Araştırma Makalesi
Mersin Univ Saglık Bilim Derg 2019;12(3):478-488
doi:10.26559/mersinsbd.539828

Üçlü negatif meme kanserlerinin klinik ve demografik verileri-tek merkez deneyimi

Aydan Akdeniz[1], Özden Özen Altundağ[2]
[1]Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama Eğitim Araştırma Hastanesi, Mersin
[2]Başkent Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara

Öz
Giriş: Östrojen progesteron ve c-erbB2 ekspresyonu negatif olan üçlü negatif meme kanserleri, diğer meme kanser türlerine göre daha kötü prognoza sahiptir. Bu çalışmada üçlü negatif meme kanserlerinin klinik demografik ve patolojik karakteristikleri ve bu karakteristiklerin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımla olan ilişkisi retrospektif olarak incelenerek prognostik faktörler, kemoterapi etkinlikleri ve sağkalım oranları ile sağkalıma etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Başkent Üniversitesi Hastanesinde 1997-2009 arasında takipli üçlü negatif meme kanserli hasta retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** Hastaların median yaşları 49 idi. Median takip süresi 27 ay idi (0.27-132 ay). İki hasta takip sırasında ex oldu. 38 hastada invaziv duktal karsinom, üç hastada invaziv lobuler karsinom, beş hastada meduller karsinom saptandı. Hastaların neredeyse yarısında lenf nodu invazyonu vardı. %79 hastanın T2 hastalığı vardı. Hastaların %30 unun tümör histolojik derece III, ve neredeyse yarısında evre II hastalık vardı. %95 inde ailede kanser öyküsü mevcuttu. Adjuvan kemoterapi 43 hastaya verildi. 15 hastada relaps gözlendi. En sık metastaz akciğere idi. Yüksek dereceli tümörü olan, üçden fazla lenf nodu tutulan, ve genç yaşta olanların takiplerde daha fazla relaps olduğu görüldü. **Tartışma:** Literatürle uyumlu bir şekilde, bizim üçlü negatif meme kanserli hastalarımız da agresif karakteristikliydi. Median takip süresi kısa olmasına rağmen üçlü negatif meme kanserli hastaların doğasını destekleyecek şekilde ¼ hastada rekürrens izlendi. Çalışmamızda hastalarımız daha genç yaşta tanı almış, yüksek dereceli tümörlü ve visseral organlara metastaz yapma eğilimleri daha fazla idi.
Anahtar Sözcükler: Östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, cerbB2 reseptörü

Clinical and pathological characteristics of triple-negative breast cancer patients: A single-center experience

Abstract
Aim: Triple negative breast cancer in which estrogen, progesterone receptors and c-erbB2 overexpression are negative, seems to have different clinical course and recurrence pattern. We retrospectively evaluated clinical demographic and pathological characteristics of triple negative breast cancers and investigated the association of these characteristics with OS and PFS, and also we aimed to identify prognostic factors, chemotherapy effects, survival rates, and the factors that effect survival rates.

Yazının geliş tarihi:15.03.2019 **Yazının kabul tarihi:** 07.10.2019

Sorumlu yazar: Aydan Akdeniz, Mersin Üniversitesi Çiftlikköy kampüsü Sağlık Uygulama Eğitim Araştırma Hastanesi, Mezitli /Mersin, E posta:akdenizdr@hotmail.com, Tel: 053215780 87

Method: 59 patients with triple negative breast cancer patients followed in Başkent University Hospital between 1997-2009 were evoluated retrospectively. **Results**: The median age of patients was 49. Median follow-up duration was 27 months (0.27-132 months). Two patients died during the follow-up. Invasive ductal carcinoma pathology was reported in 38 patients, invasive lobular in 3 patients, medullary in 5 patients. Almost half of the patients had LVI. 79% of patients had a T2 disease. 30% of patients' tumor histological grade was III. Cancer history in the family was present in 95% of patients. Almost half of the patients had stage II disease. Adjuvant chemotherapy was given to 43 patients. Relapses were observed in 15 patients.The most common metastatic site was lung. Patients having high grade tumor, >3 (+) lymph nodes, younger age have higher chance of relapse during follow-up. **Conclusions:** In accordance with the literature, our triple negative breast cancer patients showed more aggressive characteristics. Although median follow-up is short, one-fourth of the patients having recurrence support natue of the triple negative breast cancer patients. In our study, triple negative patients had younger age at diagnosis, high grade tumors and more tendency to metastasize to visceral organs.

