kucukzeybek, Y (Kucukzeybek, Yuksel) ; Yildiz, Y (Yildiz, Yasar) ; Oflazoglu, U (Oflazoglu, Utku) ; Atahan, MK (Atahan, Murat K.) ; Taskaynatan, H (Taskaynatan, Halil) ; Alacacioglu, A (Alacacioglu, Ahmet) ; Yigit, S (Yigit, Seyran) ; Tarhan, MO (Tarhan, Mustafa O.)
View Web of Science ResearcherID and ORCID (provided by Clarivate)
Source
POLISH JOURNAL OF PATHOLOGY
Volume: 69 Issue: 2 Page: 157-168
DOI: 10.5114/PJP.2018.76699
Published
2018
Indexed
2018-07-23
Document Type
Article
Abstract
Triple-negative breast cancer (TNBC) and HER2-positive breast cancer are more aggressive than other
Citation Network
In Web of Science Core Collection
12 Citations
47 Cited References
Use in Web of Science
0 Last 180 Days
4 Since 2013
This record is from:
Web of Science Core Collection
Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)
Suggest a correction

EK-3. Tez ile İlişkili Makale 2

JBUON 2017; 22(4): 947-952
ISSN: 1107-0625, online ISSN: 2241-6293 • www.jbuon.com
E-mail: editorial_office@jbuon.com

ORIGINAL ARTICLE

The prognostic significance of cyclin D1 expression in patients with triple-negative breast cancer

Betul Bolat Kucukzeybek[1], Ibrahim Vedat Bayoglu[2], Yuksel Kucukzeybek[2], Ahmet Alacacioglu[2], Seyran Yigit[1], Aysegul Akder Sari[1], Murat Akyol[2], Mustafa Oktay Tarhan[3]

[1]Department of Pathology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, Izmir; [2]Department of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, Izmir; [3]Department of Preventive Oncology, Institute of Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

Summary

Purpose: *Breast cancer (BC) is the most common cancer and the second leading cause of cancer death among women. While receptor-targeted therapies are used for other subtypes due to the presence of such receptors, studies are still continuing on receptor expression in order to identify new therapeutic targets as the triple-negative breast cancer (TNBC) lacks a target receptor and its prognosis is worse than the other subtypes. Cyclin D1 (CycD1) is a cell cycle regulator protein. It is stated that its overexpression plays a role in carcinogenesis. With the present study, we aimed to evaluate the prognostic significance of immunohistochemical expression of CycD1 in patients with TNBC.*

Methods: *The study included 56 operated patients with TNBC who were diagnosed between 2006 and 2011 at Izmir Katip Celebi University, Ataturk Research and Training Hospital, Department of Pathology. In tumor paraffin-embedded sections, CycD1 was immunohistochemically (IHC) studied. Demographic and survival data of the patients were obtained from the Department of Medical Oncology follow-up files. ROC curve analysis was used to calculate the cut-off value for CycD1 staining density. Patients were divided into two groups using 11.5 cutoff value for the expression of CycD1, obtained by ROC analysis. Kaplan-Meier analysis was utilized for survival analyses, and log rank test for comparisons between the two groups.*

Results: *Of the patients, 62.5% had CycD1 expression (37.5% had not). In the whole group, the 5-year disease-free survival (DFS) was 51%, and the 5-year overall survival (OS) was 65%. No difference in DFS between the two groups was noticed (p=0.37). The 5-year DFS was 47% in the group with CycD1 expression below 11.5, while it was 57% in the group above the 11.5 value. The difference in OS between the groups was statistically significant (p=0.044). The 5-year OS was 55% in the group with a CycD1 expression below 11.5, while it was 79% in the group above the 11.5 value (p=0.044).*

