



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK MEME KANSERLİ HASTALARDA HER-4  
EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK VE PREDİKTİF DEĞERİNİN  
ARAŞTIRILMASI

Dr. Adem DELİGÖNÜL

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2012



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK MEME KANSERLİ HASTALARDA HER-4  
EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK VE PREDİKTİF DEĞERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Adem DELİGÖNÜL**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Türkkan EVRENSEL**

**Bursa-2012**

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iii
Giriş .....	1
Gereç ve Yöntem .....	23
Bulgular .....	26
Tartışma ve Sonuç.....	36
Kaynaklar.....	40
Teşekkür .....	49
Özgeçmiş.....	50

## ÖZET

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Son yıllarda meme kanserinde tedavi seçeneklerinin artmasına rağmen; histopatolojik özellikleri ve evreleri aynı olan ve benzer tedavileri alan hastalarda tedaviye yanıtın ve hastalığın seyrinin farklı olması prognostik faktörlerin önemini arttırmıştır. Bu çalışmada, metastatik meme kanserli kadın hastalarda Epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesinden HER-4 'ün prediktif ve prognostik özelliğini değerlendirdik. Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda invazif duktal karsinomlu olguların dosyaları tarandı. Parafin blokları patoloji arşivinden çıkarılarak, HER-4 ile immunhistokimyasal yöntemlerle boyandı. Membranöz, nükleer ve sitoplazmik boyanma sonucuna göre HER-4 pozitifliği RAJKUMAR skorlaması ile değerlendirildi. Çalışmamıza ortalama yaşı  $50,5 \pm 12,7$  olan 45 olgu alındı. HER-4 pozitifliği %46 oranında bulundu. HER-4 pozitifliği ile incelenen parametreler arasında yalnız tümör lokalizasyonu ile ilişkili bulundu. Yaş, menapoz durumu, kemoterapi grubu, tümör boyutu, lenf düğümü tutulumu, gradı, östrojen veya progesteron reseptör pozitifliği, lenfovasküler invazyon, HER-2 veya Ki67 indeksi ile ilişkili bulunmadı. HER-4 pozitif olan olgularda genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım benzerdi. Çalışmamızda literatürle benzer olarak HER-4 pozitif olgularda hastalıklız sağ kalım istatistiksel olarak anlamlı olmasada, HER-4 negatif olgulara göre daha yüksek olma eğilimindeydi. Genel olarak HER-4 ekspresyonu iyi prognostik bir veri olarak kabul edilebilir ve gelecekte HER-4 ile ilişkili tedaviler belirli meme kanseri hastalarının tedavisinde faydalı etki sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Metastatik meme kanseri, HER-4, prognoz

## SUMMARY

### **Evaluation of the Prognostic and Predictive Value of HER-4 Expression in Metastatic Breast Cancer**

Breast cancer is the most common type of cancer in women. Despite improvement in treatment choices in the last years, patients with similar histopathological features and stages show different treatment responses and prognoses. This finding increased the importance of prognostic factors. In this study we assessed the predictive and prognostic features of HER-4 from the epidermal growth factor receptor family in patients with metastatic breast cancer. In this retrospective study the files of patients with invasive ductal carcinoma were analyzed. Paraffin blocks were obtained from the pathology archive and immunohistochemistry staining with HER-4 was performed. HER-4 positivity was investigated according to RAJKUMAR scoring due to membranous, nuclear and cytoplasmic staining pattern. Forty five patients were enrolled to our study. Mean age was  $50.5 \pm 12.7$  years. HER-4 positivity was 46%. HER-4 positivity was associated only with tumor localization. There was no association between HER-4 positivity and age, menopause state, chemotherapy group, tumor size, lymph node involvement, grade, estrogen or progesterone receptor positivity, lymphovascular invasion, HER-2 positivity or Ki67 index. The general and progression free survival was similar between HER-4 positive and negative patients. However, in accordance with the literature relapse free survival was better in HER-4 positive patients compared to HER-4 negative patients, although the difference was not statistically significant. In general, HER-4 positivity may be considered a good prognostic feature and future treatment choices related to HER-4 may be beneficial in certain patients with breast cancer.

**Keywords:** Metastatic breast cancer, HER-4, prognosis

## GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %25-%30'unu oluşturmaktadır. Aynı zamanda kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Meme kanseri gelişen kadınlarda önemli derecede maddi ve manevi hasar oluşmaktadır (2).

Meme kanserinin gelişiminde; yaş, cinsiyet, genetik faktörler, yaşam şekli ve beslenme alışkanlıkları, sigara kullanımı, hormonal anormallikler gibi pekçok neden gösterilebilir. Sosyo-ekonomik ve kültürel seviyesi iyi olan toplumlarda kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır. Farklı etnik grupların bir arada yaşadığı toplumlarda, aynı popülasyonda meme kanseri görülme insidansı farklılıklar gösterir (3).

Son yıllarda, meme kanserinde tedavi seçeneklerinin artmasına rağmen histopatolojik özellikleri ve evreleri aynı olan ve benzer tedavileri alan hastalarda tedaviye yanıtın ve hastalığın seyrinin farklı olması prognostik faktörlerin önemini arttırmıştır. Meme kanserinde aksiller lenf nodu tutulumu, steroid hormon reseptör durumu ve c-erbB2, BRCA, p53, tümör çapı, yaş, menapoz durumu, tümörün gradı ve Ki-67 indeksi güçlü prognostik faktörlerden bazılarıdır. Çalışmamızda, epidermal growth faktör reseptör (HER-4) onkogeninin metastatik meme kanserli hastalarda klinik verilerle ilişkisi ve prognostik değeri incelenmiştir.

### Epidemiyoloji

Meme kanseri, günümüzde tüm ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (4). Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve son 40 yılda meme kanseri sıklığı, özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sürekli artış göstermektedir. Kadınlardaki bütün kanserler arasında en sık meme kanseri görülmektedir. Meme kanserindeki

artış; tarama yöntemlerinin daha yaygın ve düzenli kullanılmasına bağlı olarak, tanı oranında artış olması ve toplumların ortalama yaşam sürelerinin uzaması, hastalığın ileri yaş grubunda daha sık görülmesi ile açıklanabilir (5). Bununla beraber, meme kanseri sıklık oranları dünyada coğrafik değişiklikler göstermektedir. Kuzey Amerika, Avusturalya, Yeni Zelanda, Batı ve Kuzey Avrupa'da görülme sıklığı yüksek iken; Asya ve Afrika da görülme sıklığı düşüktür (1). Bu durum, beslenme alışkanlıkları ile birlikte endüstrileşmiş modern yaşamda kadınların mensturasyonun daha erken yaşta başlaması, daha ileri doğum yaşı, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi, menapoz yaşının gecikmesi, uzamış yaşam beklentisi gibi değişikliklerin etkisinde kalmasına bağlanmaktadır (6).

Meme kanseri ile ilişkili mortalite hızı 1975'li yıllardan itibaren mammografik taramanın yaygınlaşması, daha erken evrede tanı konulması ve daha etkili tedavi rejimlerinin uygulanmasıyla birlikte azalmaya başlamıştır (7). Meme kanseri insidansı ülkemizde; coğrafi, sosyal, kültürel nedenlere bağlı olarak bölgelere göre farklılık göstermektedir. Doğu bölgelerinde insidans 20/100.000 iken; batı bölgelerinde batılı yaşam tarzı, erken menarş, geç menopoz, ilk doğum yaşının 30'un üstünde olması, çocuk emzirme süresinin az olması gibi nedenlere bağlı olarak 50/100.000'dir (8).

## **Risk Faktörleri**

### **Yaş**

Meme kanseri erken yaşlarda özellikle de 25 yaşın altında nadir görülmektedir. Yaşla orantılı olarak görülme sıklığı artış göstermektedir. En sık görüldüğü yaş aralığı, 45- 74 yaş arasındadır (9). Meme kanseri gelişme riski 25 yaşında 1/19608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8'dir (10).

### **Memenin Benign Hastalıkları**

Fibrokistik meme hastalığı, meme kanseri ile ilişkili değildir. Ailesinde meme kanseri öyküsü olmayan kadınlarda atipi içeren hiperplazi meme

kanseri için %8 risk oluştururken, bu oran ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda %20'dir (11).

### **Kanser Öyküsü**

Endometrium ya da over kanseri öyküsü olan kadınlarda, meme kanseri riski iki kat artmıştır. Meme kanserli kadınlarda, diğer memede meme kanseri gelişme riski yılda (%1–20) arasındadır (12).

### **Fiziksel Aktivite**

Fizik aktivitesi az olan kadınların, düzenli egzersiz yapan kadınlara göre meme kanseri riskinin yüksek olduğu belirtilmektedir (13). Özellikle fiziksel aktivitenin meme kanserinin ortaya çıkması üzerine etkisini araştıran çalışmalar olmamasına rağmen, kohort çalışmaları daha aktif bir yaşamının meme kanseri riskini azaltabileceğini desteklemektedir (14).

### **Radyasyon**

Göğüs duvarına veya immatür meme dokusuna uygulanan 3 gray'ın altındaki dozların meme gelişmesinde gecikme oluşturmadığı bilinmektedir (15). Otuz yaşından önce iyonizan radyasyona maruz kalmak, meme kanseri riskini artırmaktadır. Kırk yaşından sonra iyonizan radyasyona maruz kalan kadınlarda, meme kanseri riskinde artma gözlenmemiştir. Bu nedenle 30 yaşın üzerindeki kadınlarda mamografi meme kanseri riskini artırmamaktadır. Lenfoma nedeniyle radyoterapi alan kadınlarda da özellikle 10. yıldan sonra meme kanseri sıklığı artmaktadır (12). Akciğer tüberkülozu nedeniyle çok sık yapılan fluoroskopik tetkiklere maruz kalan hastalarda da artmış meme kanseri sıklığı bildirilmiştir. Bu tetkikler 10-14 yaş arası yapılmış ise maximum risk artışı mevcuttur(16).

### **Sigara**

Yapılan geniş çalışmalarda, sigara kullanımı ile meme kanseri riski arasında kesin bir ilişkisi tam olarak gösterilememiştir. Ancak genel anlamda sigara, sağlığı olumsuz yönde etkilediği için bırakılması tavsiye edilmektedir (17).

### **Alkol**

Günlük az miktarda alkol tüketmek riski artırmamaktadır. Ancak alınan miktar arttıkça riskin de arttığı gösterilmiştir (18). Alkolün, meme



kanseri üzerine etkisi diyetle düşük folat alımı ile ilişkili olabilir. Diyetle bulunan folat, alkolün olumsuz etkisini azaltabilir (19).

### **Doğurganlık, Emzirme ve Hormonlar**

Endojen östrojen ve progesterona maruziyet meme kanseri riskinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Otuz yaşından sonra tek doğum yapan kadınlarda; meme kanseri riski, 18 yaşından önce doğum yapan kadınlara göre 2 ile 5 kat fazladır. Erken adet görme (<12 yaş) ve geç adetten kesilme (>55 yaş) meme kanseri riskini artıran faktörlerdir. Emzirme üzerine veriler çelişkilidir. Uzun süreli emzirmeler riski azaltabilir (11, 20) Laktasyonun süresinin artması durumunda meme ca riski düşmektedir (21). Norveç'te 43,000 hemşirenin katıldığı bir prospektif kohort çalışmasında, meme kanseri riskinde %14 oranında bir artış olduğu gösterilmiştir (22). Bu artışa sebep olarakta: Profesyonel meslek sahibi kadınlarda meme kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu bilinen emzirmenin daha az olması gösterilmiştir (23)

Oral kontraseptif kullanımı, meme kanseri gelişme riskini küçük oranda (1.24 kat) artırmaktadır. Oral kontraseptif kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalmaktadır (24). Menopoz sonrası hormon replasmanı meme kanseri riskini artırmaktadır. Özellikle kombine östrojen ve progesteronun birlikte kullanımı, riski %25 kadar artırmaktadır. Risk, ilacın alınma süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır(25).

### **Spontan ve Tıbbi Düşükler**

Çeşitli sonuçlar olmasına rağmen genel olarak spontan veya tıbbi düşüklerin kadınlarda meme olgunlaşma sürecini bozduğundan, meme kanseri riskini arttırdığı ileri sürülmüştür(26).

### **Aile Öyküsü**

Birinci derecede akrabada meme kanseri saptanmış olması, kişinin meme kanseri riskini artırır. Akrabalık uzaklaştıkça risk azalır. Çok sayı da 1. derece akrabada meme kanseri görülmesi, akrabadaki kanserin görülme yaşının küçük olması ve/veya bilateral meme kanseri görülmesi durumlarında risk belirgin olarak artar (27). Birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri varsa risk 4–6 kat artmıştır. Bu kişilerden biri 50 yaşından genç veya

bilateral meme kanserine sahipse yaşam boyu risk %50'ye ulaşabilmektedir (12).