Keywords: Estrogen receptors, progesteron receptors, cerbB2 receptor

Giriş

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, tüm kanserlerin yaklaşık %25-%30`unu oluşturarak akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer alır.[1] Kansere bağlı mortalitenin %18'inden sorumludur. Uzun yıllar histoloji ve morfolojinin ön planda iken, günümüzde aynı histolojik bulgulara sahip olup aynı tedavi uygulanan hastaların seyirlerinin farklı olabildiği görülmüş, ve bu nedenle morfolojinin yanı sıra moleküler belirteçlerin de prognoz üzerine etkileri dikkat çekmeye başlamıştır.

En önemli prognostik faktör aksiller lenf nodu (LN) tutulumu olup, steroid hormon reseptör varlığı, c-erbB-2, BRCA, p53, cathepsin-D, tümör çapı, yaş, menapoz durumu, tümörün derecesi de prognoza katkıda bulunabilen diğer etkenlerdir.[2, 3]

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve mikroarrey teknolojisindeki gelişmeler sayesinde meme kanserlerinin moleküler olarak gen expresyon profilleri çıkarılmış ve buna göre sınıflandırılmıştır. Bu alanda, 2000 yılında Perou ve arkadaşları[4] meme tümörlerini dört ana gruba ayırmıştır. Bunlar içinde bazal hücre benzeri meme kanserleri (basal-like, BMK); estrojen reseptörü (ER), progesteron (PR) ve c-erbB-2 negatif özellikte olup en kötü prognoza sahiptir.[4-6] Üçlü negatif meme kanserlerinin (ÜNMK) yaklaşık %70'i bazal hücre benzeri meme kanseri tipindedir. %15- %34'ü de bazal hücre benzeri dışı özellik göstermektedir.[7, 8] 2018 de Gonçalves ve arkadaşlarının[9] çalışmasında ve diğer birçok çalışmada gösterildiği gibi tüm meme kanserlerinin %15'ini oluşturur. 2016 da Qui ve arkadaşlarının[10] meme kanserli 1578 hastayı inceledikleri çalışmada %20.4 oranında, median yaşı 50 olan ÜNMK'lı hasta saptandı. Ayrıca yine diğer çalışmaları destekler nitelikte tümör çapı büyük, aksiller lenf nodu pozitifliği daha fazla, evre ve histolojik derecesi daha yüksek idi.[10]

ÜNMK'ların %90'ında patolojik tanı invaziv duktal karsinomdur, yüksek histolojik dereceye sahiptir. Santral nekrotik zonları vardır ve LN yayılımı sıktır. Kemoterapiye (KT) yanıt non-üçlü negatif tiplere göre daha kötüdür ve beş yıl içinde rekürrens riski daha fazladır.[11] Bu nedenle ÜNMK ile mücadelede sağkalımı artırmak için prognostik faktörlerin daha ayrıntılı belirlenmesine, daha güçlü tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada adjuvan veya neoadjuvan tedavi almış bazaloid tip meme kanserli hastaların demografik, klinik ve patalojik karakteristikleri aldıkları tedavi protokolleri incelenmis ve bunların progresyona ve sağkalıma olan etkileri araştırılmıştır. Bununla prognostik faktörler, kemoterapi etkinlikleri ve sağkalım oranları ile progresyon ve sağkalıma etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara ve Adana Hastaneleri Onkoloji Ünitelerinde 1997 ile 2009 yılları arasında takipli, üçlü negatif meme kanserli toplam