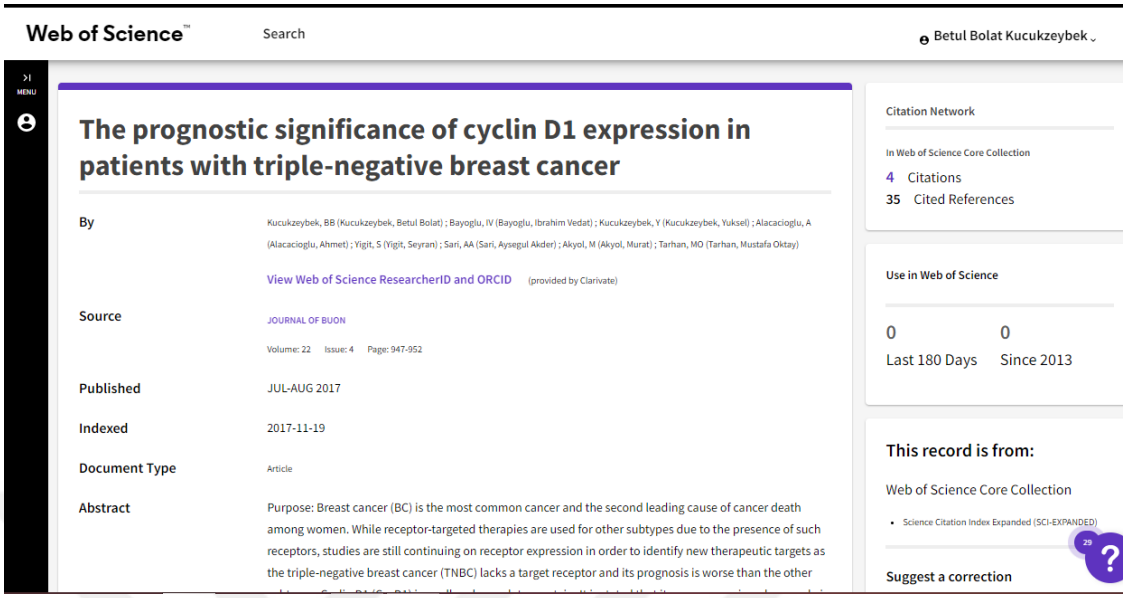
Conclusion: *OS differed significantly between the high and low-CycD1 expression. It was also demonstrated that CycD1 may have prognostic significance in TNBC. Further studies with larger populations are required to confirm the prognostic significance of CycD1.*

Key words: *breast carcinoma, cyclin D1, prognosis*

Introduction

BC is the most common cancer and the second leading cause of cancer death among women [1]. It comprises a heterogeneous group. Immunohistochemically BC is classified according to the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and HER2/neu expression. Immunohistochemically, the subtype without staining and is categorized as TNBC. TNBC comprises 15-20% of all BC cases and exhibits a high risk of early relapse and poorer prognosis compared to other subtypes [2-4]. Following the early 2000s, BC has also started to be classified according to gene expressions. The

Correspondence to: Betul Bolat Kucukzeybek, MD. Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, Department of Pathology, 35360, Izmir, Turkey.
Tel: + 90 (232) 2434343-1373, E-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Received: 12/12/2016; Accepted: 30/12/2016


Web of Science
Search
Betul Bolat Kucukzeybek
MENU
The prognostic significance of cyclin D1 expression in patients with triple-negative breast cancer
By
Kucukzeybek, BB (Kucukzeybek, Betul Bolat) ; Bayoglu, IV (Bayoglu, Ibrahim Vedat) ; Kucukzeybek, Y (Kucukzeybek, Yuksel) ; Alacacioglu, A (Alacacioglu, Ahmet) ; Yigit, S (Yigit, Seyran) ; Sari, AA (Sari, Aysegul Akder) ; Akyol, M (Akyol, Murat) ; Tarhan, MO (Tarhan, Mustafa Oktay)
View Web of Science ResearcherID and ORCID
(provided by Clarivate)
Source
JOURNAL OF BUON
Volume: 22 Issue: 4 Page: 947-952
Published
JUL-AUG 2017
Indexed
2017-11-19
Document Type
Article
Abstract
Purpose: Breast cancer (BC) is the most common cancer and the second leading cause of cancer death among women. While receptor-targeted therapies are used for other subtypes due to the presence of such receptors, studies are still continuing on receptor expression in order to identify new therapeutic targets as the triple-negative breast cancer (TNBC) lacks a target receptor and its prognosis is worse than the other
Citation Network
In Web of Science Core Collection
4 Citations
35 Cited References
Use in Web of Science
0
Last 180 Days
0
Since 2013
This record is from:
Web of Science Core Collection
Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)
Suggest a correction