### **Genetik Yatkınlık**

Meme kanserinde diğer kanserlere oranla daha fazla aile öyküsü vardır. Meme kanseri olan kadınların %20'sinde aile öyküsü mevcuttur (28). Ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda meme kanseri erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır ve hastalık genellikle bilateral olmaya meyillidir ve hastalığın erken ortaya çıkışı özellikle annesinde meme kanseri olanlarda daha belirgindir (29). Meme kanserlerinin %5-10'unun kalıtsal olduğu bilinmektedir. Genetik risk faktörlerinden özellikleri en iyi belirlenmiş olanlar, BRCA-1 ve BRCA-2'deki gen mutasyonlarıdır. Bu genler, tümör suppressor genlerdir ve aynı zamanda DNA hasarının onarılmasında da rol oynarlar. Bu gen mutasyonununa sahip kişilerde meme kanseri ortanca 45 yaşında gelişmektedir. Bu mutasyonlar otuz-beş yaşın altında meme kanseri gelişen hastalarda daha sık görülmektedir. BRCA-1 taşıyıcılarında ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40-80, over kanseri gelişme riski ise %40'dır. BRCA-1 gen mutasyonu ile ilişkili meme kanserleri sıklıkla hormon reseptör ve HER-2 negatiftir. İnvaziv duktal karsinom tipindedirler. Yüksek mitotik oran, yüksek tümör gradı ve yüksek oranda P53 mutasyonu özelliklerine sahiptirler (13).

### **Kanser Biyolojisi**

Meme kanseri oluşmasında ve büyümesinde birçok hormon ve büyüme faktörünün etkisi vardır. Büyüme faktörlerinin bir kısmı meme hücreleri tarafından salınır ve otokrin etki ederler. Bu faktörlerin spesifik reseptörlerine bağlanması etkilerinin ortaya çıkmasını tetikler. Sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonların hücre membranındaki ve içindeki reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkan etkileşim, değişik gen gruplarını baskılayan ya da aktiveştiren hücre içi iletişim sisteminin tetiğini çeker (30).

Meme kanseri patogenezinde hormon reseptörleri ile birlikte en etkin olan EGFR (HER) ailesi 4 adet reseptörden oluşmaktadır. Hücre

membranında monomer olarak bulunan bu reseptörler HER-1 (EGFR-1), HER-2 (EGFR-2), HER-3 (EGFR-3) ve HER-4 (EGFR-4) olarak adlandırılmaktadır. Transmembran yapıda olan bu reseptörler; hücrenin dış kısmında bir ligand bağlayıcı bölüm, bir lipofilik transmembran bölüm ve hücrenin iç kısmında tirozin kinaz içeren bir bölümden (HER-3 hariç) oluşur (31, 32). Ligandlar bağlandıktan sonra reseptörler birbirleriyle homodimer veya heterodimer oluşturarak aktif hale gelirler. Aktif hale geldikten sonra hücre içinde bulunan tirozin kinaz fosforillenir ve fosforillenme ile bir dizi ileti yolu çalışmaya başlar. HER-2, kendiliğinden dimerize olup sinyal ileti yolunu uyarabilir (33). EGFR-1, HER-2'ye en sık eşlik eden ikinci reseptördür. EGFR-1 ekspresyon artışı veya amplifikasyonu ÖR ile ters orantılıdır. EGFR-1 ekspresyonu invazif duktal karsinomda kötü prognozla ilişkilidir (34).

EGFR'nin başlattığı en önemli ileti yolları, fosfotidil inozitol-3 kinaz ve mitojenlerle aktive protein kinaz yollarıdır. Sitozoldeki çeşitli sinyal ileti yolları EGFR yolunu çeşitli basamaklarda uyarabilir veya engelleyebilir. (35). Östrojen, EGFR-1 ve HER-2 yolları bazen kesişerek aditif ya da sinerjik etki gösterebilir. Bazen de EGFR-1 yolunun antiöstrojenik tedaviye direnç oluşturması gibi bu reseptörler üzerinden uygulanan tedavilere diğerleri direnç oluşturur (36). Ayrıca, bu reseptörlerden herhangi biri diğer reseptörlerin yokluğunda tümör gelişimini, büyümesini, çoğalmasını ve metastaz sürecini yönetebilir. Örneğin, "triple" negatif meme kanserlerinde başlıca yol EGFR-1 iken, hormon reseptör pozitif meme kanserlerinde östrojendir. HER-2, hormon reseptör negatif kanserlerin bir kısmında tümör davranışını belirlemektedir (37).

## **Histopatoloji**

Meme, asinüsler, duktuslar ve stromal elamanlardan oluşmuştur. Asinüsler bir araya gelerek lobülüsleri, lobülüsler de lobları oluşturur. Epitelial parankim ise her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur. Her lobda 20-40 kadar lobül içerir. Yani her duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her bir lobülde toplayıcı

duktus çevresinde gruplaşmış sayıları 10 ile 100 arasında değişen asinüsler bulunur. Lobüller meme glandının esas yapısal birimini oluştururlar (38).

Bugün kabul edilen histopatolojik sınıflama, tümör özelliklerine ve kaynak hücrelere göre yapılmaktadır. Meme tümörlerinin %90'ı invazif duktal ya da invazif lobuler karsinomdan oluşur. Duktal tip, meme kanserlerinin %80'ini oluşturur ve tubuler, mikropapiller, medüller gibi alt tiplere ayrılır. Bununla birlikte duktal karsinomaların %80'i hiç bir alt tipe uymayan "not otherwise specified-NOS" olarak isimlendirilen tipten oluşur. Lobular karsinomalar meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturur. Duktal karsinomadan farklı olarak duktus yapısı oluşturmazlar (39). Dünya Sağlık Örgütü 2003 Sınıflaması'na göre epitelyal meme kanserlerinin alt tipleri aşağıda gösterilmiştir (40).

#### **Dünya Sağlık Örgütü 2003 sınıflamasına göre invazif meme kanseri patolojik sınıflaması**

İnvazif duktal karsinoma, NOS tip

Tubular karsinoma

Medüller karsinoma

Müsin oluşturan karsinomlar

İnvazif papiller karsinom

İnvazif mikropapiller karsinom

Apokrin karsinom

Lipitten zengin karsinom

Sekretuar karsinom

Adenokistik karsinom

Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom

Asinik karsinom

Sebase karsinom

Metaplastik karsinom

İnvazif lobuler karsinoma

Nöroendokrin karsinomlar

## **Meme Kanserinde Yeni Sınıflama**

Terminal duktus lobül birimleri, patolojinin en çok gözlemlendiği yapıdır. Bu yapının iç kısmında sekretuar luminal hücreler varken, dış kısmında miyoepitel/bazal hücreler yer alır (41). Bazal/miyoepitel hücreler heterojen özellik gösterirler. Cytokeratin (CK)5/6, CK14, CK17, düz kas aktini, S-100 pozitiflerdir. CK5/6 ve CK14 gibi yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler, bazal tabaka hücrelerinde saptandığı için bazal sitokeratinler olarak bilinmektedirler (42-44). Bundan dolayı meme kanserinin bu grubu bazal/miyoepitelyal fenotip gösteren grup olarak adlandırılır. Bu alt grubun diğer özelliği hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif olmasıdır. Ayrıca CK5/6 pozitif tümörlerin hormon reseptör ve HER-2 pozitif tümörlerden farklı bir grup olduğunu gösterilmiştir. Bu grubun p53, EGFR-1 ve yüksek proliferatif indeks ekspresyonları saptanmıştır (20). Yapılan bazı çalışmalarda CK5/6 ve CK17'nin pozitifliğinin nod negatiflerde tümör boyutu, grad ve ÖR ve HER-2'den bağımsız prediktif faktör olduğu iddia edilmektedir (45, 46). Bu tümörler, daha genç hastalarda görülmekte ve daha saldırgan seyretmektedir (47). BRCA-1 germline mutasyonu ile bazal tip meme kanserinin benzer profil gösterdiği saptanmıştır ve bazaloid özelliğin BRCA-1 mutasyonu ile ilişkili olabileceğinden, seçilmiş vakalarda BRCA-1 testinin yapılması önerilmektedir. Genç yaşta görülen bazaloid/medüller morfolojik ve immunfenotipik özellik, ailesel yatkınlık olabileceği yönünde uyarıcı olmalıdır (48, 49).

## **Moleküler ve İmmunohistokimyasal Sınıflama**

Çalışmalarda bu sınıflama 5 kategoride incelenmektedir;

- 1.Luminal A (hormon reseptör pozitif ve HER-2 negatif),
- 2.Luminal B (hormon reseptör pozitif ve HER-2 pozitif),
- 3.HER-2 pozitif,
- 4.Basal-like/bazal/bazaloid (hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif, CK5/6 ve/veya EGFR-1 pozitifliği),

5.Null tip veya sınıflandırılmayanlar.

Yapılan çalışmalarda, bu grupların prognozunun farklı olduğu gösterilmiştir. Bazaloid ve HER–2 pozitif grubun en kısa hastaliksız ve genel sağ kalıma sahip olduğu, luminal özellik taşıyan tümörlerin ise daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (37).

### **Evreleme**

Tümörleri sınıflamak için kullanılan evreleme sisteminde kriterler; tümör boyutu (T), aksiller lenf nodlarına (N) ve uzak bölgelere yayılımdır (M). Meme kanserli hastalarda tümör evresi tedaviye yön veren önemli bir prognostik faktördür. Meme kanseri evreleme sistemi son olarak 2010 yılında güncellenmiştir (50). Bu basımdaki major değişiklik, neoadjuvan tedavi sonrası yeni sınıflama sisteminin içermesi ve metastatik hastalar için dolaşımdaki tümör hücrelerinin saptanması ile ortaya çıkan M0(i+) alt grubudur. Bu kategorideki hastalar T ve N durumuna göre evrenir ve evre IV olarak kabul edilmezler.

### **PrimerTümör (T)**

Patolojik ve klinik sınıflamalarda primer tümör tanımlaması aynıdır.

TX: Primer tümör saptanamamaktadır

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma in situ

Tis: DCIS

Tis: LCIS

Tis: Paget

T1: Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az

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

T1a: En büyük boyutu 0,1 cm'den büyük olan ancak 0,5 cm'yi geçmeyen tümör

T1b: En büyük boyutu 0,5 cm'den büyük olan ancak 1 cm'yi geçmeyen tümör

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

**Bölgesel Lenf Nodülleri (N) Klinik sınıflandırma:**

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

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

N3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

**Patolojik sınıflama (pN):**

pNX: Bölgesel lenf nodları saptanamamakta

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

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

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

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

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

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

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

pN1mi: Mikrometastaz (0,2 mm'den geniş, 2.0 mm'den geniş değil)

pN1a: 1–3 adet aksiller lenf nodunda metastaz

pN1b: Sentinel lenf nodunda internal mammaryal nodlarda mikroskobik metastaz

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

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



pN2a: 4–9 aksiller lenf nodunda metastaz (2 mm'den büyük en az bir tümör odağı)

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

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

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

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

pN3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

**Uzak metastaz (M):**

MX: Uzak metastaz bulunamıyor

M0: Uzak metastaz yok

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

M1: Uzak metastaz var

"The American Joint Committee on Cancer" 2010 yılında aşağıdaki sınıflamayı önermiştir (50)

Evre 0: Tis N0 M0

Evre IA: T1 N0 M0

Evre IB: T0 N1mi M0, T1 N1mi M0

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

Evre IIB: T2 N1M0, T3 N0 M0

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

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

Evre IIIC: T4 N3 M0

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

### **Prognostik Faktörler**

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

#### **Tümöre Bağlı Özellikler**

**Aksiller nod tutulumu:** Aksiller lenf nodlarında metastatik tutulum, primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür. Birçok klinik çalışmada hastalar nod (-), 1-3 nod (+) ve > 4 nod (+) olarak gruplanmakla birlikte, tutulan lenf nodu sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu gösterilmiştir (51).

**Tümör büyüklüğü:** Tümör çapı ve sağ kalım arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Nod negatif hastalık alt grubunda en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyici tümör büyüklüğüdür (52). Tümör çapı ile tutulan aksiller lenf nodu sayısı korelasyon göstermekle birlikte bağımsız olarak da önemli prognostik faktördür (53).

**Tümör gradı:** Tümörün diferiasyon derecesine göre 3 grup olarak tanımlanmıştır. Grad I iyi, grad II orta ve grad III kötü derecede diferansiye olmuş tümörleri tanımlar. Nükleer grad, tümörün çekirdek özelliklerini ve atipi derecesini yansıtır. Histolojik grad hücresel ve dokuyla ilişkili kriterlere dayanır (54).

**Lenfovasküler ve perinöral invazyon:** Meme tümörlerinin üçte birinde lenfatik invazyon saptanmıştır. Lenfatik invazyon kötü bir prognostik faktördür. Birçok çalışmada lenfatik invazyon, lenf nodu tutulumunu artırıcı

bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (55). Kan damarı invazyonu, dört veya daha fazla lenf nodu tutulanlarda veya lenfatik invazyon olanlarda daha sık görülür. Perinöral invazyon da çoğunlukla lenfatik invazyonla birlikte bulunur (56).