59 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. 19'unun histolopatolojik tanısı dış merkezde, 40'ının ise Başkent Hastanelerinde konmuştur. Ancak hepsinin c-erbB2 boyamaları Başkent Üniversitesinde yapılmıştır. ER ve PR negatifliğinde cut-off değeri %5 olarak alınmıştır. C-erbB2 negatif hastaların tanımı; immünohistokimyasal olarak c-erb B2 si negatif boyananlar ve c-erbB2 si 2 (+) olsa da Fluorescence in situ hybridization (FISH) yöntemi ile negatif saptananlar olarak tanımlanmıştır. Tanı tarihleri olarak biyopsi tarihleri kabul edilmiştir. Progresyon tarihi olarak ameliyat sonrası ilk nüks, metastaz ya da tümör belirteç düzeylerindeki artış tarihi esas alınmıştır. Histopatolojik tanı olarak; ameliyat patoloji raporu esas alınmıştır. Ancak; ameliyat ile ameliyat öncesinde alınan biyopsi ile ameliyat arasında bir aydan fazla süre olanlar ile eksizyonel biyopsi yapılmış ve sonrasında ameliyat patoloji raporunda maligniteye rastlanmamış olan hastalarda patolojik tanı; biyopsi patoloji raporu esas alınarak tanımlanmıştır. Hastalar ameliyat sonrası ilk yıl üç ayda bir, ikinci ve üçüncü yıl altı ayda bir, daha sonra yılda bir kontrole çağrılarak progresyon açısından değerlendirilmiştir.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows release 11.5 paket programında yapılmıştır. Karşılaştırmalı veriler için Khi-Kare ve Fisher-Exact testi, ölçümle belirtilen değişkenler için normal dağılım gösteren verilerde Student's t testi, göstermeyenler için Mann-Whitney U testi, ilk progresyona kadar geçen süre ve eksitus olma sürelerine ilişkin medyan ay değerlerinin bulunmasında Kaplan-Meier Sağkalım analizi ve metastazı etkileyen faktörleri belirlemek için Cox's regresyon analizi uygulanmıştır. Tanımlamalarda; kategorik veriler için sayı ve yüzdelikler, ölçümle belirtilen veriler için ise aritmetik ortalama, ± standart sapma ve medyan değerleri kullanılmıştır. Anlamlılık sınırı 0.05 olarak belirlenmiştir.

Bulgular

1. Hastaların genel demografik ve hastalıklarına ait özellikleri

ÜNMK'lı 59 hastanın klinik, demografik ve patolojik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Yaş ortalaması 49 olup, 50 yas ve üstü 28 hasta mevcuttu. 46 hastada eşlik eden hastalık mevcuttu. 3 hastada meme dışı malignite öyküsü vardı (1 mide,1 over kanseri ve 1 aksiller lenf nodunda metastatik adenokanser). 34 hastada kitle sağ memede, 25 hastada sol memede idi. 46 Hastaya modifiye radikal mastektomi uygulanmıstı. Hastaların çoğunda (38'inde) patolojik tanı invaziv duktal karsinom idi. Diğerleri grubu içinde yer alan toplam 12 hastadan 6'sını mikst tip meme kanserli hastalar oluşturmakta olup bunların 4'ünde invaziv duktal ve invaziv lobuler karsinom birlikteliği, 1'inde invaziv duktal karsinom ve malign sistosarkoma filloides birlikteliği, 1'inde ise adenokanser ve invaziv duktal karsinom birlikteliği mevcuttu. Hastaların 5'inde perinöral invazyon, 20'sinde lenfovasküler invazyon mevcuttu. Hastalardan 1'inde malignite aksiller lenf nodu eksizyonu ile saptanmış olup görüntüleme yöntemleri ile meme dokusunda kitle saptanmamıştı. Tanı anında toplam 2 hasta metastatik olup birisinde kemik, diğerinde ise akciğer metastazı saptanmıstır. 3 Hasta adjuvan kemoterapi almamıstı, 1 hastanın ise alıp almadığı bilinmemekteydi. 1 Hasta neoadjuvan kemoterapi almıstı. 36 hasta ameliyat sonrası adjuvan radyoterapi almıstı. Hastaların çoğu adjuvan kemoterapi olarak CAF (siklofosfamid, adriamisin, 5-FU) almıştı (%33.9). Ortanca takip süresi 27 ay (min 0.27-max 132.5 ay) idi. 2 hasta takip sırasında eksitus oldu.

2. Hastaların progresyon durumuna göre özellikleri

15 (%25.4) Hastada relaps gözlendi. Toplam relaps sayısı 54 idi. En sık relaps şekli akciğer metastazı (n:18/54, %33), en nadir olanı ise cilt metastazı idi (n:1/54). Hastaların birinci relapslarında en çok akciğer ve kemik metastazına rastlanırken (n:7/19, n:7/19), ikinci relapslarında en çok akciğer metastazı görüldü (n:6/17). İlk relapsta 1 hastada akciğer ve kemik metastazı eş zamanlı saptanırken, 1 hastada akciğer ve beyin metastazı eş zamanlı saptandı. Toplam üç hastada beyin metastazı saptandı ve bunlardan ikisinde ilk relaps bulgusu olarak görüldü. Hepsinin de tümör

histopatolojisi invaziv duktal karsinomdu. Üçü lobüler karsinom, 1'i lobüler karsinom komponenti olan mikst meme kanseri olmak üzere toplam 4 vakadan sadece birinde relaps görüldü ve bu hastanın relaps bulgusu lokal nüks ve kemik metastazı şeklindeydi. Hastanın takip süresi 38 aydı .