EK-4. Tez ile İlişkili Bildiri Özeti 1



28. ULUSAL PATOLOJİ KONGRESİ
27-30 Ekim 2018
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Yerleşkesi
Patoloji Dernekleri Federasyonu
Ankara Patoloji Derneği

PB Sözel Sunum

Meme Patolojisi

PB048(576)

Östrojen-progesteron reseptörü pozitif, aksiller nod negatif meme kanseri hastalarında Kİ67 proliferasyon indeksi

Betül Bolat Küçükzeybek[1], Halil Taşkaynatan[2], Ayşegül Akder Sarı[1], Seyran Yiğit[1], Gülden Ballı[3], Demet Etit[1], Ayşe Yazıcı[1], Murat Kemal Atahan[3], Dilara Özyiğit Büyüktalancı[1], Ahmet Alacacıoğlu[2], Yüksel Küçükzeybek[2]

[1] İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü
[2] İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği
[3] İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Amaç: Ki-67 hücre siklusunda G0 fazı dışında eksprese edilen nükleer bir proteindir. Prolifere olan hücreleri gösteren belirteç olarak kullanılmaktadır. Meme kanseri tanılı hastalarda Ki-67 proliferasyon indeksinin kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü pozitif, HER-2 negatif, aksiller lenf nodu tutulumu bulunmayan meme kanseri tanılı hastalarda Ki-67 proliferasyon indeksinin prognostik öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2006-2014 yılları arasında tanı konulan ve tıbbi onkoloji kliniğinde izlemi bulunan opere meme kanseri tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. İmmunohistokimyasal olarak nükleer Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirildi. Diğer klinikopatolojik prognostik faktörlerle ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: 162 hasta çalışmaya dahil edildi. Medyan 85 (9-132) aylık izlemde 2 (%1.2) hastada lokal nüks, 7 (%4.3) hastada uzak metastaz saptandı. Sekiz (%4.9) hasta vefat etti. Ki-67 proliferasyon indeksine göre Roc curve analizinde elde edilen %20 değerine göre hastalar iki gruba ayırıldı. Ki-67 proliferasyon indeksi %20'nin altında ve üzerinde olan gruplarda 7 yıllık genel sağkalımlar sırasıyla %97.1 ve %90.9 olarak hesaplandı (p0.042). Ki-67 proliferasyon indeksinin tümör histolojik derecesi, patolojik tümör boyutu ile pozitif korelasyon, hormon reseptörleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı.

Sonuç: Proliferasyon meme kanserinde prognoz ve tedavi yanıtını predikte etmek için kullanılan önemli bir göstergedir. Ki-67 proliferasyon indeksi için standart eşik değeri bulunmaması, değerlendirme ve skorlama metodolojisinde standart olmamasına rağmen diğer klinikopatolojik prognostik göstergelerle birlikte prognoz belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Meme kanseri, Kİ67 proliferasyon indeksi, prognoz

ÖZGEÇMİŞ



BETÜL BOLAT KÜÇÜKZEYBEK

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

01 Kasım 2002 - 01 Aralık 2006 (4 yıl 2 ay)
Tıpta Uzmanlık, Anadal/Normal Öğretim, SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU BAŞKANLIĞI İZMİR İLİ GÜNEY BÖLGESİ TÜRKİYE KAMU HASTANE BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ İZMİR SAĞLIK BAKANLIĞI KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, TÜRKİYE
Tez Başlığı: Diffüz Büyük B Hücreli Non- Hodgkin Lenfoma?da Ki67 Proliferasyon İndeksi, BCL-2 Ve P53 Protein Ekspresyonlarının Prognostik Önemi Ve Klinik Parametrelerle İliskisi
Tez Konusu: Diffüz Büyük B Hücreli Non- Hodgkin Lenfoma?da Ki67 Proliferasyon İndeksi, BCL-2 Ve P53 Protein Ekspresyonlarının Prognostik Önemi Ve Klinik Parametrelerle İliskisi
Tarih: 2006

Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Ağustos 2019 - Şu Anda (4 yıl 5 ay) (Tam Zamanlı)
DOÇ. DR., DOÇ. DR., İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ

01 Mayıs 2011 - 01 Ağustos 2019 (8 yıl 4 ay) (Tam Zamanlı)
UZMAN (DR.), DR., SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU BAŞKANLIĞI İZMİR İLİ GÜNEY BÖLGESİ TÜRKİYE KAMU HASTANE BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ İZMİR SAĞLIK BAKANLIĞI KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

01 Ocak 2009 - 01 Mayıs 2011 (2 yıl 5 ay) (Tam Zamanlı)
UZMAN (DR.), UZMAN, SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU BAŞKANLIĞI VAN TÜRKİYE KAMU HASTANE BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ VAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

01 Ocak 2007 - 01 Ocak 2009 (2 yıl 1 ay) (Tam Zamanlı)
UZMAN (DR.), SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU BAŞKANLIĞI İZMİR İLİ GÜNEY BÖLGESİ TÜRKİYE KAMU HASTANE BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

01 Kasım 2002 - 01 Ocak 2007 (4 yıl 3 ay) (Tam Zamanlı)
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ (DR.), ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ (DR.), SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU BAŞKANLIĞI İZMİR İLİ GÜNEY BÖLGESİ TÜRKİYE KAMU HASTANE BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ İZMİR SAĞLIK BAKANLIĞI KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

Anahtar Kelimeler

Hematopatoloji

Meme Kanseri

Patoloji

Ar-Ge Yetkinlik

Makaleler

M. E. KİLİC, S. OZCAN, G. KİLİC, B. B. KUCUKZEYBEK, Y. ATMALAR & B. T. KOC, Diagnosis Rates Through Cancer Screening Programs in Patients with Breast Carcinoma, FLORENCE NIGHTINGALE JOURNAL OF NURSING, 2023, 2687-6442, 31, 2, 73.

K. B. PAYZİN, K. SAVASOGLU, I. ALACACİOGLU, E. E. DALGİC, B. B. KUCUKZEYBEK, A. O. CALLİ, S. BENER & S. PAYZİN, BCR-ABL1-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms and Pulmonary Hypertension: A Prospective Long-Term Follow-up Study of the Impact of Pulmonary Hypertension on Survival, CLINICAL LYMPHOMA MYELOMA & LEUKEMIA, 2021, 2152-2650, 21, 2, 7.

S. DEMİR, G. SEZGİN, A. A. SARİ, B. B. KUCUKZEYBEK, S. YİGİT, D. ETİT, A. YAZİCİ & Y. KUCUKZEYBEK, Clinicopathological analysis of invasive cribriform carcinoma of the breast, with review of the literature, ANNALS OF DIAGNOSTIC PATHOLOGY, 2021, 1092-9134, 54, 7.

H. KAR, S. D. ALTİNDAG, D. ETİT, S. YİGİT, N. ACAR, M. A. TEKİNDAL, E. O. GUR, B. B. KUCUKZEYBEK, O. AKGUL & M. K. ATAHAN, Clinicopathological features of mammary Paget's disease: a single-center experience in Turkey, TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES, 2021, 1300-0144, 51, 6, 7.

D. U. KOCABEY, E. CAKİR, F. DİRİLENOGLU, B. B. KUCUKZEYBEK, N. EKİNCİ & A. A. SARİ, Analysis of clinical and pathological findings in inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal system: A series of 69 cases, ANNALS OF DIAGNOSTIC PATHOLOGY, 2018, 1092-9134, 37, 4.

H. TASKAYNATAN, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACİOGLU, Y. YİLDİZ, T. SALMAN, U. OFLAZOGLU, U. VAROL, B. B. KUCUKZEYBEK, M. K. ATAHAN & M. O. TARHAN, Is adjuvant chemotherapy necessary for Luminal A-like breast cancer?, JOURNAL OF BUON, 2018, 1107-0625, 23, 4, 6.

B. B. KUCUKZEYBEK, H. TASKAYNATAN, A. A. SARİ, S. YİGİT, G. BALLİ, D. ETİT, A. YAZİCİ, M. K. ATAHAN, D. O. BUYUKTALANCİ, A. ALACACİOGLU & Y. KUCUKZEYBEK, Ki-67 Labeling Index in Patients with Estrogen-Progesterone Positive and Axillary Lymph Node Negative Breast Cancer, KONURALP TIP DERGISI, 2018, 1309-3878, 10, 3, 8.