**Östrojen ve progesteron reseptörleri:** İleri evre meme kanserinde; steroid reseptör durumu, uzun süredir tedavi kararlarını vermede kullanılmaktadır. Büyük çalışmalarda ÖR pozitif hastalarda hastaliksız sağ kalımın ÖR negatif hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir (57). Progesteron reseptörü (PR) teorik olarak östrojen uyarılması ile oluştuğu için PR, ÖR işleme yolunun sağlam olduğunun bir göstergesidir. Çok değişkenli analizlerde ER veya PR klinik seyirle ilişkili bulunmaktadır. Hem ÖR, hem de PR düzeyleri proliferasyon ölçümleri ile ters ilişkilidir. ÖR düzeyleri yaş ile doğrusal olarak artar; PR düzeyleri ise daha çok menopoz durumu ile ilişkilidir (58).

**Proliferasyon ölçümleri:** Meme kanserinin gelişiminde büyüme fraksiyonu ya da yüksek proliferasyon yeteneği gösteren mitotik indeks, timidin işaretleme indeksi ve Ki67 yüksek oranları olumsuz prognostik faktörlerdir. Ek olarak diploid tümörler, anaploid DNA dağılımına sahip tümörlerden daha iyi prognoza sahiptirler (59).

**HER-2:** Normal meme epitelyal ve miyoepitelyal dokusunda %15–30 oranında eksprese olan HER-2, diğer prognostik faktörlerden bağımsız ve olumsuz bir prognostik faktördür. Tümör proliferasyonu, metastaz yeteneği ve ilaç direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (60, 61).

### **Hastaya Ait Özellikler**

**Tanı sırasında yaş:** Tanı anında hastanın yaşı önemli bir prognostik faktördür. Otuz beş yaş altındaki olguların prognozu kötü seyretmektedir. Bu durumun, hastanın yaşı ile ilişkili olmadığı, bu yaşta görülen tümörlerin hızlı büyüyen, bölünme hızı fazla tümörler olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (62).

**Etnik özellikler:** Siyah ırkta ve Latin Amerikalılarda meme kanseri tanısından sonra sağ kalım beyaz ırktan daha kötü olduğu gösterilmiştir (63).

## **Meme Kanserinde Tedavi**

### **Cerrahi Tedavi**

Meme kanserinin erken evrelerde küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. En sık kullanılan yöntem, modifiye radikal mastektomidir. Son yıllarda meme koruyucu cerrahi gittikçe önem kazanmaktadır. Yaşam süreleri bakımından mastektomi ile meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan erken evre meme karsinomlu olgular arasında anlamlı bir fark yoktur (64, 65). Metastatik evrede ise yaklaşım palyatiftir. Ancak, meme kanserinin soliter organ metastazlarında seçilmiş olgularda ilk tedavi yaklaşımının metastazektomi olması yönündeki görüşün günümüzde gittikçe artan sayıda taraftar kazandığı görülmektedir (66).

### **Radyoterapi**

Radyoterapi, erken evre meme kanserinde adjuvan tedavide önemli yer tutmaktadır. Meme koruyucu cerrahi yapılmış tüm hastalarda postoperatif meme ışınlanması yapılması standart bir uygulamadır. Erken evre meme kanserinde sadece meme koruyucu cerrahi uygulanmış randomize olmayan vakaları içeren serilerde meme içi yineleme oranı % 10–54 arasında değişmekteyken bu oran radyoterapi uygulanmış serilerde %0–20 arasında değişmektedir(67, 68). Memede koruyucu cerrahi ve mastektomi sonrası radyoterapinin lokal kontrol ve sağ kalıma olan katkısı randomize çalışmalarla da gösterilmiştir (69, 70). Ek olarak, cerrahi uygulanamayan erken evre meme kanserli hastalarda cerrahinin alternatifi olarak radikal radyoterapi uygulanabilmektedir. Metastatik meme kanserli hastalarda beyin ve kemik metastazlarının tedavisinin ana parçasını oluşturmaktadır.

### **Hormonal Tedavi**

Hormon reseptör pozitifliği saptanan metastatik evredeki hastalarda antiöstrojen ajanlarla ya da östrojen sentezinin engellenmesi ile %60–70 yanıt elde edilebilmektedir. Tamoksifen, “Gonadotropin-releasing hormone” analogları, aromataz inhibitörleri en sık kullanılan ajanlardır. Menopoz öncesi dönemde hormon reseptör pozitif hastalarda tamoksifen ve “Gonadotropin-releasing hormone” analoglarının hem adjuvan hem de metastatik hastalarda

etkinliği gösterilmiştir. Menopoz sonrası dönemde aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksamestan) ve tamoksifen kullanılabilir. Postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörleri hem metastatik hastalıkta ve hem de adjuvan tedavide tamoksifenden daha etkin gözükmetedir (71).

### **Meme Kanseriinde Kemoterapi**

**Adjuvan kemoterapi:** Adjuvan kemoterapide amaç, klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskobik hastalığı yok etmektir. Son yıllarda meme kanseri mortalitesindeki azalmada adjuvan tedavilerin gelişimine de bağlıdır. Erken evre meme kanserinde %50 ile %95 arasında 5 yıllık sağ kalım sağlanabilmektedir. Özellikle hormon reseptör negatif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir. 50 yaş altı hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda 5 yılda yineleme oranında %13, hormon reseptör pozitiflerde ise %8 oranında mutlak azalma bildirilmiştir. 50 yaşın üzerindeki hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda 5 yılda yineleme oranında %10, hormon reseptör pozitiflerde ise %5 oranında mutlak azalma bildirilmiştir Adjuvan kemoterapiden elde edilen fayda lenf nodu durumundan da etkilenmektedir. Lenf nodu pozitif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir (72). HER-2 durumu da kemoterapi etkinliğinde rol oynamaktadır. HER-2 pozitif hastalarda antrasiklin temelli adjuvan tedaviler siklofosfamid/metotreksat/flourourasil rejiminden daha etkili iken HER-2 negatiflerde benzer etkinlik gözlenmiştir (73).

Taksanların (dozetaksel ve paklitaksel) antrasiklin temelli tedavilere eř zamanlı veya ardışık olarak eklenmesi de 5 yıllık yineleme oranında %4-7 oranlarında mutlak azalma sağlamıştır (74). HER-2 pozitif meme kanserli hastalarda IgG1 yapısında HER-2'ye karşı humanize bir monoklonal antikor olan transtuzumab'ın adjuvan tedaviye girmesiyle ek olarak yineleme oranlarında %4 mutlak azalma sağlanmıştır (75, 76).

Son yıllarda adjuvan kemoterapiden fayda görecek hastaları belirlemede kullanılacak gen ekspresyonları üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri olan Oncotype DX yönteminde 16 meme kanseri ile ilişkili gen araştırılmakta ve hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak

gruplandırılmıştır. Bu yöntem kemoterapi seçiminde diğer prognostik faktörlere belirgin ek katkı sağlamaktadır (77). Güncel olarak kullanılan adjuvan kemoterapi rejimleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Günümüzde adjuvan tedavi uygulamalarında iki önemli grubun önerileri rehber olarak kullanılmaktadır (71, 78). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) farklı olarak aksiller lenf nodu tutulumu olan veya HER2 pozitif ve triple negatif alt grup için 0,6 cm’den büyük tümörü olan ve ER, PR pozitif ve HER2 negatif alt grup için 0,6cm den büyük ve rekürrens skoru yüksek olan her hastaya adjuvan kemoterapi önermektedir. Yine, prognozu daha iyi olan tubular ve müsinöz tip meme kanserli hastalara ER, PR pozitif ve aksiller lenf nodu tutulumu yoksa kemoterapi önermemektedir (78).

**Tablo-1:** Adjuvan kemoterapi seçenekleri

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

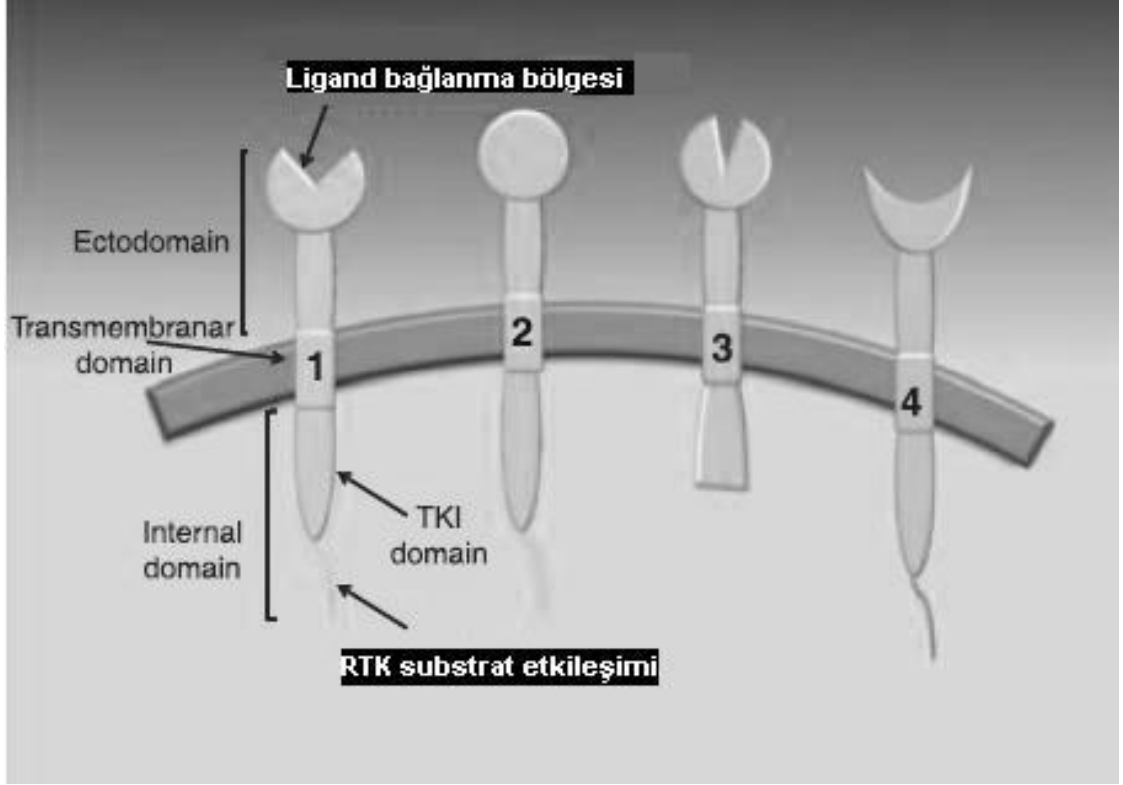
**Metastatik meme kanseri:** Metastatik meme kanseri kemoterapiye en duyarlı kanserlerden biridir. Son yıllarda metastatik meme kanserinin kemoterapisi konusundaki gelişmeler ek olarak lapatinib (HER-2 ve EGFR-1 tirozin kinaz inhibitörü), bevasizumab (vasküler endotelial büyüme faktörüne karşı antikor) gibi hedefe yönelik tedavi ajanları da kullanıma girmiştir (79,

80). EGFR yolunun özellikle “triple” negatif meme kanserli hastalarda etkili bir yol olması ve yüksek oranda ekspresyonu nedeniyle EGFR–1 antagonistleri ile bu hastalarda çok sayıda çalışma yapılmaktadır.

### **HER-4 ve Meme Kanseri**

Dört alt tipi (HER 1-4) bulunan HER ailesi, 20 çeşit tirozin kinaz reseptör (TKR) ailesinin tip 1 grubunu oluşturmaktadır (Şekil 1) (81, 82). Bu TKR ailesinin hücre proliferasyonu, farklılaşması, adezyonu, survisi ve migrasyonu ile ilgili önemli rolleri bulunmaktadır. Bu moleküllerin organizasyonu sonucunda hücre dışı uyarılara yanıt olarak sinyal kompleksleri oluşur ve bu şekilde hücre dışı ile hücre içi arasında iletişim sağlanır (32, 83). TKR; ekstrasellüler, transmembran ve intrasellüler bölge olmak üzere 3 parçadan oluşur. Ekstrasellüler bölge, ligand ve molekül etkileşiminin olduğu yerdir ve reseptör dimerizasyonu ve kinaz aktivitesinde artıştan sorumludur. İntrasellüler TKR bölgesi uzun bir C-terminal kuyruğa sahiptir ve ATP bağlanma pozisyonunu engelleyerek reseptör otofosforilasyonu ve ilgili reseptörlerin fosforilasyona neden olur (84-86).