3. Progresyonun sağkalıma etkisi

Progresyon görülmeyen 44 hastada median takip süresi 20.2 ay iken, progresyon görülen 15 hastada median takip süresi 30.9 aydı. Her iki grupta progresyonun genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p>0.05$)

Tablo 1. Hastaların genel demografik ve hastalığa ait özellikleri

	n = 59	%		n = 59	%
Yaş ($X \pm SD$)	49.41 ± 11.81				
Yaş Grubu			Lenf/Damar invazyon		
<50	31	52.5	Yok	19	48.7
>=50	28	47.5	Var	20	51.3
Komorbidite		78.0	Grad		
Yok	46	22.0	Bilinmeyen	13	22.4
Var	13		1	6	10.3
			2	22	37.9
			3	17	29.3
Kanser Öyküsü			Tümör Çapı (cm)		
Yok	56	94.9	1-2 cm	6	10.9
Var	3	5.1	2-5 cm	43	78.2
			>5 cm	6	10.9
Biyopsi Tipi					
İnsizyon	31	52.5			
Eksizyon	22	37.3	Toplam LN	22,39±9,90 (Medyan=21,0)	
Aksiller LN eksizyonu	1	1.7			
Yok	1	1.7			
Biyopsi Sonuç					
İnvaziv Duktal	57	96.6	Metastatik LN	2,71±3,97 (Medyan=1,0)	
Karsinom Diğer	2	3.4			
Kitle Lokalizasyon					
Sol	34	57.6	Metastatik/Toplam LN(%)	13,47±20,32 (Medyan=5,4)	
Sağ	25	42.4			
Operasyon Tipi			Nod Tutulumu		
MRM	46	78.0	Yok	22	37.9
Lumpex.+axillar	7	11.9	1	19	32.8
Basit mastektomi	3	5.1	2	13	22.4
Rad. mastektomi	3	5.1	3	4	6.9
Histopataloji			M		
İnv. Duktal kars.	38	64.4	0	56	96.6
İnv. Lobüler Ca	3	5.1	1	2	3.4
Musinoz	1	1.7			
Medüller	5	8.5			
Diğerleri	12	20.3			
Perinöral invazyon			Evre		
Yok	35	87.5	1	8	14.0
Var	5	12.5	2	26	45.6
			3	21	36.8
			4	2	3.5

Tablo 2. Progresyon durumuna göre hastaların demografik ve hastalığa ait özellikleri

	Progresyon				
	Yok		Var		P
	N	%	n	%	
Yaş ($X \pm SD$)	50.04±10.43		47.53±15.44		>0.05
Yaş Grubu					0.062
<50	20	64.5	11	35.5	
>=50	24	85.7	4	14.3	
Komorbidite					>0.05
Yok	34	73. 9	12	26.1	
Var	10	76.9	3	23.1	
Kanser Öyküsü					>0.05
Yok	42	75.0	14	25.0	
Var	2	66.7	1	33.3	
Biyopsi Tipi					
İnsizyon	22	71.0	9	29.0	>0.05
Eksizyon	17	77.3	5	22.7	
Aksiller	1	100.0	0	0.0	
Yok	1	100.0	0	0.0	
Kitle Lokalizasyon					>0.05
Sol	27	79.4	7	20.6	
Sağ	17	68.0	8	32.0	
Operasyon Tipi					
MRM	35	76.1	11	23.9 0.0	<0.05
Lumpektomi.+AD	7	100.0	0	66.7	
Basit mastektomi	1	33.3	2	66.7	
Radikal mastektomi	1	33.3	2		
Histopataloji					>0.05
İnv. Duktal karsinom	26	68.4	12	31.6	
İnv. Lobüler karsinom	2	66.7	1	33.3	
Müsinoz	1	100.0	0	0.0	
Medüller	5	100.0	0	0.0	
Sınıflandırılamayan	10	83.3	2	16.7	
Perinöral invazyonu					>0.05
Yok	23	65.7	12	34.3	
Var	4	80.0	1	20.0	
Lenf/Damar İnvazyonu					>0.05
Yok	13	68.4	6	31.6	
Var	13	65.0	7	35.0	

4. Progresyon ile bireylerin demografik ve hastalığa ait özellikleri arasındaki ilişki

Progresyon olan ve olmayan hasta gruplarının demografik ve hastalığa ait özellikleri incelendiğinde yaş, komorbid hastalıklar, meme dışı kanser öyküsü, biyopsi tipi, patolojisi, tümörün lokalizasyonu, perinöral ve lenfovasküler invazyon gibi özelliklerin her iki grupta da anlamlı farklılık göstermediği gözlendi(Tablo 2).

Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte progresyon gösteren hastaların sıklıkla 50 yaşın altında olduğu görüldü (p=0.062). Ameliyat tipi değerlendirildiğinde anlamlı bir biçimde progresif olanlarda basit mastektomi ve radikal mastektominin daha fazla yapıldığı görüldü (p<0.05)

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da 3 ve daha fazla lenf nodu tutulumu olanlarda metastaz gelişme oranı daha yüksek

saptandı (p=0.055). Tanı anında metastatik olan 2 hastanın da daha agresif seyrettiği görüldü. Tümör çapı, metastatik lenf nodu sayısı ve evre ile progresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Progresyon durumuna göre hastaların patolojik özellikleri

	Progresyon				p
	Yok		Var		
	N	%	n	%	
Grad					
Bilinmiyor	11	84.6	2	15.4	
1	2	33.3	4	66.7	>0.05
2	17	77.3	5	22.7	
3	13	76.5	4	23.5	
Tümör Çapı					
1-2	5	83.3	1	16.7	
2-5	31	72.1	12	27.9	>0.05
>5	5	83.3	1	16.7	
Toplam Lenf Nodu	22.52±10.32 (Medyan=20.0)		22.00±8.89 (Medyan=22.0)		>0.05
Metastatik Lenf Nodu	2.56±3.97 (Medyan=1.0)		3.13±4.08 (Medyan=1.0)		>0.05
Metastatik/Toplam (%)	13.42±21.29 (Medyan=5.08)		13.63±17.85 (Medyan=5.56)		>0.05
Nod Tutulumu					
Yok	16	72.7	6	27.3	>0.05
1	16	84.2	3	15.8	
2	10	76.9	3	23.1	
3+	2	50.0	2	50.0	
M					0.055
0	44	78.6	12	21.4	
1	0	0.0	2	100.0	
Evre	6	75.0	2 5	25.0	>0.05
1	21	80.8	5 2	19.2	
2	16	76.2		23.8	
3	0	0.0		100.0	
4					

6. Progresyon ile adjuvan kemoterapi ilişkisi

Progresif hastalığı olanlar ile olmayanların aldıkları adjuvan kemoterapiler karşılaştırıldığında hiçbir kemoterapinin progresyona anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı. (p>0.05) (Tablo 4).

Tablo 4. Progresyon durumu ile kullanılan adjuvan tedavilerin karşılaştırılması

	Progresyon				p
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
Kemoterapi					>0.05
AC	10	90.9	1	9.1	
CMF	3	60.0	2	40.0	
TAC	6	75.0	2	25.0	
CAF	12	63.2	7	36.8	
AC+T	8	80.0	2	20.0	
Radyoterapi					
Yok	18	78.3	5	21.7	>0.05
Var	26	72.2	10	27.8	

7. Progresyonla ilişkili faktörler

Hastaların 50 yaşından genç ya da yaşlı olmaları, öncesinde kanser öykülerinin olması, yüksek dereceli tümöre sahip olmaları, kitle lokalizasyonları, patolojik tanıları ile lenf nodu ya da perinöral invazyon varlığı, tümör çapı gibi faktörlerin progresyon gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. (p=0.095) (Tablo 5)

Tartışma

Meme kanseri moleküler olarak beş sınıfa ayrılmıştır. Bunlar: Luminal tip A ve B, Normal, HER-2 pozitif meme kanseri ve bazal hücre benzeri meme kanserleridir.[1] Bazal hücre benzeri meme kanserleri normal meme dokusunda bulunan bazal veya myoepitelyal hücrelerin özelliklerini taşır ve agresif seyirlidir. Çoğu yüksek dereceli olup proliferasyon indeksi yüksektir. Hormon reseptörler (ER, PR) ve HER-2 protein ekspresyonu tümör dokusunda negatiftir. "Üçlü negatif meme kanseri, (ÜNMK)" olarak da adlandırılır ve sporadik meme kanserlerinin %10 unu oluşturur.[12, 13] ÜNMK daha yüksek dereceli olmaları, lenfovasküler invazyonun daha fazla görülmesi, aksiller LN tutulumunun daha sık olması, daha genç yaşta tanı konulmaları nedeniyle diğer meme kanserlerinden daha agresif bir seyir gösterirler.[13] Premenopozal ve Afro-Amerikan kadın hastalarda sık görülmektedir.[14, 15]

