



DOI: 10.38136/jgon.912606

**Meme Kanseri Hormon Reseptörleri ve Moleküler Alt Grupların Dağılımında Yaş Faktörünün Etkisi**  
**The Efficiency of Age Factor in the Distribution of Hormone Receptors and Molecular Subtypes in Breast Cancer**Şevket Barış MORKAVUK<sup>1</sup>  
Bırol KORUKLUOĞLU<sup>2</sup> Orcid ID:0000-0003-0441-0333  
 Orcid ID:0000-0003-4164-6898<sup>1</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye<sup>2</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye**ÖZ**

**Amaç:** Meme kanserinde moleküler alt tiplendirme, tümör morfolojisi yerine tümör biyolojisinin temel alınmasına dayalı sınıflama sistemidir. Bu çalışmanın amacı, yaşlı nüfus sınırı olarak kabul edilen 65 yaşın, meme kanserinde moleküler düzeyde bağımsız bir risk faktörü olup olamayacağını bulmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Meme kanseri tanısı ile mastektomi operasyonu yapılan 512 hasta retrospektif incelendi. Hastalar dünya sağlık örgütü (DSÖ) verilerine göre yaşlı ( $\geq 65$  yaş) ve genç ( $< 65$  yaş) olarak iki gruba bölündü. Grupların hormon reseptörleri ve moleküler alt tipler ile ilişkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** 65 yaş üstü hastalarda ER ve PR pozitiflik oranını anlamlı olarak yüksek bulduk ( $p=0,011$  ve  $p=0,039$ ). Ki-67 proliferasyon indeksi ise genç hastalarda anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,006$ ). Yaşlı ve genç hastaların moleküler alt gruplara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,038$ ). Luminal A,  $\geq 65$  yaş hastalarda  $< 65$  yaş hastalara göre daha yüksek oranda görülmüştür (OR=0,527, 95 %CI: 0,328-0,846,  $p=0,008$ ).

**Sonuç:** Meme kanserinde demografik bir faktörün tümör biyogenetiği ile bir ilişkisi olabileceğini bulduk. Genç ve yaşlı nüfus ayrımında kullanılan 65 yaş, meme kanseri hastalarında hormon reseptör durumu tayininde ve moleküler alt tiplerin belirlenmesinde belirleyici bir faktör olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hormon reseptörü, Moleküler alt sınıflama, Tümör biyogenetiği, Yaş

**ABSTRACT**

**Aim:** Molecular subtypes in invasive breast cancer is a classification system based on tumor biology rather than tumor morphology. The aim of this study is to find out whether the age of 65, which is accepted as the elderly population limit, could be an independent risk factor on the molecular basis in invasive breast cancer.

**Materials and Methods:** 512 patients who underwent mastectomy with a diagnosis of breast cancer were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups as elderly ( $\geq 65$  years old) and young ( $< 65$  years old) according to the data of the World Health Organization (WHO). The relationship of age groups with hormone receptors and molecular subtypes was evaluated.

**Results:** We found that ER and PR positivity rates were significantly higher in patients over 65 years ( $p=0.011$  and  $p=0.039$ ). Ki-67 proliferation index was significantly higher in young patients ( $p=0.006$ ). There was a statistically significant difference in the distribution of elderly and young patients according to molecular subtypes ( $p=0.038$ ). Luminal A was seen at a higher rate in patients  $\geq 65$  years of age than in patients  $< 65$  years of age (OR=0.527, 95% CI: 0.328-0.846,  $p=0.008$ ).

**Conclusion:** We found that a demographic factor in invasive breast cancer may have a relationship with tumor biogenetics. The age of 65, which is used to differentiate between young and elderly populations, may be a determining factor in determining the hormone receptor status and molecular subtypes in invasive breast cancer patients.