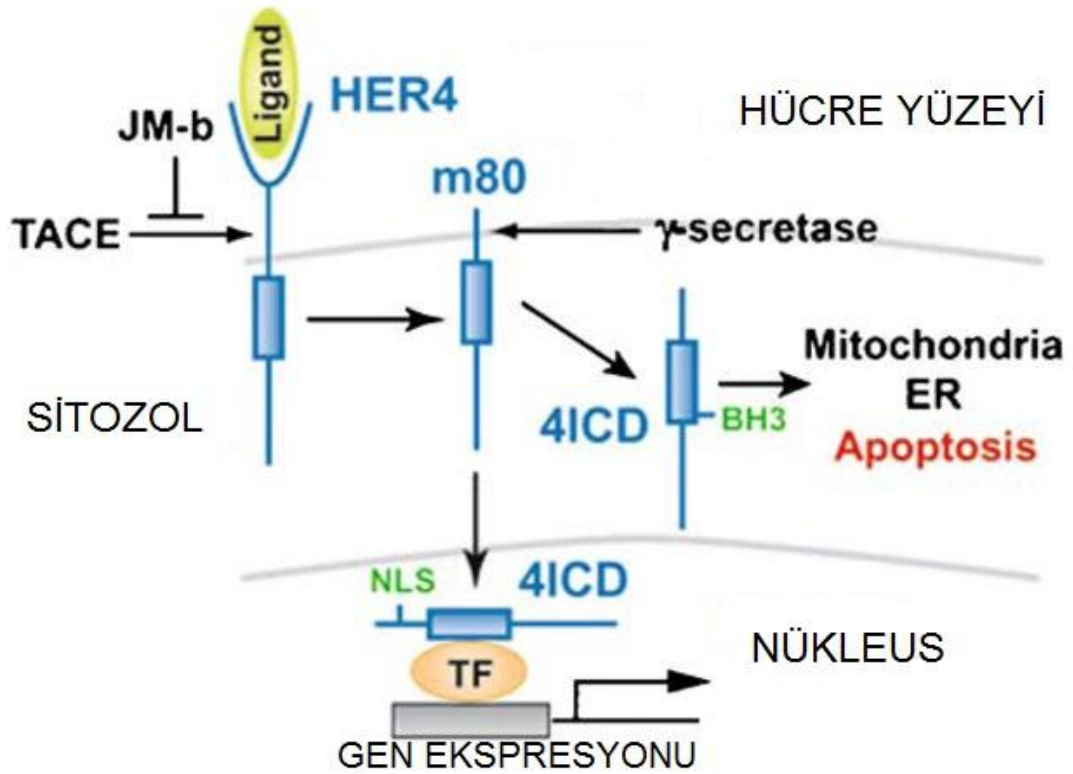




**Şekil-1:** HER ailesinin dört üyesinin gösterildiği diyagram. HER-2 bu ailede ligand bağlanma bölgesi olmayan tek üyedir. HER-3'ün ise iç kısmında, tirozin kinaz bölgesi bulunmaz. Bu nedenle HER-2 ve HER-3 diğer üyelerle dimer oluşturmadan tek başına aktivasyon sağlayamaz. HER-1 ve HER-4 her iki bölgeyi de içerdiğinden tek başına aktivasyon sağlayabilir. (1:HER-1, 2:HER-2, 3:HER-3, 4:HER-4) (81,82).

HER-4 1993 yılında sınıflandırılmıştır ve 2q33 kromozomunda bulunur. 180 kilodalton ağırlığında olan bir protein oluşturur. EGFR ve HER-2'nin sitoplazmik bölgeleri, HER-4 te iyi korunmuş durumdadır. Bu nedenle, otofosforilasyon kapasitesi yüksek olduğundan aynı aileden her hangi bir reseptörle dimerizasyona ihtiyaç olmaksızın aktivite gösterebilir (87-89). HER-4 kodladığı proteinler neuroglin(NRG)'ler ve epidermal growt faktör(EGF) ailesinden bazı ligandlar ile (betacellulin, epiregulin, heparin bağlayan EGF benzeri ligand) aktive olabilir (90). HER-4'ün 4 alt tipi tespit edilmiştir (JMa veya JMb,Cyt1 veya Cyt2). Bu alt tipler HER-4'ün mRNA'nın alternatif uç birleştirilmesi (splicing) ile olmaktadır (91). JMa alt tipi: metalloproteinaz tümör nekrozis faktör alfa konvering enzim (TACE) tarafından parçalanabilen, bir ekstrasellüler proteolitik kısım içerir (92). TACE

ile parçalandıktan sonra, geri kalan taransmembran yıkım ürünü (m80) sitoplazmada çözülebilir. HER-4 hücre içi domaini (4ICD) salabilen ikinci bir membran içi  $\Upsilon$ -sekretaz yıkımına girebilir (Şekil 2) (93). 4ICD ya sitozolde kalabilir ya da çekirdeğe transloke olabilir. HER-4'ün hücre içi parçacığı; meme epitelyal hücre diferansiasyonu ve laktasyon, proapoptotik yolakların aktivasyonu, hücre döngüsünün durması, transkripsiyon faktörleri ile kompleks oluşturarak transkripsiyonun modülasyonu ve hücre çoğalması gibi çeşitli ve birçok biyolojik aktivite ve hücrel yanıtla karakterizedir. Ek olarak, bu çeşitli yanıtların farklı hücre kompartmanlarında 4ICD lokalizasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (94). Nükleer 4ICD, direkt olarak ligand-ilişkili ER $\alpha$  ile etkileşerek ve ER $\alpha$  pozitif meme Ca hücrelerinin çoğalmasını indükleyerek potent bir ER $\alpha$  ko-aktivatörü olarak işlev görür (95). Diğer yandan sitozolik 4ICD, mitokondride birikerek, bcl-2 protein ailesinin bir üyesi olan hücre-öldürücü BH3 bölgesinin aktivasyonu ile tümör hücrelerinin apoptozunu indükler (96). Bu nedenle, meme ca hastalarında 4ICD'nin hücre lokalizasyonunun manipulasyonu etkin bir tedavi yaklaşımı olabilir (97).



**Şekil-2:** HER-4 aracılı intramembran proteolizin şeması. Ligand tarafından aktive edilen HER-4 hücre yüzeyinde TACE ve  $\gamma$ -sekretazın ardışık aktivitesi ile proteolize uğrar. HER-4'ün intrasellüler TACE ayrışma bölgesi içermeyen doğal izoformu olan JM-b TACE ile bölünmeyi engeller. HER-4'ün intrasellüler bölgesi olan 4ICD sitozolde kalarak endoplazmik retikulum ve mitokondride birikerek apoptozisi düzenleyebilir. Alternatif olarak, nükleusta birikerek transkripsiyon faktörleri ile etkileşerek gen ekspresyonunu koaktif edebilir(88, 95, 96, 98, 99).

HER-4 ekspresyonu kolon, prostat, akciğer, meme, over, serviks, mide ve tiroid kansinomlarında gösterilmiştir (87). HER-4, memede hem normal, hem de tümörlü dokuda yaygın olarak ekspresyon edilir (100). Ancak meme tümörlerinde HER-2 kadar yoğun ekspresyon edilmez. HER-4'ün hücre diferansiyasyonu ve laktasyonda önemli fonksiyonları olduğundan gebelikte fazla ekspresyon edilir (90, 94, 101). Meme tümör hücrelerinde östrojen reseptör aşırı ekspresyonu ile ilişkili olmayan reseptörlerin aksine, HER-4 ko-ekspresyon edilebilir (102). HER-4 ekspresyonunun hücre proliferasyonunu azaltıcı etkisi de gösterilmiştir (103). HER-2 pozitif hücre serilerinde yapılan in vitro analizlerde, HER-4 gen transfeksiyonu yapıldığında hücre

proliferasyonunda azalma ve apopitoziste artış gösterilmesi ile desteklenmiştir (90).

HER-4 protein ekspresyonu meme kanserinde %11,9 oranında bulunmaktadır. Birçok araştırmada, HER-4 iyi prognoz ve uzun survi ile ilişkili bulunmuştur (104, 105). Bu etkisinin kısmen HER-2 aktivitesini azaltmasına bağlı olduğu dūřünölmektedir (106). Daha az sayıda araştırma sonucunda ise, HER-4 ekspresyonunun daha kötü prognozla ilişkili olabileceğine dair veriler de bulunmaktadır (107). Çalışmamızda, (HER-4) onkogeninin metastatik meme kanserli kadın hastalarda klinik verilerle ilişkisi ve prognostik ve prediktif değerini incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28 Haziran 2011 tarihli ve 2011-14/15 no'lu karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı (Ek-1).

Çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında 2000 – 2006 yılları arasında metastatik meme ca tanısı konulmuş olan ve tedavi edilen 27–76 yaşları arasında 45 kadın hasta alındı.

Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, olguların tanı konma yaşı, ilk adet görme yaşı, çocuk sayısı, menopoz durumları, tanı tarihi, cerrahi tarihi, kemoterapi tarihi, adjuvan radyoterapi şekli ve tarihi, hastaların son durumu ve son kontrol tarihleri poliklinik dosya kayıtlarından; tümörün histolojik tipi, çapı, hormon reseptör durumu, lenfovasküler invazyon durumu, aksiller lenf nodu tutulumu, gradı (Scharf-Bloom-Richardson gradına göre), HER-2 immünohistokimyasal boyama sonucu patoloji raporlarından belirlendi. Evreleme, The American Joint Committee on Cancer 2010 Sistemi esas alınarak yapıldı (50).

Hastalığın yineleme durumu, yineleme tarihi, yineleme yeri, tüm metastaz yerleri, metastatik durumda kemoterapiye yanıtları, hastaların hastalısız ve genel sağ kalımları dosya kayıtlarından belirlendi. Tüm hasta grubunda belirtilen prognostik faktörlerin belirlenebildiği ölçüde dağılımları incelendi.

Daha önce merkezimize başvurup tedavi alan metastatik 45 hastanın parafin kaplı patolojik blokları patoloji laboratuvar arşivinden çıkarıldı. Bloklardan alınan kesitler ile usulüne uygun HER-4 boyama işlemi yapıldı.

### **İmmün Histokimyasal Boyama ve Mikroskopi**

İmmünohistokimyasal işlemler için seçilen parafin bloklardan elde edilen 5 µm'lik kesitler poly-L-lysin'li lamlara alındı. Kesitler bir gece 56°'lik ısıda etüvde bekletildi. Deparafinizasyon işlemi için etüvden alınan kesitler 30

dakika süresince 5 ayrı ksilolden geçirildi. Daha sonra derecesi azalan alkollerden 20 dakikada getirilen kesitler distile suyla yıkandı. Antijen retrieval amacıyla plastik taşıyıcıya alınan kesitler, kesit yüzeyini örtecek şekilde pH 6 sitrat buffer solüsyonu içine yerleştirildi. 3 kez 5'er dakikalık sürelerle toplam 15 dakika mikrodalga fırında şoklandı. Oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra kesitler distile suyla yıkandı. Dokuların etrafı hidrofobik kalemle çizildi. Kesitler Phosphate Buffered Saline (PBS) ile yıkandı. Dokudaki endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için kesitler üzerine %3'lük hidrojen peroksit çözeltisi damlatılıp 20 dakika beklendi.

Kesitler tekrar PBS ile yıkanıp nonspesifik bağlanmaları önlemeye yönelik 10 dakika blokaj (Ultra V Block Nonspecific Blocking Reagent, Lab Vision Corporation, Westinghouse, CA, USA, Cat. No: #AP-9003) uygulandı ve sonrasında distile su ile yıkandı. Ardından 4 ayrı PBS banyosunda yıkanan kesitler üzerine C-erbB-4 antikorunu (rabbit polyclonal to ErbB 4; GeneTex) uygulandı. Tekrar 4 ayrı PBS banyosunda yıkanan kesitler üzerine sekonder antikorlar Biotinylated Goat Anti-rabbit (Lab. Vision Cor., Ca, USA, Cat. No: #AP-9003) uygulandı ve 25 dakika bekletildi. Kesitler tekrar 4 ayrı PBS banyosunda yıkandı ve üzerlerine immün reaksiyonu gözlemlemek için işaret olarak streptavidin peroksidaz damlatılarak 25 dakika beklendi. PBS ile yıkanan kesitlerin üzerine AEC kromojen damlatıldı ve 15 dakika beklendi. Daha sonra kesitler distile suyla yıkanarak Hematoksilen eozin (H&E)'le boyandı. Kapama maddesi damlatılarak kesitler kapatıldı. İmmün histokimyasal boyama işlemi 3 aşamada gerçekleştirilmiş olup, her 3 aşamada da C-erbB-4 için pozitif kontrol olarak, daha önce + 3 pozitif immün reaktiviteli olarak değerlendirilmiş, iskelet kası dokusuna ait hazır preparatların parafin blokları kullanıldı.