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması genel meme kanseri popülasyonuna göre daha gençti, Bauer ve arkadaşları[16] 2007 de 6370 ÜNMK olguyu araştırdığı çalışmada median tanı yaşının 54, Dent ve arkadaşları[17] ÜNMK hastaların ortalama yaslarının 53, Srimuninnimit ve arkadaşları[18] 2018 de yaptığı çalışmada 53, diğer meme kanserli grubunda ise 57 olduğunu saptamışlardır.[17] Çalışmamızda %29.3 hastada yüksek dereceli (gradlı) tümör mevcuttur. Bu oran literatürde üçlü negatif olmayan meme kanserlerine göre yüksek ancak çoğu çalışmaya göre düşüktür(%29.3 vs %52.9, %66, %48).[17-19]

ÜNMK'de tümör çapı üçlü negatif olmayanlara göre daha büyüktür.[16, 20] Çalışmamızda da hastaların %78 inde tümör çapı 2-5 cm arasındadır. Tümör çapının büyük olmasına rağmen daha az lenf nodu metastazı yapması bu tümörlerinin biyolojisini farklı olduğu sonucu doğurmaktadır. Nitekim Liu ve arkadaşlarının[20] çalışmasında üçlü negatif hastaların yalnız %39.4 ünde LN metastazı olması bu görüşü desteklemektedir. Yine Yaman ve arkadaşlarının[21] çalışmasında da LN metastaz sıklığının üçlü negatif olmayanlara göre daha seyrek olduğu görülmüştür, bu nedenle bu kanserlerinin daha çok hematojen yayılım eğiliminde olduğunu öne sürülmektedir.

Tablo 5. Progresyonu etkileyen faktörler

	RR	%95 GS	p
Yaş Grubu			
>=50 (r)			
<50	3.17	0.98-10.33	0.055
Komorbidite			
Yok (r)			
Var	0.83	0.23-2.94	>0.05
Kanser Öyküsü			
Yok (r)			
Var	7.51	0.82-68.89	0.075
Biyopsi Tipi			
İnv. Duktal Kars. (r)			
Diğer	1.45	0.32-6.57	>0.05
Kitlede Lokalizasyon			
Sol (r)			
Sağ	1.55	0.56-4.28	>0.05
Operasyon Tipi			
MRM (r)			
Diğer	2.32	0.71-7.60	>0.05
Perinöral İnvazyon			
Yok (r)			
Var	6.09	0.53-70.28	>0.05
Lenf/Damar İnvazyonu			
Yok (r)			
Var	1.12	0.37-3.34	>0.05
Grad	1.52	0.93-2.49	0.095
Tümör Çapı			
1-2 (r)			
2-5	1.94	0.25-15.10	>0.05
>5	1.69	0.10-27.03	>0.05
Toplam LN	0.98	0.93-1.03	>0.05
Metastatik LN	1.07	0.93-1.22	>0.05
Metastatik/Toplam LN	1.01	0.98-1.03	>0.05

(r): referans kategoriyi. RR: relatif riski. %95 GS: relatif riskin %95 güven olasılığını göstermektedir.

Buna karşılık Rebecca Dent ve arkadaşları[17] LN tutulumunun diğer meme kanserli hastalara oranla daha sık görüldüğünü saptamışlardır (%54.6 vs %45.6). Ancak üçlü negatif olmayan meme kanserli grupta tümör çapı büyüdükçe lenf nodu invazyon sıklığı artarken, ÜNMK 'lı tümör çapı 5 cm'in altında olan olgularda tümör çapı ile lenf nodu tutulumu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Tüm bunların yanında lenf nodu metastazı olan ÜNMK'de relaps oranının fazla olduğu, birçok çalışma ile kanıtlanmıştır.[22] ÜNMK hastalarda nüksler diğer meme kanser alt tiplerine ve özellikle luminal A ve B tiplerine göre daha erken dönemde gözlenir. Çalışmamızda da median 27 ay gibi kısa bir izlem süresinde 59 hastanın 15'inde nüks görülmesi bu görüşü desteklemektedir. Yapılan retropsektif analizde ÜNMK hastalarda nükslerin çoğunluğunun ilk 3 yıl içinde geliştiği bildirilmiştir.[17] ÜNMK diğer tümör alt tiplerine göre daha erken ve daha sık viseral metastaz yaparlar ve bu; lenfojen yayılımından ziyade hematojen yayılım yapmasına bağlanmaktadır. Çalışmamızda