B. BOLAT KÜÇÜKZEYBEK, H. TAŞKAYNATAN, S. YİĞİT, Y. YILDIZ, A. A. SARI, D. ETİT, M. K. ATAHAN, A. ALACACIOĞLU & Y. KÜÇÜKZEYBEK, Meme Kanseri Tanılı Hastalarda İmmunhistokimyasal Olarak P53 Ekspresyonunun Prognostik Önemi, ACTA ONCOLOGICA TURCICA, 2018, 2148-7669, 51, 2, 125-131.

B. BOLAT KÜÇÜKZEYBEK, E. TEKİN, S. YİĞİT, M. K. ATAHAN, A. A. SARI, D. ETİT, G. BALLI, A. ALACACIOĞLU & Y. KÜÇÜKZEYBEK, Mikroinvaziv Meme Karsinomu: Yirmi Yedi Vakalık Klinikopatolojik Değerlendirme, VAN TIP DERGİSİ, 2018, 1300-2694, 25, 3, 411-417.

B. B. KUCUKZEYBEK, I. V. BAYOGLU, Y. KUCUKZEYBEK, Y. YİLDİZ, U. OFLAZOGLU, M. K. ATAHAN, H. TASKAYNATAN, A. ALACACİOGLU, S. YİGİT & M. O. TARHAN, PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ANDROGEN RECEPTOR EXPRESSION IN HER2-POSITIVE AND TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER, POLISH JOURNAL OF PATHOLOGY, 2018, 1233-9687, 69, 2, 12.

T. ACAR, N. ACAR, G. SEZGİN, M. B. GOKOVA, B. B. KUCUKZEYBEK & M. HACİYANLİ, Treatment choice in metaplastic breast cancer: A report of 5 cases, NORTHERN CLINICS OF ISTANBUL, 2018, 2148-4902, 5, 4, 5.

B. BOLAT KÜÇÜKZEYBEK, H. TAŞKAYNATAN, A. A. SARI, S. YİĞİT, G. BALLI, D. ETİT, A. YAZICI, M. K. ATAHAN, D. Ö. BÜYÜKTALANCI, A. ALACACIOĞLU & Y. KÜÇÜKZEYBEK, Östrojen-Progesteron Reseptörü Pozitif ve Aksiller Lenf Nodu Negatif Meme Kanseri Tanılı Hastalarda Ki-67 Proliferasyon İndeksi, KONURALP MEDICAL JOURNAL, 2018, 1309-3878, 10, 3, 387-394.

M. AKYOL, M. KARA, A. ALACACİOGLU, L. DEMİR, H. ELLİDOKUZ, Y. KUCUKZEYBEK, Y. YİLDİZ, V. BAYOGLU, I. YİLDİZ, T. SALMAN, U. VAROL, B. KUCUKZEYBEK, U. OFLAZOGLU, H. TASKAYNATAN, Z. GUMUS & M. O. TARHAN, THE EFFECTS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY ON SERUM ADMA AND ENDOTHELIN-1 LEVELS IN EARLY STAGE BREAST CANCER PATIENTS (IZMIR ONCOLOGY GROUP (IZOG) STUDY, ACTA MEDICA MEDITERRANEA, 2017, 0393-6384, 33, 4, 8.

B. B. KUCUKZEYBEK, I. V. BAYOGLU, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACİOGLU, S. YİGİT, A. A. SARİ, M. AKYOL & M. O. TARHAN, The prognostic significance of cyclin D1 expression in patients with triple-negative breast cancer, JOURNAL OF BUON, 2017, 1107-0625, 22, 4, 6.

Y. BASKİN, G. C. KOCAL, B. B. KUCUKZEYBEK, M. AKBARPOUR, N. KAYACİK, O. SAGOL, H. ELLİDOKUZ & I. OZTOP, PDGFRA and KIT Mutation Status and Its Association With Clinicopathological Properties, Including DOG1, ONCOLOGY RESEARCH, 2016, 0965-0407, 24, 1, 13.