Her materyalin H&E boyalı hazır preparatı ve C-erbB-2 boyalı preparatı immünohistokimyasal (İHK) reaksiyonunun skorlamasında tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığı ve boyanma yoğunluğu ayrı ayrı semikantitatif olarak değerlendirildi. Tümör dokusundaki boyanma yaygınlığı; %1-25'in arası fokal, %26-50 arası orta, %51-75 arası belirgin ve >%75 boyanmalar diffüz olarak gruplandırıldı. Boyanmanın yoğunluğu ise; zayıf

boyanmalar için bir pozitif (+), orta şiddette boyanmalar için iki pozitif (++) , şiddetli boyanmalar için üç pozitif (+++) olarak gruplandırıldı. Kesitler sitoplazmik boyanma yoğunluğu (0, +, ++, +++), immün reaktivitesi pozitif tümör hücrelerinin yüzdesi (%1-25, %26-50, %51-75 ve >%75) ve tümör hücrelerindeki membranöz boyanma olup olmadığına göre skorlandı. Her bir + skor için 1 puan (0, 1, 2, 3 puan 0, +, ++, +++, sırasıyla) ve yüzdeler için (1, 2, 3, 4 puan %1-25, %26-50, %51-75, >%75, sırasıyla) verildi. Membranöz boyanma olan vakalara ek 1 puan eklendi. Membranöz, nükleer ve sitoplazmik boyanma sonucuna göre C-erbB-4 pozitifliği RAJKUMAR skorlaması ile değerlendirildi (96,108). (Şekil: 3-8 )

### **İstatistiksel Analiz**

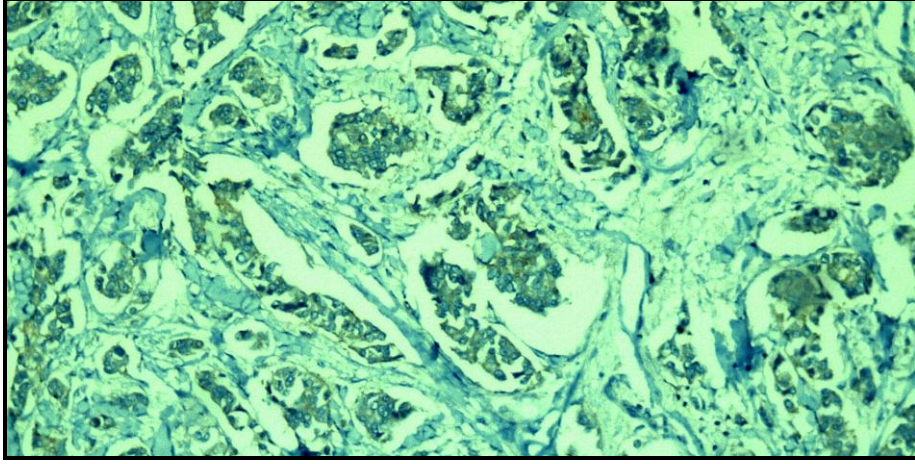
Tümörün ilk patolojik tanısı ile hastalığın ilk yineleme (lokal/bölgesel, uzak) arasında geçen süre hastalıksız sağ kalım (HSK), ilk tanı ile ölüm tarihine kadar geçen süre genel sağ kalım (GSK) süresi olarak hesaplandı. Takip süresi, ilk tanı tarihi ile son kontrol veya ölüm tarihi arasındaki süreler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

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için İstatistik paket programı "SPSS 11,0" (SPSS Inc. Chicago, IL) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Tüm hastalar için sağ kalım süresi Kaplan Meier metodu kullanılarak hesaplandı. Her bir değişkenin sağ kalım süreleri üzerine olan olası etkisi log-rank testi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında,  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı olarak, çift yönlü değerlendirildi.

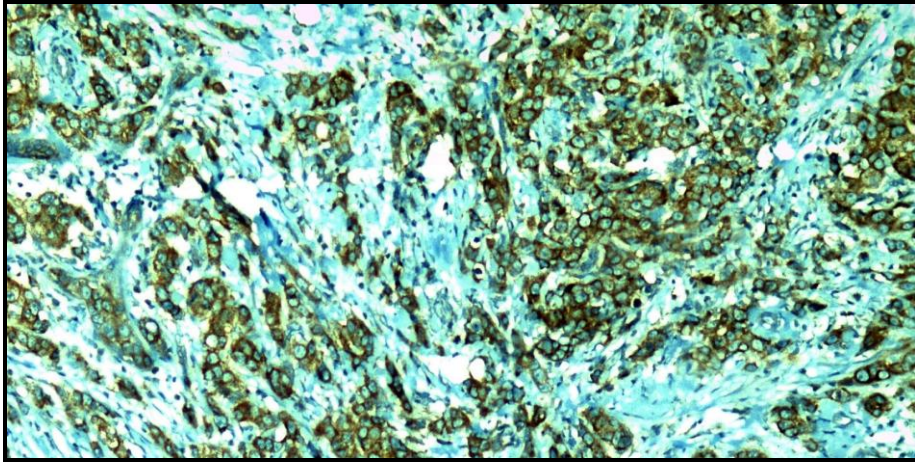
## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 45 metastatik meme kanser vakasının demografik ve prognostik özellikleri tablo-2 de özetlenmiştir. Dahil edilen 45 metastatik meme kanser hastalarının yaş dağılımı 27 – 76 arasında olup ortalama yaş  $50,511 \pm 12,688$  saptandı. Vakaların lenfovasküler invazyon (LVI), menopoz durumu, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, tümör gradı, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), C-erbB-2 ekspresyon düzeyi (immün histokimyasal olarak 0, + boyanma skoru negatif, +++ boyanma skoru pozitif kabul edildi, ++ boyanma skoru FISH ile değerlendirildi), metastaz yeri tablo-2 de özetlendi. Olguların LVI dağılımı; 31'i (% 69,0) bilinmiyor, 8'i (% 17,7) pozitif, 6'sı (% 13,3) negatif idi. Menopoz durumları incelendiğinde 22'si (% 48,9) premenapoz, 23'ü (% 51,1) postmenapozdu. Olguların tümör lokalizasyonu; 24'ü (% 53,3) sağ meme, 17'si (% 37,8) sol meme, 4'ü (% 8,9) her iki meme idi. Tümör boyutu; 4'ü (% 8,9) < 2 cm, 22'si (% 48,9) 2-5cm, 5'i (% 11,1) > 5 cm, 14'ü (% 31,1) göğüs duvarı invazyonu olarak tarandı. Olguların 7'sinde (% 15,6) nod tutulumu yok iken, 13'ü (% 28,9) 1-3 nod tutulumu, 23'ü (% 51,1) 4-9 nod tutulumu, 2'si (% 4,4) >9 nod tutulumu gösterdi. Olguların 5'i (% 11,1) Grade 1, 18'i (% 40,0) Grade 2, 22'si (% 48,9) Grade 3 idi. ER dağılımı; 29'u (% 64,4) pozitif, 12'si (% 26,7) negatif, 4'ü (% 8,9) bilinmiyordu. PR dağılımı; 25'i (% 55,6) pozitif, 16'sı (% 35,6) negatif, 4'ü (% 8,9) bilinmiyordu. C-erbB-2 (HER-2) dağılımı; 22'si (% 48,9) pozitif, 23'ü (% 51,1) negatif saptandı. Olguların 5'inde (% 11,1) kemik, 1'inde (% 2,2) lenf nodu, 39'unda (% 86,7) solid organ metastazı saptandı. Çalışmaya dahil edilen vakaların aldıkları kemoterapötik ilaçlar geriye dönük incelendiklerinde; 15'i (% 33,3) Antrasiklin, 15'i (% 33,3) Taxan, 9'u (% 20,0) Herceptin, 6'sı (% 13,3) diğer KT grubunda ilaçlar almışlardı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 25'i (% 55,6) tanı anında, 20'si (% 44,4) adjuvan tedavi sonrası metastaz gelişmiş vakalardı.

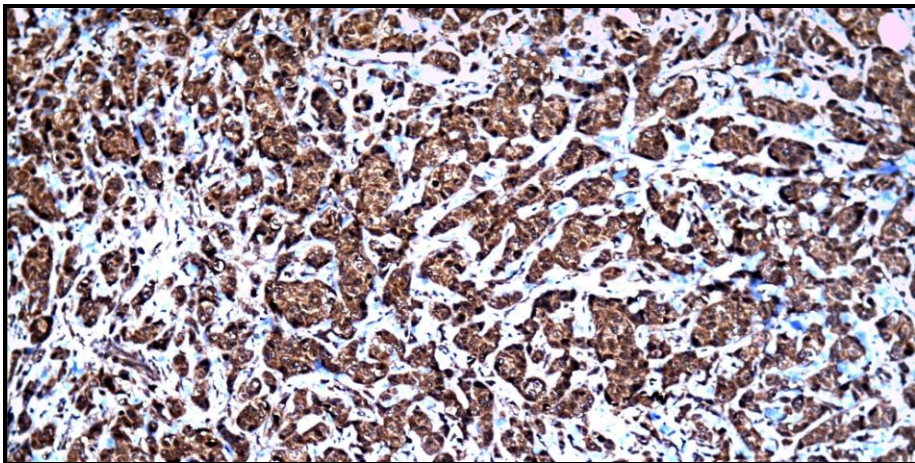




**Şekil-3:** İnvaziv duktal karsinomada c-erbB2 HER2 negatif boyanma (HER-2x100)

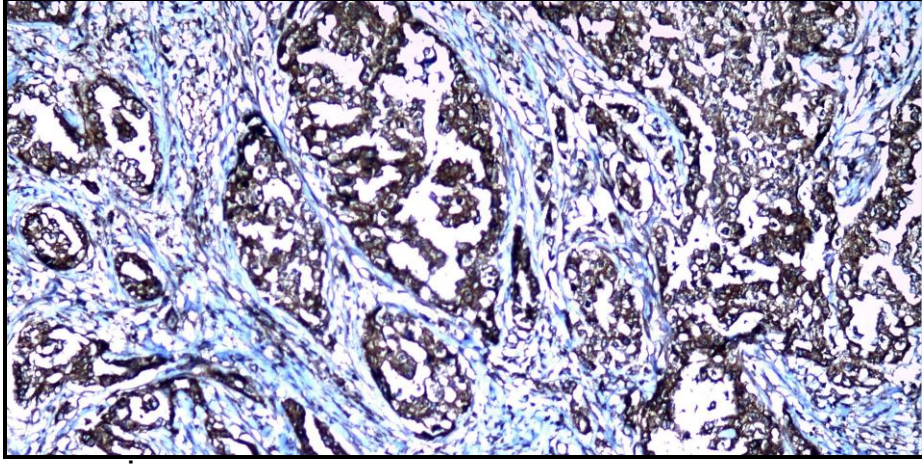


**Şekil-4:** İnvaziv duktal karsinomada HER-2 ile diffüz membranöz (+++) pozitif boyanma (HER-2x100)

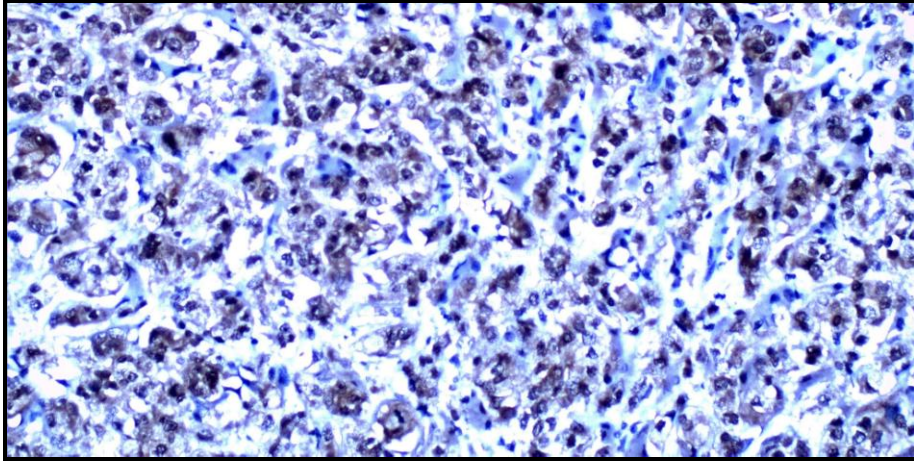


**Şekil-5:** İnvaziv duktal karsinomada HER-4 ile diffüz sitoplazmik (+++) pozitif boyanma (HER-4x100)

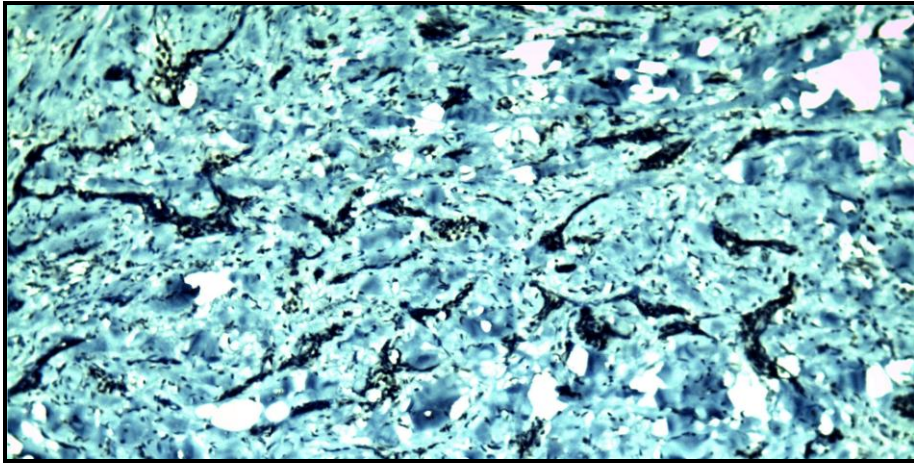




**Şekil-6:** İnvaziv duktal karsinomada HER-4 ile diffüz membranöz (+++) pozitif boyanma (HER-4x100)



**Şekil-7:** İnvaziv duktal karsinomada HER-4 ile diffüz nükleer (+++) pozitif boyanma (HER-4x100)



**Şekil-8:** İnvaziv duktal karsinomada HER-4 ile nükleer negatif boyanma (HER-4x100)

**Tablo-2:** Vakaların demografik ve prognostik özellikleri

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

### Skorlama ve prognostik belirteçler:

HER-4 immün histokimyasal boyama ekspresyon skorlaması sitoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma göz önüne alınarak yapıldı. HER-4 boyanması sitoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma açısından ayrı ayrı değerlendirildiği gibi aynı zamanda RAJKUMAR skorlaması yapılarak toplam skor çıkarıldı. (literatürde farklı skorlama sistemleri olmasına rağmen uygulamasının kolay olması ve daha uzun süre kullanılması nedeniyle bu skorlama sistemi kullanıldı) ve bu skorlama sistemleri ile prognostik belirteçler ve sağ kalım verileri arasındaki ilişkiye bakıldı (91, 108). Tümör hücrelerindeki HER-4 antikor boyanmasının RAJKUMAR ile toplam skoru tablo 3 de özetlendi. Skor <8 olanlarda HER-4 boyanması negatif, skor ≥8 olanlarda ise HER-4 boyanması pozitif kabul edildi.