**Keywords:** Hormone receptor, Molecular subtypes, Tumor biogenetics, Age

**GİRİŞ**

Meme kanseri kadınlarda en sık tanı konulan kanser türüdür. Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra %15 ile ikinci sırada yer alır (1). Prognozu belirleyen birçok histopatolojik faktör (histopatolojik tip, histolojik derece, lenf nodu metastazı, tümör boyutu, lenfo-vasküler invazyon, hormon reseptörleri,

vs) vardır (2). Bunlar arasında en önemli olanı hiç şüphesiz ki aksiler lenf nodu metastazıdır. Fakat son yıllarda aksiler lenf nodu metastazı bulunmayan hastalarda görülen artmış nüks oranları ya da eş değer aksiler lenf nodu metastazı bulunan ve aynı histopatolojik grupta yer alan hastaların göstermiş olduğu farklı uzun dönem sonuçlar (nüks, ortalama sağ kalım) bizle-

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Şevket Barış Morkavuk

Adres: Ankara Şehir Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Üniversiteler Mahallesi, Bilkent Caddesi N0=1

E-mail: drsbmor@yahoo.com

Başvuru tarihi : 30.04.2021

Kabul tarihi : 23.08.2021

ri başka prognostik faktörlerin araştırılmasına yönlendirmiştir. Bu konuda en önemli dönüm noktası, 2000 yılında Perou ve ark. tarafından tanımlanan moleküler alt grup sınıflamasıdır. Bu sınıflamada amaç; DNA dizilimi zemininde gen ekspresyon profiline göre geliştirilen, tümör morfolojisi yerine tümör biyolojisinin temel alınmasıdır (3). Moleküler alt tip sınıflamasında östrojen reseptör(ER), progesteron reseptör (PR), Her-2 varlığı ve Ki-67 proliferasyon indeksine göre 5 alt grup tanımlanmıştır (Luminal A, Luminal B/Her-2 (-), Luminal B/Her-2 (+), Her-2 (+) tip ve üçlü negatif) (4). Moleküler alt grupların tanımlanması ile meme kanseri tedavi ve takibinde yeni bir sayfa açılmıştır. Çünkü tedavi protokolleri hastaların sahip oldukları hormon reseptörlerine göre değişiklik göstermekte ve operasyon sonrası takiplerinde farklı klinik sonuçlar göstermektedir (5). Bu veriler bizlere, meme kanserinin sadece histopatolojik faktörlerden oluşmadığını, hormon reseptör düzeylerinin de oldukça önemli bir role sahip olan, heterojen bir hastalık olduğunu göstermiştir. Perou'nun moleküler alt sınıflamayı tanımlaması ile; moleküler alt grupların erken ve uzun dönem klinik sonuçlarını ortaya koyan bir çok çalışma yapılmıştır (6). Bu çalışmalar neticesinde çeşitli kılavuzlarda, hormon reseptörleri özellikle adjuvan kemoterapi tedavisi seçiminde yol gösterici olmuş ve hastalığın klinik evrelemesinde yerini almıştır (7). Fakat hormon reseptörlerinin ve dolayısı ile moleküler alt grupların klinikopatolojik parametreler ile olan ilişkileri henüz netlik kazanmamıştır. Histopatolojik sınıflama, TNM evresi, lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, histolojik derece ya da yaş gibi birçok parametre ile moleküler grupların ilişkisi incelenmiş fakat net bir fikir birliği oluşmamıştır (8).

Tıp alanındaki gelişmeler ve insanların sosyo-ekonomik düzeyindeki artış ile ortalama yaşam süresi artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre, birçok gelişmiş ülke 65 yaş ve üzerini yaşlı nüfus olarak kabul etmiştir (9). Çünkü birçok ülke 65 yaşlı kişilerin emekli olabileceği, sağlık ve sosyal güvencelerden yararlanmaya başlayabileceği yaş olarak kabul etmektedir. Fakat yaşlanmanın biyolojik tanımı; organizmanın organ, doku ve hücre düzeyinde yaşam fonksiyonlarını aksatacak şekilde değişmesi ve tür için beklenen ömür süresinin sonuna doğru gelme sürecidir. Ayrıca bu süreç her birey içinde eşit şartlarda değildir. Yine de yaş artışı ile beraber fizyopatolojik değişiklikler meydana gelmekte, kronik hastalıklar ile bilişsel işlev bozukluğunun da daha sık görüldüğü bilinmektedir.