A. GORAL, C. ASLAN, B. B. KUCUKZEYBEK, D. ISİK, M. HOSNUTER & M. DURGUN, Platelet-Rich Fibrin Improves the Viability of Diced Cartilage Grafts in a Rabbit Model, AESTHETIC SURGERY JOURNAL, 2016, 1090-820X, 36, 4, 10.

B. B. KUCUKZEYBEK, A. VATANSEVER, A. O. CALLİ & T. REZANKO, Strumal Carcinoid of the Ovary: A Case Report, MEANDROS MEDICAL AND DENTAL JOURNAL, 2016, 2149-9063, 17, 2, 4.

F. G. OZDEMİRKİRAN, B. K. PAYZİN, E. COBAN, K. B. BAYRAM & B. KUCUKZEYBEK, Acute Lymphoid Leukemia After Anti-TNF-alpha Treatment: A Case Report and Review of the Literature, ARCHIVES OF RHEUMATOLOGY, 2015, 2148-5046, 30, 4, 4.

A. SARİ, F. CAKALAGAOGLU, A. A. ALTİNBOGA, B. B. KUCUKZEYBEK, A. CALLİ & M. K. ATAHAN, Cytopathological features of matrix-producing carcinoma of the breast, JOURNAL OF CYTOLOGY, 2015, 0970-9371, 32, 1, 3.

A. DİRİCAN, B. B. KUCUKZEYBEK, A. ALACACİOGLU, Y. KUCUKZEYBEK, C. ERTEN, U. VAROL, I. SOMALİ, L. DEMİR, I. V. BAYOGLU, Y. YİLDİZ, M. AKYOL, B. KOYUNCU, E. COBAN, E. ULGER, F. C. UNAY & M. O. TARHAN, Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer?, INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 2015, 1341-9625, 20, 1, 12.

I. V. BAYOGLU, B. B. KUCUKZEYBEK, Y. KUCUKZEYBEK, U. VAROL, I. YİLDİZ, A. ALACACİOGLU, M. AKYOL, L. DEMİR, A. DİRİCAN, Y. YİLDİZ, T. SALMAN & M. O. TARHAN, Prognostic value of mesothelin expression in patients with triple negative and HER2-positive breast cancers, BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY, 2015, 0753-3322, 70, 6.

B. B. KUCUKZEYBEK, I. V. BAYOGLU, Y. KUCUKZEYBEK, Y. YİLDİZ, U. OFLAZOGLU, M. K. ATAHAN, H. TASKAYNATAN, A. ALACACİOGLU, S. YİGİT & M. O. TARHAN, PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ANDROGEN RECEPTOR EXPRESSION IN HER2-POSITIVE AND TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER, POLISH JOURNAL OF PATHOLOGY, 2018, 1233-9687, 69, 2, 12.

T. ACAR, N. ACAR, G. SEZGİN, M. B. GOKOVA, B. B. KUCUKZEYBEK & M. HACİYANLİ, Treatment choice in metaplastic breast cancer: A report of 5 cases, NORTHERN CLINICS OF ISTANBUL, 2018, 2148-4902, 5, 4, 5.

B. BOLAT KÜÇÜKZEYBEK, H. TAŞKAYNATAN, A. A. SARI, S. YİĞİT, G. BALLI, D. ETİT, A. YAZICI, M. K. ATAHAN, D. Ö. BÜYÜKTALANCI, A. ALACACIOĞLU & Y. KÜÇÜKZEYBEK, Östrojen-Progesteron Reseptörü Pozitif ve Aksiller Lenf Nodu Negatif Meme Kanseri Tanılı Hastalarda Ki-67 Proliferasyon İndeksi, KONURALP MEDICAL JOURNAL, 2018, 1309-3878, 10, 3, 387-394.

M. AKYOL, M. KARA, A. ALACACİOGLU, L. DEMİR, H. ELLİDOKUZ, Y. KUCUKZEYBEK, Y. YİLDİZ, V. BAYOGLU, I. YİLDİZ, T. SALMAN, U. VAROL, B. KUCUKZEYBEK, U. OFLAZOGLU, H. TASKAYNATAN, Z. GUMUS & M. O. TARHAN, THE EFFECTS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY ON SERUM ADMA AND ENDOTHELIN-1 LEVELS IN EARLY STAGE BREAST CANCER PATIENTS (IZMIR ONCOLOGY GROUP (IZOG) STUDY, ACTA MEDICA MEDITERRANEA, 2017, 0393-6384, 33, 4, 8.