**Tablo-3:** Tümör hücrelerindeki HER-4 antikor boyanmasının RAJKUMAR skorlama dağılımları

RAJKUMAR Skoru	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
0	1	2,2
1	0	0
2	0	0
3	1	2,2
4	0	0
5	1	2,2
6	9	20
7	12	26,6
8	7	15
9	0	0
10	2	4,4
11	0	0
12	3	6,6
13	6	13,3
14	3	6,6

**Tablo-4:** HER-4 ekspresyonu ile prognostik belirteçler arasındaki ilişki

		HER-4 negatif		HER-4 pozitif		p
		n	%	n	%	
Menapoz	Premenapoz	12	% 50,0	10	% 47,6	0,873
	Postmenapoz	12	% 50,0	11	% 52,4	
Tümör lokalizasyonu	Sağ meme	9	% 37,5	15	% 71,4	0,048*
	Sol meme	13	% 54,2	4	% 19,0	
	Her iki meme	2	% 8,3	2	% 9,5	
Tümör boyutu	< 2 cm	1	% 4,2	3	% 14,3	0,145
	2-5 cm	14	% 58,3	8	% 38,1	
	> 5 cm	4	% 16,7	1	% 4,8	
	göğüs duvarı invazyonu	5	% 20,8	9	% 42,9	
Nod tutulumu	nod tutulumu yok	2	% 8,3	5	% 23,8	0,347
	1-3 LAP tutulumu	6	% 25,0	7	% 33,3	
	4-9 LAP tutulumu	15	% 62,5	8	% 38,1	
	>9 LAP tutulumu	1	% 4,2	1	% 4,8	
Grade	Grade 1	2	% 8,3	3	% 14,3	0,148
	Grade 2	7	% 29,2	11	% 52,4	
	Grade 3	15	% 62,5	7	% 33,3	
ER	Pozitif	14	% 58,3	15	% 71,4	0,556
	Negatif	8	% 33,3	4	% 19,0	
	Bilinmiyor	2	% 8,3	2	% 9,5	
PR	Pozitif	13	% 54,2	12	% 57,1	0,956
	Negatif	9	% 37,5	7	% 33,3	
	Bilinmiyor	2	% 8,3	2	% 9,5	
HER-2	Pozitif	11	% 45,8	11	% 52,4	0,661
	Negatif	13	% 54,2	10	% 47,6	
KT grubu	Antrasiklin	6	% 25,0	9	% 42,9	0,056
	Taxan	10	% 41,7	5	% 23,8	
	Herceptin	7	% 29,2	2	% 9,5	
	Diğerleri	1	% 4,2	5	% 23,8	

Skorlamaya göre pozitif ekspresyon olarak kabul edilen hasta sayısı 21 ( %46,6), negatif kabul edilen hasta sayısı 24 ( %53.4) bulundu. HER-4 pozitif ve negatif kabul edilen hastaların prognostik belirteçler ile arasındaki ilişki tablo 4 da özetlendi.

HER-4 pozitif olan olgularda sağ memede tümör oranı (%71,4) yüksekti. ( $p<0,05$ ). Tümör boyutu, nod tutulumu, grade, ER, PR, HER-2 ve kemoterapi grupları ile HER-4 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi( $p>0,05$ ).

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı  $50,511 \pm 12,668$ , HER-4 pozitif olan hastalarda yaş ortalaması;  $52,333 \pm 11,850$ , HER-4 negatif olanlarda yaş ortalaması;  $48,917 \pm 13,423$  olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı değildi( $p>0,05$ ). Ki67, bakılan hastalardaki (n:12) Ki67 skor ortalaması  $199,750 \pm 132,595$  bulundu. Bu parametrelerin HER-4 İHC ekspresyonuna göre ilişkisi tablo 5 de özetlendi.

**Tablo-5:** HER-4 ekspresyonu ile yaş ve Ki67 skoru arasındaki ilişki

	HER-4 negatif		HER-4 pozitif		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Yaş	48,917	13,423	52,333	11,850	0,215
Ki67	201,125	161,264	197,000	61,395	1,000

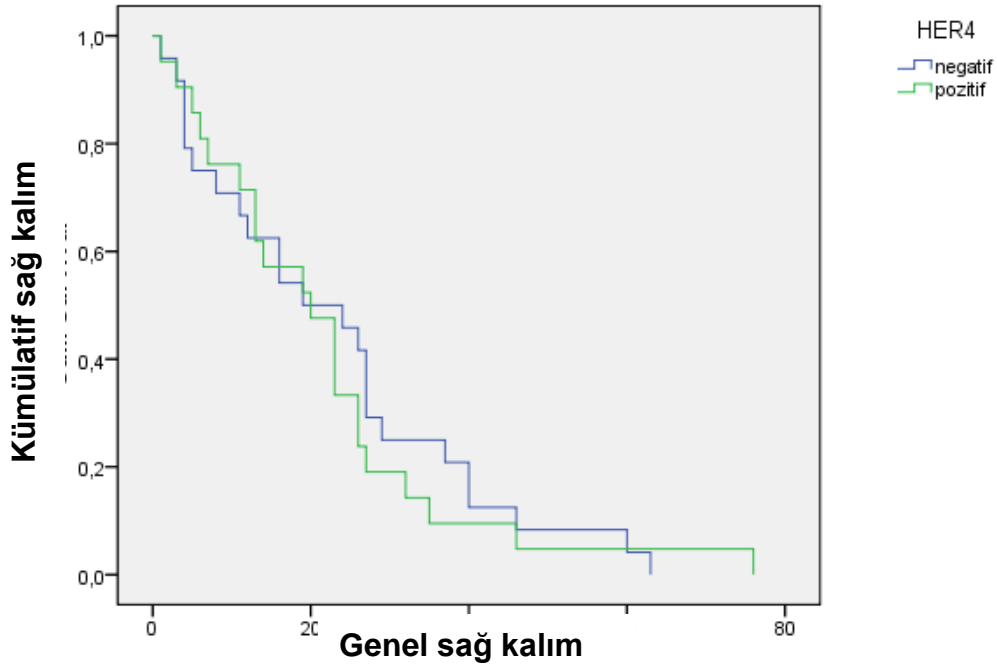
HER-4 ile Yaş ve Ki67 değişkenleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ )

#### **Sağ kalım verileri:**

Çalışmaya dahil edilen metastatik meme kanser vakalarının sağ kalım analizleri yapıldı. Olguların genel sağ kalım (GSK) ortalaması  $22,178 \pm 17,209$  ay; Progresyonsuz sağ kalım ortalaması (PFS)  $11,356 \pm 10,447$  ay bulundu. Bu vakalar arasında daha önce adjuvant tedavi alan ve sonrasında metastaz geliştiği için Evre IV Kabul edilen hastaların (n:20) hastaliksız sağ

kalımlarına bakıldı (DFS) ve hastalısız sağ kalım ortalaması  $22,650 \pm 15,892$  ay olarak bulundu. HER-4 ekspresyonu negatif ve pozitif olan alt gruplar ile (RAJKUMAR skorlaması yapılarak) sağ kalım verileri arasındaki ilişkinin Kaplan-Meier eğrileri çalışıldı.

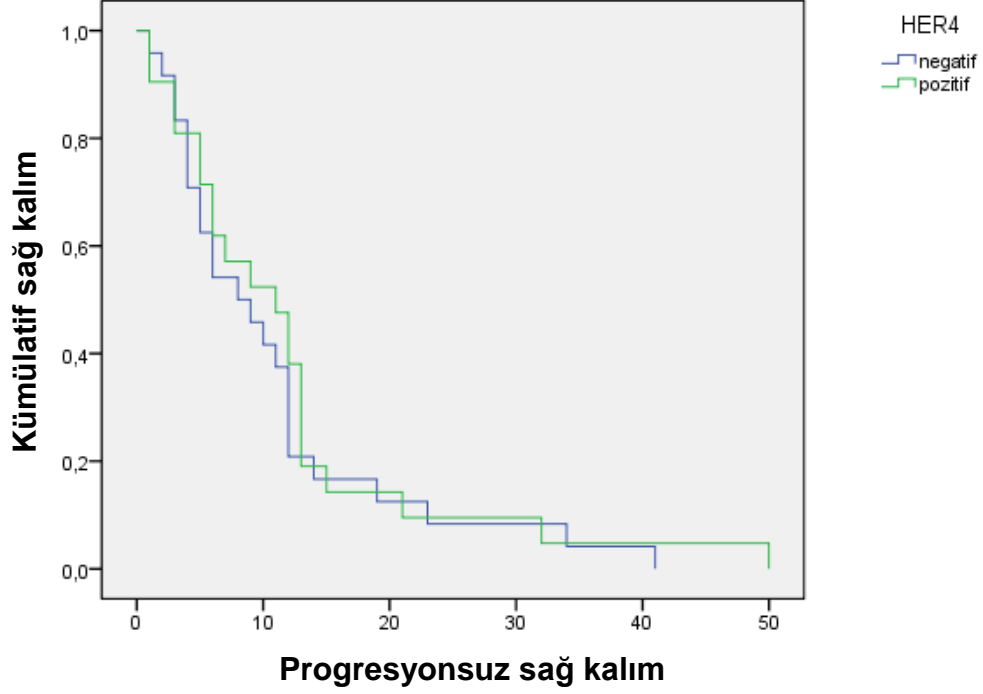
Çalışmaya dahil edilen hastalarda %46,6 (n=21) oranında HER-4 ekspresyonu saptandı. HER-4 eksprese olan grupta genel sağkalım ortalama  $21,381 \pm 16,948$  ay iken, HER-4 eksprese etmeyen kolda  $22,875 \pm 17,767$  ay saptandı; ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ). İki grup arasındaki genel sağ kalım eğrileri şekil-9' da gösterildi.



**Şekil-9:** HER-4 ekspresyonu ile genel sağ kalım arasındaki ilişkinin eğrileri \*HER-4 ile Toplam sağ kalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Log-rank=0,161;  $p=0,688 > 0,05$ ).

HER-4 eksprese olan grupta progresyonsuz sağ kalım ortalama değeri  $11,952 \pm 11,285$  ay iken HER-4 eksprese olmayan grupta ortalama değer  $10,833 \pm 9,872$  ay bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İki grup arasındaki progresyonsuz sağ kalım eğrileri şekil-10'da gösterildi.