da görüldüğü gibi bu tümörler akciğer ve beyin metastazı yapma eğilimindedirler.[23] Her ne kadar çalışmada LN pozitif hastaların oranı fazla ise de geniş hasta katılımlı çalışmalar, bu tip tümörlerin diğer tümör alt tiplerine göre daha az lenf nodu metastazı yaptığını göstermiştir. Moleküler genetik çalışmalar; üçlü negatif tümörlerin aşırı siklooksigenaz reseptör gen ekspresyonu içerdiğini[24] ve bunun kötü prognostik önem taşıdığını göstermistir. Özellikle beyin metastaz yapan tümörlerin aşırı siklooksigenaz gen ekspresyonu gösterdiği bulunmuştur.[25] Aspirin ile yapılan adjuvan meme kanseri çalışmalarında haftada en az 5 gün aspirin kullanımının nüksü önlediğini göstermiştir.26

Retrospektif olması, patolojilerin hepsinin Üniversitemiz Patoloji bölümünde incelenmeyişi, karşılaştırma grubunun olmayışı, çalışmanın kısıtlayıcı unsurlarıdır. Ayrıca çalışmamızda hormon reseptörlerinin cut-off değeri, birçok literatürdeki gibi %5 alınmıştır, ancak %10 alan çalışmalar da olduğundan ÜNMK tanımlanmasında standardizasyona ihtiyaç vardır.[27] Aksi takdirde klinik verilerin karşılaştırılmasında problemler ortaya çıkabilir. Luminal ve HER-2 alt gruplarında sırasıyla endokrin ve trastuzumab tedavi seçenekleri söz konusu iken klinik pratikte ÜNMK için halen spesifik bir tedavi seçimi yoktur. Fakat neoadjuvan çalışmalarda üçlü negatif tümörlerin adriamisin ve taksanlara duyarlı oldukları bildirilmiştir.[28] Çalışmamızda hastaların %33.9 u CAF (siklofosfamid, adriamisin, 5-Florourasil) protokolü ile tedavi edilmiş olup, bunların 12 sinde (%63) progresyon gelişmemiştir. Bununla birlikte tedavide kullanılan hiçbir protokolün progresyona anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak ÜNMK farklı klinik ve patolojik özellikleri vardır. Bu tümörler agresif seyirli, yüksek dereceli tümörlerdir. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması diğer çalışmalardakine göre daha genç, tümörleri literatürle uyumlu biçimde yüksek dereceli, çapları büyüktür. ÜNMK dışı tümörlere göre daha az LN metastazı mevcuttur, nüks daha sık ve daha erken gözlemiştir. Akciğer ve beyin metastazları fazla görülmekte ve bu da literatüre uyumlu bir biçimde hematojen yayılımı destekler niteliktedir. Hormon reseptörleri ve HER-2 negatif olduğundan trastuzumab ve endokrin tedaviye iyi yanıt vermeyen bu grup meme kanserleri, -henüz spesifik bir tedavisi olmamakla birilikte- antrasiklinlere ve taksanlara duyarlıdırlar. Hastalıksız ve genel sağkalım oranları diğer meme kanser gruplarına göre daha kötüdür. Birçok yeni moleküler marker incelenmekte ve bunların prognoza olan katkıları halen araştırılmaktadır. Geniş hasta serilerinin olduğu demografik ve prognostik veri çalışmaları ile moleküler belirteçlerin saptanması ÜNMK hastalarının takip ve tedavisinde yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. Eliyatkın N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, VArdar E. Meme Karsinomunda Moleküler Sınıflama: Gelenekselden Yeni Döneme Yolculuk. Molecular classification of breast carcinoma:From traditional, old-fashioned way to a new age, and a new way. *J Breast Health*. 2015;11:59-66.
2. Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, Cranor M, Borgen P, Norton L. Immunohistochemical detection of HER2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. A study of epidemiologic risk factors. histologic features. and prognosis. *Cancer*. 1995;75(6):1320-1326.
3. Surveillance. Epidemiology. and End Results Program (SEER) SEER Stat Database: http://www.seer.cancer.gov.
4. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-10874.
5. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(14):8418-8123.
6. Gusterson BA, Ross DT, Heath VJ, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship

to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005;7(4):143-148.

7. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer.* 2007;109(1):25-32.
8. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillett CE, Lakhani SR, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology.* 2006;49(1):22-34.
9. Goncalves H, Jr, Guerra MR, Duarte Cintra JR, Fayer VA, Brum IV, Bustamante Teixeira MT. survival study of triple-negative and non-triple-negative breast cancer in a Brazilian Cohort. *Clin Med Insights Oncol.* 2018;12(1179554918790563).
10. Qiu J, Xue X, Hu C, Xu H, Kou D, Li R, et al. Comparison of Clinicopathological Features and Prognosis in Triple-Negative and Non-Triple Negative Breast Cancer. *Journal of Cancer.* 2016;7(2):167-173.
11. Kinalis S, Nielsen FC, Talman ML, Ejlertsen B, Rossing M. Characterization of basal-like subtype in a Danish consecutive primary breast cancer cohort. *Acta Oncol.* 2018;57(1):51-7.
12. M Abeloff JA, J Niederhuber, M Kastan, WG McKenna. Clinical Oncology Textbook 3rd edition.
13. Venkitaraman R, Joseph T, Dhadda A, Chaturvedi A, Upadhyay S. Prognosis of patients with triple-negative breast cancer and brain metastasis: *Clin Oncol* (R Coll Radiol). 2009 Nov;21(9):729-30. doi: 10.1016/j.clon.2009.07.002. Epub 2009 Jul 29.
14. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(16):5367-5374.
15. Sung H, DeSantis CE, Fedewa SA, Kantelhardt EJ, Jemal A. Breast cancer subtypes among Eastern-African-born black women and other black women in the United States. *Cancer.* 2019;13(10):32293.
16. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative. progesterone receptor (PR)-negative. and HER2-negative invasive breast cancer. the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer.* 2007;109(9):1721-1728.
17. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429-4434.
18. Srimuninnimit V, Pornpraserthsuk P, Chaiwerawattana A, Kongdan Y, Namkanisorn T, Somwangprasert A, et al. Real-life clinical pattern. management. and survival in Thai patients with early-stage or metastatic triple-negative breast cancer. *PloS one.* 2018;13(12).
19. Aksoy S, Dizdar O, Harputluoglu H, Altundag K. Demographic. clinical. and pathological characteristics of Turkish triple-negative breast cancer patients: single center experience: *Ann Oncol*. 2007 Nov;18(11):1904-6. doi: 10.1093/annonc/mdm487.
20. C Hua,Yan M, Wang S, Zheng T et all. Clinical characteristics and prognosis of triple-negative breast cancer. The Chinese-*German Journal of Clinical Oncology.* 2009;8(8):471–475.
21. Yaman S, Gumuskaya B, Ozkan C, Aksoy S, Guler G, Altundag K. Lymphatic and capillary invasion patterns in triple negative breast cancer. *Am Surg*. 2012;78(11):1238-1242.
22. Steward L, Conant L, Gao F, Margenthaler JA. Predictive factors and patterns of recurrence in patients with triple negative breast cancer. *Annals of surgical oncology.* 2014;21(7):2165-2171.
23. Xu F, Xia Y, Feng Z, Lin W, Xue Q, Jiang J, et al. Repositioning antipsychotic

fluphenazine hydrochloride for treating triple negative breast cancer with brain metastases and lung metastases. *Am J Cancer Res.* 2019;9(3):459-478.

24. Mosalpuria K, Hall C, Krishnamurthy S, Lodhi A, Hallman DM, Baraniuk MS, et al. Cyclooxygenase-2 expression in non-metastatic triple-negative breast cancer patients. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(5):845-850.

25. Wu K, Fukuda K, Xing F, Zhang Y, Sharma S, Liu Y, et al. Roles of the cyclooxygenase 2 matrix metalloproteinase 1 pathway in brain metastasis of breast cancer. *J Biol Chem.* 2015;290(15):9842-9854.

26. Holmes MD, Chen WY, Li L, Hertzmark E, Spiegelman D, Hankinson SE. Aspirin intake and survival after breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1467-1472.

27. Arslan C, Dizdar O, Altundag K. Estrogen receptor immunohistochemistry cutoff value: standardization is needed: *Hum Pathol.* 2010 Jan;41(1):150; author reply 150-1. doi: 10.1016/j.humpath.2009.08.013. Epub 2009 Sep 16.

28. Caparica R, Lambertini M, de Azambuja E. How I treat metastatic triple-negative breast cancer. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl 2):2019-000504.