B. B. KUCUKZEYBEK, I. V. BAYOGLU, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACİOGLU, S. YİGİT, A. A. SARİ, M. AKYOL & M. O. TARHAN, The prognostic significance of cyclin D1 expression in patients with triple-negative breast cancer, JOURNAL OF BUON, 2017, 1107-0625, 22, 4, 6.

Y. BASKİN, G. C. KOCAL, B. B. KUCUKZEYBEK, M. AKBARPOUR, N. KAYACİK, O. SAGOL, H. ELLİDOKUZ & I. OZTOP, PDGFRA and KIT Mutation Status and Its Association With Clinicopathological Properties, Including DOG1, ONCOLOGY RESEARCH, 2016, 0965-0407, 24, 1, 13.

A. GORAL, C. ASLAN, B. B. KUCUKZEYBEK, D. ISİK, M. HOSNUTER & M. DURGUN, Platelet-Rich Fibrin Improves the Viability of Diced Cartilage Grafts in a Rabbit Model, AESTHETIC SURGERY JOURNAL, 2016, 1090-820X, 36, 4, 10.

B. B. KUCUKZEYBEK, A. VATANSEVER, A. O. CALLİ & T. REZANKO, Strumal Carcinoid of the Ovary: A Case Report, MEANDROS MEDICAL AND DENTAL JOURNAL, 2016, 2149-9063, 17, 2, 4.

F. G. OZDEMİRKİRAN, B. K. PAYZİN, E. COBAN, K. B. BAYRAM & B. KUCUKZEYBEK, Acute Lymphoid Leukemia After Anti-TNF-alpha Treatment: A Case Report and Review of the Literature, ARCHIVES OF RHEUMATOLOGY, 2015, 2148-5046, 30, 4, 4.

A. SARİ, F. CAKALAGAOGLU, A. A. ALTİNBOGA, B. B. KUCUKZEYBEK, A. CALLİ & M. K. ATAHAN, Cytopathological features of matrix-producing carcinoma of the breast, JOURNAL OF CYTOLOGY, 2015, 0970-9371, 32, 1, 3.

A. DİRİCAN, B. B. KUCUKZEYBEK, A. ALACACİOGLU, Y. KUCUKZEYBEK, C. ERTEN, U. VAROL, I. SOMALİ, L. DEMİR, I. V. BAYOGLU, Y. YİLDİZ, M. AKYOL, B. KOYUNCU, E. COBAN, E. ULGER, F. C. UNAY & M. O. TARHAN, Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer?, INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 2015, 1341-9625, 20, 1, 12.

I. V. BAYOGLU, B. B. KUCUKZEYBEK, Y. KUCUKZEYBEK, U. VAROL, I. YİLDİZ, A. ALACACİOGLU, M. AKYOL, L. DEMİR, A. DİRİCAN, Y. YİLDİZ, T. SALMAN & M. O. TARHAN, Prognostic value of mesothelin expression in patients with triple negative and HER2-positive breast cancers, BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY, 2015, 0753-3322, 70, 6.

M. AKYOL, L. DEMİR, A. ALACACİOGLU, H. ELLİDOKUZ, Y. KUCUKZEYBEK, Y. YİLDİZ, Z. GUMUS, V. BAYOGLU, I. YİLDİZ, T. SALMAN, U. VAROL, B. KUCUKZEYBEK, L. DEMİR, A. DİRİCANA, R. SUTCUB & M. O. TARHAN, The Effects of Adjuvant Endocrine Treatment on Serum Leptin, Serum Adiponectin and Body Composition in Patients with Breast Cancer: The Izmir Oncology Group (IZOG) Study, CHEMOTHERAPY, 2015, 0009-3157, 61, 2, 8.

Y. DERE, A. O. CALLİ, I. ALACACİOGLU, B. B. KUCUKZEYBEK, S. BENER & B. PAYZİN, Correlation of Nm23 and P27 Expression in Nodal Diffuse Large B Cell Lymphomas with Clinicopathologic Parameters and the Effect on Prognosis, ERCIYES MEDICAL JOURNAL, 2014, 2149-2247, 36, 2, 5.