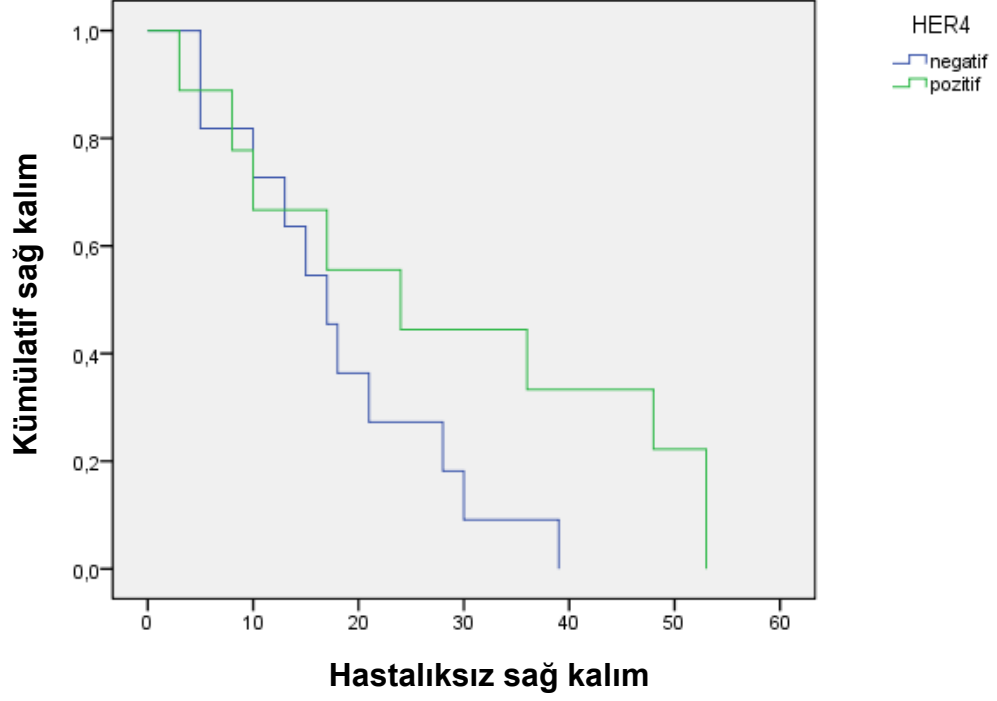


**Şekil-10:** HER-4 ekspresyonu ile progresyonsuz sağ kalım arasındaki ilişkinin eğrileri

\*HER-4 ile Progresyonsuz sağ kalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Log-rank=0,434; p=0,558>0,05).

HER-4 eksprese olan ve olmayan gruplar arasında daha önce adjuvant tedavi alıp sonrasında metastatik olan hastaların, hastalısız sağ kalımları analiz edildiğinde; HER-4 eksprese eden grupta ortalama hastalısız sağ kalım  $28,000 \pm 20,000$  ay bulunurken, HER-4 eksprese etmeyen kolda ortalama hastalısız sağ kalım  $18,273 \pm 10,631$  ay bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı. Şekil-11 de gösterildi.





**Şekil-11:** HER-4 ekspresyonu ile hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişkinin eğrileri

\*HER-4 ile Hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (Log-rank=2,296; p=0,130>0,05).

## TARTIŞMA

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Ayrıca kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kanser ile ilgili, pek çok yenilik ve tedavi modeli ilk meme kanseriyle başlamıştır (112). Milattan önce 2500-3000 yılları arasında, Mısır'da meme kanseri ile ilgili ilk yazılı materyallerde, meme kanserinin hiçbir tedaviye yanıt vermediğini ve dokunulmaması gerektiği ifade edilmiştir (113). Yirmi birinci yüzyılda hala meme kanserinin gerçek sebebi tam olarak ortaya konamamıştır. Meme kanseri oluşmasında ve büyümesinde birçok hormon ve büyüme faktörünün etkisi vardır. Fakat tümörün oluşmasına yol açabilecek hücrel büyüme faktörlerinde, hücre içi haberleşme yollarında oluşan değişikliklerin ve bazı genlerde meydana gelen genetik değişikliklerin meme kanserine yol açabileceği gösterilmiştir (114). Son çeyrek yüzyılda, insan genomunun çözümlenmesi için uygulanan teknolojik yöntemlerin ilerlemesi ve bu teknolojik yöntemlerin genetik ve moleküler düzeyde araştırmalar için kullanılmaya başlanmasıyla meme kanserinin tek tip bir hastalık olmadığını ortaya çıkarmıştır (115). Tümör oluşum mekanizmasının daha iyi anlaşılmasına başlanması ve immün histokimyasal yöntemlerle yeni prognostik faktörlerin ortaya konulması tedavide yeni yöntemlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Son zamanlarda gen mikroarray analizi ile meme kanseri yeniden sınıflandırılmıştır. Luminal tip A ve B, Normal, HER-2 pozitif meme kanseri ve bazal hücre benzeri olmak üzere beş meme kanseri tipi rapor edilmiştir (37). Alt tiplerin farklı özellikleri ve farklı tedavileri vardır ve genel sağ kalım süreleri de farklılık göstermektedir. Hormon reseptör pozitifliği veya negatifliği, büyüme faktörlerinin, tümör supresör genlerinin ekspresyonu olup olmamasına göre; meme kanserinin biyolojik davranışı, çeşitli kemoterapi rejimlerine nasıl cevap vereceği önceden tespit edilebilir hale gelmiştir. Genetik, moleküler ve immünolojik çalışmalar ilerledikçe meme kanserinin oluşum mekanizması ve

davranışı anlaşıldıkça hedefe yönelik tedavi geliştirilmesi mümkün olabilir. (115,116)

HER-4 memenin hem normal hem de tümörlü dokusunda yaygın olarak eksprese edilmesine rağmen, HER-2 kadar meme tümörlerinde yoğun olarak eksprese edilmez. Meme epitelyal hücre diferansiasyonu ve laktasyon, proapoptotik yolların aktivasyonu, hücre döngüsünün durması, transkripsiyon faktörleri ile kompleks oluşturarak transkripsiyonun modülasyonu ve hücre çoğalması gibi çeşitli ve birçok biyolojik aktivite ve hücresele yanıtla karakterizedir (90, 94, 100, 101). Meme tümör hücrelerinde östrojen reseptör aşırı ekspresyonu ile ilişkili olmayan reseptörlerin aksine, HER-4 ko-eksprese edilebilir (102). HER-4 ekspresyonunun hücre proliferasyonunu azaltıcı etkisi de gösterilmiştir (103). HER-2 pozitif hücre serilerinde yapılan in vitro analizlerde, HER-4 gen transfeksiyonu yapıldığında hücre proliferasyonunda azalma ve apoptoziste artış gösterilmiştir (90). Bundan dolayı HER-4, HER-2'nin aksine meme tümörlerinde iyi prognostik belirteç olabilir.

Çalışmamızda, 45 invazif duktal karsinomlu kadın meme kanseri olgularının HER-4 pozitifliği %46 oranında bulundu. HER-4 pozitifliğinin, incelenen parametreler arasında yalnız tümör lokalizasyonu ile ilişkili olduğu bulundu. Yaş, menopoz durumu, KT grubu, tümör boyutu, lenf düğümü tutulumu, gradı, ER, PR, LVI, HER-2 ve Ki67 indeksi ile HER-4 pozitifliği ilişkili bulunmadı. HER-4 pozitif olan olgularda genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım benzer, hastaliksız sağ kalım daha uzun bulundu; ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgular ve istatistiksel sonuçlar, hasta sayımızın azlığı ile ilişkili olabilir.

Witton ve ark.'ları (105) 220 meme kanseri vakasında immün histokimyasal yöntemle HER1-4 ilişkisini incelemişler; HER 1, 2 ve 3'ün kısa sürvi, HER-4'ün ise uzun sürvi ile birbirinden bağımsız olarak ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada, HER-4 pozitifliği %11,9 hastada tespit edilmiş ve vakaların yalnız %1,4'ünde diğer HER üyeleri ile birlikte fazla eksprese edildiğini saptanmışlardır. Ayrıca sürvi ile ilişkili olarak HER ekspresyonu ile düşük grad ve ER ekspresyonunun güçlü bir ilişki

gösterdiğini vurgulamışlardır. Suo ve ark.'nın (104) 100 hastadan oluşan çalışmalarında, HER-4 pozitifliği %82 olarak saptamışlar ve 7-11 yıllık takiplerinde HER-4 pozitifliğinin iyi prognozla ilişkili olduğunu belirlemişler. Çalışmalarında ayrıca HER-4 pozitifliğinin HER-2 pozitifliğinin kötü prognostik etkisini antagonize ettiğini göstermişlerdir. Fuchs ve ark.'nın (109). 48 metastatik meme kanserli hastadan oluşan çalışmalarında, HER-4 ekspresyonu %40 oranında pozitif olarak saptamışlar ve genel sağ kalım üzerine olumlu etkisinin olduğu göstermişler Sağ kalım üzerine olan HER-4'ün olumlu etkisinin HER-4'ün antiproliferatif etkisine bağlı olabileceği belirtmişlerdir. Junttila ve ark.'ları (117) 458 metastatik meme kanseri hastasında yüksek HER-4 ekspresyon seviyesinin ER pozitif hastalarda daha uzun sürvi ile ilişkili olduğunu, ER negatif hastalarda ise böyle bir ilişkinin bulunmadığını belirlemişler. Çalışmalarında nükleer HER-4 ekspresyonunun ise sürvide azalma ile ilişkili olduğu tespit etmişlerdir. Pawlowski ve ark.'nın (110) ortalama yaşı 58 olan ve segmentektomi veya mastektomi yapılan sonrasında kemoterapi, radyoterapi ve reseptör durumuna göre hormonoterapi alan 365 meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım için HER-4 mRNA ekspresyonunun iyi prognostik bir belirteç olduğu göstermişlerdir. Çok değişkenli analizlerde, HER-4'ün hastalıksız sağ kalım için bağımsız bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiş. Koutras ve ark.'nın (111) 268 hastadan oluşan çalışmasında, mRNA seviyesinde HER-4 ekspresyonunun düşük histopatolojik gradı ve ER ve PR pozitifliği ile ilişkili olduğu tespit edilmiş. Bu araştırmada çok değişkenli analizlerde, HER-4 mRNA ekspresyonu ile hem hastalıksız sağ kalım hem de genel sağ kalım arasında pozitif ilişki saptanmış. Literatürdeki az sayıda araştırmada, HER-4'ün kötü prognoz ile ilişkili olabileceğine dair veriler de bulunmaktadır. Bieche ve ark.'nın (96) 130 tek taraflı, ortalama yaşı 58,2 olan; cerrahi öncesi kemoterapi, radyoterapi almayan ve metastatik olmayan invazif meme kanseri hastasında yaptıkları çalışmada HER üyelerinin sürvi ile ilişkisini incelemişler ve ortalama 8,1 yıllık takiplerinde, düşük seviyede HER-4 ekspresyonunun normal HER-4 ekspresyona göre daha uzun hastalıksız sürvi ile ilişkili olduğu tespit etmişlerdir. Yaptıkları regresyon

analizinde ise, HER üyeleri arasında yalnız HER-4 ekspresyonunun sürvi ile anlamlı ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir. Bizim araştırmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da HER-4 pozitifliği daha uzun hastalısız sağ kalım ile ilişkili olma eğilimindeydi. Bununla birlikte genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım ile herhangi bir ilişki göstermemekteydi. Araştırmamızda, HER-4 alt tipleri ve boyanma paterninin sürvi ile ilişkisi incelenmediğinden HER-4 pozitif ve negatif hastalarda sürvi benzer bulunmuş olabilir. Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayısının az olması, retrospektif bir çalışma olması ve sitogenetik analiz yapılmamış olmasıydı. Hasta sayısının az olması nedeniyle HER-4 ekspresyonunun membranöz, sitoplazmik ve nükleer boyanma paternine göre klinik veriler ve sürvi verisi ile ilişkisi incelenemedi. Daha açık ve daha güvenilir sonuçlar için hasta sayısı artırılarak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, çalışmamızın ülkemizde bu konuda yapılan ilk çalışma olması nedeniyle önemli olduğu kanaatindeyiz. Sonuç olarak çalışmamızda literatürle benzer olarak HER-4 pozitif olgularda hastalısız sağ kalım daha yüksek olma eğilimindeydi. Genel olarak HER-4 ekspresyonu iyi prognostik bir veri olarak kabul edilebilir ve gelecekte HER-4 ile ilişkili tedaviler belirli meme kanseri hastalarının tedavisinde fayda sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
2. Bahadır M. Güllüoğlu, Meme hastalıklarına yaklaşım: Meme kanseri için risk değerlendirmesi ve tarama stratejileri, *Türk Aile Hek Derg* 2008; 12: 9-17
3. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 133-40.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-30.
5. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670-4.
6. Hortobagyi GN, Esserman L, Buchholz TA. Neoplasm of the breast. In: Holland JF, Frei (eds). *Cancer medicine*. 7th edition. London: BC Decker Inc; 2006. 1584-43
7. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1784-92.
8. Özmen V. Breast cancer in the world and Turkey. *Meme Sağlığı Dergisi* 2008; 4: 6-12.
9. Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, et al. Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival, and mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1571-9.
10. Box BAR, C.A. Breast Cancer. In: Casciato DA, (ed). *Manual of clinical oncology*. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. 233-53.
11. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 71: 1258-65.
12. Garber J. Risk Factors. In: Silva EO, Zumda S. *Breast cancer*. 3rd edition. Oxford: Elsevier Saunders; 2005; 26-53.
13. Korsching E, Packeisen J, Agelopoulos K, et al. Cytogenetic alterations and cytokeratin expression patterns in breast cancer: integrating a new model of breast differentiation into cytogenetic pathways of breast carcinogenesis. *Lab Invest* 2002; 82: 1525-33.
14. Courneya KS, Katzmarzyk PT, Bacon E. Physical activity and obesity in Canadian cancer survivors: population-based estimates from the 2005 Canadian Community Health Survey. *Cancer* 2008; 112: 2475-82.
15. Kolar J, Bek V, Vrabec R. Hypoplasia of the growing breast after contact-x-ray therapy for cutaneous angiomas. *Arch Dermatol* 1967; 96: 427-30.