K. B. PAYZİN, K. SAVASOGLU, I. ALACACİOGLU, F. OZDEMİRKİRAN, B. B. MUTLU, S. BENER, A. O. CALLİ, B. B. KUCUKZEYBEK & S. AKSUN, JAK2 V617F Mutation Status of 232 Patients Diagnosed With Chronic Myeloproliferative Neoplasms, CLINICAL LYMPHOMA MYELOMA & LEUKEMIA, 2014, 2152-2650, 14, 6, 9.

B. B. KUCUKZEYBEK, S. YİGİT, A. A. SARİ, T. REZANKO, E. DURAK & C. SADULLAHOGLU, PRIMARY MUCINOUS CYSTADENOCARCINOMA OF THE BREAST WITH AMPLIFICATION OF THE HER2 GENE CONFIRMED BY FISH - CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE, POLISH JOURNAL OF PATHOLOGY, 2014, 1233-9687, 65, 1, 4.

B. BOLAT KÜÇÜKZEYBEK, A. O. ÇALLI, Y. KÜÇÜKZEYBEK, S. BENER, Y. DERE, A. DİRİCAN, K. B. PAYZIN, F. ÖZDEMİRKIRAN & M. O. TARHAN, The prognostic significance of bone marrow metastases Evaluation of 58 cases, INDIAN JOURNAL OF PATHOLOGY AND MICROBIOLOGY, 2014, 0377-4929, 57, 3, 396-399.

B. B. KUCUKZEYBEK, S. BENER, A. O. CALLİ, T. D. PAKSOY & B. PAYZİN, Prognostic Significance of Bcl-2 and p53 Protein Expressions and Ki67 Proliferative Index in Diffuse Large B-cell Lymphoma, TURKISH JOURNAL OF HEMATOLOGY, 2013, 1300-7777, 30, 3, 8.

B. B. KUCUKZEYBEK, H. POSTACİ, A. OZGUZER, S. YAKAN & A. G. DENECLİ, Lymphoepithelioma-like Carcinoma of the Breast: A Case Report and Review of the Literature, UHOD-ULUSLARARASI HEMATOLOJI-ONKOLOJI DERGISI, 2011, 1306-133X, 21, 2, 5.

Z. H. ADİBELLİ, M. YİLDİRİM, E. OZAN, O. OZTEKİN & B. KUCUKZEYBEK, FIBROADENOMA OF THE BREAST IN A MAN ASSOCIATED WITH ADENOCARCINOMA OF THE RECTUM AND POLYPOSIS COLI, JBR-BTR, 2010, 1780-2393, 93, 1, 3.

T. REZANKO, H. K. SUCU, A. AKKALP, M. TUNAKAN, A. A. SARI, M. MİNOĞLU & B. BOLAT KÜÇÜKZEYBEK, Is it Possible to Start the Treatment Based on Immediate Cytologic Evaluation of Core Needle Biopsy of the Spinal Lesions, DIAGNOSTIC CYTOPATHOLOGY, 2008, 8755-1039, 36, 7, 478-484.

B. B. KUCUKZEYBEK, A. SARİ, M. ERMETE, O. SAHİN & C. DİNCEL, METASTATIC RETROPERITONEAL YOLK-SAC TUMOR: A CASE REPORT, TURKISH JOURNAL OF UROLOGY, 2007, 2149-3235, 33, 1, 4.

S. AYDIN, A. AVCI, A. KAHRAMAN & B. BOLAT KÜÇÜKZEYBEK, Tiroid Kanserlerinde P53 Ve Cerbb2 Ekspresyonu Ve Konvansiyonel Prognostik Faktörlerle İlişkisi, İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ, 2007, 2148-8878, 45, 4, 133-138.

N. EKİNCİ, F. DAĞ, A. KAHRAMAN, B. BOLAT KÜÇÜKZEYBEK & M. ERGİN, Stromal Tumors Of The Gastrointestınal Tract A Clınıcopathologıc And Immunohıstochemıcal Study Of 59 Cases Wıth Follow Up, İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ, 2005, 2148-8878, 43, 3, 129-134.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0