16. Evans JS, Wennberg JE, McNeil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med* 1986; 315: 810-5.
17. Manjer J, Berglund G, Bondesson L, Garne JP, Janzon L, Malina J. Breast cancer incidence in relation to smoking cessation. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 61: 121-9.
18. Ellison RC, Zhang Y, McLennan CE, Rothman KJ. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer, *Am J Epidemiol* 2001; 154: 740-7.
19. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, et al. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 923-9.
20. Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187-95
21. Kavlak O, Yılmaz HB, Dülgerler Ş. Emzirme Ve Kanser Araştırmalarının İncelenmesi. *Meme Sağlığı Dergisi* 2010; 6: 141-4
22. Clapp RW, Jacobs MM, Loecher EL. Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health* 2008; 23: 1-37.
23. Lie JS, Andersen A, Kjaerheim K. Cancer risk among 43,000 Norwegian nurses. *Scand J Work Environ Health* 2007; 33: 66-73
24. Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with Breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-27.
25. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
26. Brind VMC, W B Severs, and J Summy-Long. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50: 481-96.
27. 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: 1389-99.
28. Phillips KA. Current perspectives on BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers. *Intern Med J* 2001; 31: 349-56.
29. Ottman R, Pike MC, King MC, Henderson BE. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet* 1983; 2: 556-8.
30. Klauber-DeMore N. tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis* 2006; 23: 9-15.
31. De Bono JS, Rowinsky EK. The ErbB receptor family: a therapeutic target for cancer. *Trends Mol Med* 2002; 8: 19-26.
32. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 127-37.
33. Brennan PJ, Kumagai T, Berezov A, Murali R, Greene MI. HER2/neu: mechanisms of dimerization/oligomerization. *Oncogene* 2000; 19: 6093-101.

34. Torregrosa D, Bolufer P, Lluch A, et al. Prognostic significance of c-erbB-2/neu amplification and epidermal growth factor receptor (EGFR) in primary breast cancer and their relation to estradiol receptor (ER) status. *Clin Chim Acta* 1997; 262: 99-119.
35. Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8: 11-31.
36. Klijn JG, Look MP, Portengen H, Alexieva-Figusch J, van Putten WL, Foekens JA. The prognostic value of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in primary breast cancer: results of a 10 year follow-up study. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 29: 73-83.
37. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007; 8: 235-44.
38. Çiçin İ, Hormon Reseptörü Negatif ve HER-2 Negatif Meme Kanserli Hastalarla, Hormon Reseptörü Negatif ve HER-2 Pozitif Meme Kanserli Hastaların demografik, Patolojik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması (Yan Dal Uzmanlık Tezi). Edirne: Trakya üniversitesi; 2008.
39. Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *Breast J* 2007; 13: 172-9.
40. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 9:1046-52.
41. Pawlina MHRW. Female reproductive system. *Histology. A text and atlas*. 5th edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 804-6.
42. Dairkee SH, Blayney C, Smith HS, Hackett AJ. Monoclonal antibody that defines human myoepithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 7409-13.
43. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31: 11-24.
44. Moll R, Krepler R, Franke WW. Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. *Differentiation* 1983; 23: 256-69.
45. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367-74.
46. Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol* 2002; 161: 1991-6.
47. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 2007; 9: 4.



48. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1482-5.
49. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5175-80.
50. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-4.
51. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52: 1551-7.
52. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991; 68: 2142-9.
53. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995; 75: 65-71.
54. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymphnode metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1918-22.
55. Fisher ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6): Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57: 1717-24.
56. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 381-400.
57. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 20-5.
58. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1102-9.
59. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9: 606-16.
60. Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 1994; 73: 2359-65.
61. Winstanley J, Cooke T, Murray GD, et al. The long term prognostic significance of c-erbB-2 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1991; 63: 447-50.
62. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 705-12.
63. Swanson GM, Ragheb NE, Lin CS, et al. Breast cancer among black and white women in the 1980s. Changing patterns in the United States by race, age, and extent of disease. *Cancer* 1993; 72: 788-98.
64. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a

- randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456-61.
65. U V. Conservation surgery and irradiation in stages 1 and 2 disease. European experience. *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases*. 1998: 1191-6.
  66. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 974-84.
  67. Fowble B, Fowble M, Goodman RL, Glick JH. et al. (eds) Local-regional treatment options for early invasive breast cancer, In: *Breast cancer treatment-A comprehensive guide to management*. Edition. St Louis: Mosby Yearbook; 1991: 311-24
  68. Perez CA, Garcia DM, Kuske RR, Levitt SH. Breast: Stage T1 and T2 Tumors In: (eds). *Principles and practice of radiation oncology*. Edition Philadelphia: JB Lippincott. 1992: 877-947.
  69. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg* 1994; 18: 70-5.
  70. Upsala-Orebro Breast Cancer Study Group: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. A randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 277-82.
  71. Cinieri S, Orlando L, Fedele P, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new prospectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. *Ann Oncol* 2007; 18: 63-5.
  72. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
  73. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 2103-11.
  74. De Laurentiis M, Cancellato G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 44-53.
  75. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
  76. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
  77. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726-34.
  78. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al. Metastatic Breast Cancer, Version 1.2012: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10: 821-29

79. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-43.
80. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-76.
81. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 361-70.
82. Vandergaer P HT, Lindberg RA. Receptor proteintyrosine kinases and their signal-transduction pathways. *Annu Rev Cell Biol* 1994; 10: 251–337.
83. Barros FF, Powe DG, Ellis IO, Green AR. Understanding the HER family in breast cancer: interaction with ligands, dimerization and treatments. *Histopathology* 2010; 56: 560-72.
84. Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, Garrett TP, Ward CW, Burgess AW. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Exp Cell Res* 2003; 284: 31-53.
85. Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 1990; 61: 203-12.
86. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001; 37: 3-8.
87. Carpenter G. ErbB-4: mechanism of action and biology. *Exp Cell Res* 2003; 284: 66-77.
88. Elenius K, Corfas G, Paul S, et al. A novel juxtamembrane domain isoform of HER-4/ErbB4. Isoform-specific tissue distribution and differential processing in response to phorbol ester. *J Biol Chem* 1997; 272: 26761-8.
89. Plowman GD, Culouscou JM, Whitney GS, et al. Ligand-specific activation of HER-4/p180erbB4, a fourth member of the epidermal growth factor receptor family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90: 1746-50.
90. Sartor CI, Zhou H, Kozłowska E, et al. HER-4 mediates ligand-dependent antiproliferative and differentiation responses in human breast cancer cells. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 4265-75.
91. Kainulainen V, Sundvall M, Maatta JA, Santiestevan E, Klagsbrun M, Elenius K. A natural ErbB4 isoform that does not activate phosphoinositide 3-kinase mediates proliferation but not survival or chemotaxis. *J Biol Chem* 2000; 275: 8641-9.
92. Rio C, Buxbaum JD, Peschon JJ, Corfas G. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -converting enzyme is required for cleavage of erbB4/HER-4. *J Biol Chem* 2000; 275: 10379-87.
93. NiCY M, Golde TE, Carpenter G. Gamma-secretase cleavage and nuclear localization of ErbB-4 receptor tyrosine kinase. *Science* 2001; 294: 2179–81.
94. Jones FE. HER-4 intracellular domain (4ICD) activity in the developing mammary gland and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2008; 13: 247-58.

95. Zhu Y SL, Nair SS, et al. Coregulation of estrogen receptor by estrogen-inducible ERBB4/HER-4 establishes a growth promoting autocrine signal in breast cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 7991–8.
96. Naresh A, Long W, Vidal GA, et al. The ERBB4/HER-4 intracellular domain 4ICD is a BH3-only protein promoting apoptosis of breast cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66: 6412-20.
97. Koutras AK, Fountzilias G, Kalogeras KT, Starakis I, Iconomou G, Kalofonos HP. The upgraded role of HER3 and HER-4 receptors in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 74: 73-8.
98. Vidal GA, Naresh A, Marrero L, Jones FE. Presenilin-dependent gamma-secretase processing regulates multiple ERBB4/HER-4 activities. *J Biol Chem* 2005; 280: 19777-83.
99. Williams CC, Allison JG, Vidal GA, et al. The ERBB4/HER-4 receptor tyrosine kinase regulates gene expression by functioning as a STAT5A nuclear chaperone. *J Cell Biol* 2004; 167: 469-78.
100. Srinivasan R, Poulson R, Hurst HC, Gullick WJ. Expression of the c-erbB-4/HER-4 protein and mRNA in normal human fetal and adult tissues and in a survey of nine solid tumour types. *J Pathol* 1998; 185: 236-45.
101. Vogt U, Bielawski K, Schlotter CM, Bosse U, Falkiewicz B, Podhajska AJ. Amplification of erbB-4 oncogene occurs less frequently than that of erbB-2 in primary human breast cancer. *Gene* 1998; 223: 375-80.
102. Tovey SM, Witton CJ, Bartlett JM, Stanton PD, Reeves JR, Cooke TG. Outcome and human epidermal growth factor receptor (HER) 1-4 status in invasive breast carcinomas with proliferation indices evaluated by bromodeoxyuridine labelling. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 246-51.
103. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000; 19: 3159-67.
104. Suo Z, Risberg B, Kallsson MG, et al. EGFR family expression in breast carcinomas. c-erbB-2 and c-erbB-4 receptors have different effects on survival. *J Pathol* 2002; 196: 17-25.
105. Witton CJ, Reeves JR, Going JJ, Cooke TG, Bartlett JM. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *J Pathol* 2003; 200: 290-7.
106. Barnes PJ, Boutilier R, Chiasson D, Rayson D. Metaplastic breast carcinoma: clinical-pathologic characteristics and HER2/neu expression. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91: 173-8.
107. Bieche I, Onody P, Tozlu S, Driouch K, Vidaud M, Lidereau R. Prognostic value of ERBB family mRNA expression in breast carcinomas. *Int J Cancer* 2003; 106: 758-65.
108. Rajkumar T, Stamp GW, Pandha HS, Waxman J, Gullick WJ. Expression of the type 1 tyrosine kinase growth factor receptors EGF receptor, c-erbB2 and c-erbB3 in bladder cancer. *J Pathol* 1996; 179: 381-5.

109. Fuchs IB, Siemer I, Bühler H, et al. Epidermal growth factor receptor changes during breast cancer metastasis. *Anti Cancer Res* 2006; 26: 4397-401
110. Pawlowski V, Revillion F, Hebbar M, Hornez L, Peyrat JP. Prognostic value of the type I growth factor receptors in a large series of human primary breast cancers quantified with a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 4217-25.
111. Koutras AK, Kalogeras KT, Dimopoulos MA, et al. Evaluation of the prognostic and predictive value of HER family mRNA expression in high-risk early breast cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study *Br J Cancer* 2008; 99: 1775-85.
112. Ünal H. meme kanserinin tanı ve tedavisinin tarihsel gelişimi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri, meme kanseri sempozyum dizisi, 2006; 54: 9-13
113. Donegan WL. DJ inchester, DP Winchester, CA Hudis and L. Norton. Editors. DC Decker Inc. History of Breast Cancer in Breast Cancer Ontario 2006; 1-14
114. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009.
115. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad USA* 2003; 100: 8418-23.
116. Habel L, Shak S, Jacobs MK et al. A population – based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node – negative patients *Breast Cancer Res* 2006; 8-25
117. Junttila TT, Sundvall M, Lundin M, et al. Cleavable ErbB4 isoform in estrogen receptor-regulated growth of breast cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 1384-93.

## TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, hekimlik sanatında prensip ve davranışlarıyla her zaman örnek aldığım tez danışman hocam Prof. Dr. Türkkan EVRENSEL'e, Onkoloji Bilim Dalından hocalarım, Prof. Dr. Osman MANAVOĞLU, Doç. Dr. Ender KURT, Doç. Dr. Özkan KANAT'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN başta olmak üzere, uzmanlık eğitimimde emeği geçen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimde büyük emek ve yardımları olan, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Şahsine TOLUNAY'a, Uzm. Dr. Nesrin UĞRAŞ'a Biyolog Ayşe AKBAŞ'a ve Patoloji Anabilim Dalı arşivinde görevli personel, Fatma AYDIN YAZICI ve Ahmet YURDAGÜL'e teşekkür ederim. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç hastalıkları Anabilim Dalı uzman doktorlarına teşekkür ederim.

Ayrıca beni yetiştirip bugünlere getiren sevgili aileme, iyi ve kötü günümde her zaman yanımda olan sevgili eşim Gönül DELİGÖNÜL'e sevgilerimi ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Kahramanmaraş'ta doğdum. İlkokul'u Şahinkayası kasabası ilkokulunda, Ortaokulu Kahramanmaraş Yatılı İlköğretim Bölge Okulunda bitirdim. Lise eğitimini Kahramanmaraş Özel Kahramankent Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2006 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 2007 Nisan tıpta uzmanlık sınavıyla Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim. Evliyim.