Biz bu çalışma ile meme kanseri hastalarında 65 yaşına göre gruplandırılmış yaşlı ve genç hastaların, hormon reseptörleri ve moleküler alt tipler ile olan ilişkisini inceledik. Yaşlı nüfus

sınırı olarak kabul edilen 65 yaşın, meme kanserinde moleküler düzeyde bağımsız bir risk faktörü olup olmayacağını bulmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta Populasyonu

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2012 ve 2019 yılları arası ile Ankara Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2019 ve 2021 yılları arasında meme kanseri tanısı ile mastektomi operasyonu yapılan 608 hasta retrospektif incelendi. Çalışmamız yaş ve moleküler alt tip ilişkisi üzerine olduğu için patoloji raporlarında Ki-67 proliferasyon indeksi, ER, PR ve Her-2 reseptör durumu belirtilmeyen 96 vaka çalışma dışı bırakıldı. Toplamda yaş ve hormon reseptör durumu mevcut 512 hasta çalışmaya dahil edildi.

### Grupların Sınıflanması

Hastalar öncelikle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre yaşlı ( $\geq 65$  yaş) ve genç ( $< 65$  yaş) olarak iki gruba bölündü.

Hormon reseptör durumu tespiti için immuno-histokimyasal incelemede ER, PR ve Ki-67 proliferasyon indeksinde nükleer boyanma, Her-2 için membranöz boyanma kabul edildi. Her-2 boyanma membran devamlılığına göre pozitif ve negatif olarak puanlandı. Ki-67 proliferasyon indeksi  $\geq 14$  olan hastalar pozitif kabul edildi. St Gallen Uluslararası Meme Kanseri Konferansı'nın sonuçlarına göre hastalar Luminal A (ER (+) ve/veya PR (+), Her-2 negatif, Ki-67 proliferasyon indeksi  $< 14\%$ ), Luminal B Her-2 (-) (ER (+) ve/veya PR (+), Her-2 negatif, Ki-67 proliferasyon indeksi  $\geq 14$ ), Luminal B Her-2 (+) (ER (+) ve/veya PR (+), Her-2 pozitif, herhangi bir Ki-67 değeri), Her-2 aşırı ekspres (ER (-), PR (-), Her-2 pozitif) ve bazal benzeri (üçlü negatif) (ER (-), PR (-), Her-2 negatif) moleküler alt gruplarına bölündü.

### Çalışma Planı

Öncelikle çalışmamız için Ankara Şehir Hastanesi etik kurulundan onay alındı. 65 yaş sınırına göre gruplandırılan yaşlı ve genç nüfusun hormon reseptörleri ve moleküler alt tipler ile ilişkisi değerlendirildi. Ayrıca moleküler alt grupların ortalama sağ kalım oranları yaşlı ve genç nüfusa oranla incelendi. Alt başlık olarak yaşlı ve genç nüfus gruplarının patolojik tanı, yapılan operasyon çeşidi, tümör boyutu, metastatik lenf bezi durumu, TNM evresi ilişkileri de değerlendirildi.

### İstatistik Analiz

İstatistik analizleri SPSS 22.0 versiyon kullanılarak yapıldı. İki gruplu bir çalışma olduğu için kategorik verilerin değerlendirmesinde Pearson Ki kare ve Fischer exact test, ölçekli parametrik

verilerde Student T test, ölçekli parametrik olmayan verilerde Mann Whitney U testleri kullanıldı. Çoklu değişken analizinde Binary lojistik regresyon, ortalama sağkalım hesaplamasında Kaplan-Meier testi yapıldı.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

512 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamızda erkek hasta olmayıp, hastaların tamamı kadın cinsiyettir. Tanı anında hastaların 408'i postmenapozal dönemde olup ortalama yaş 56,70 (dağılım 23-90)'dir. Hastaların takip süresi 2-109 ay arasında değişmekte ve ortalama takip süresi 45,35 aydır. 512 hastanın 71'i hayatını kaybetmiştir. 441 hasta ise sağ ve takiplerine devam edilmektedir. Hastaların patolojik tanıları ve tümör evreleri incelendiğinde %69,9 oran ile invaziv duktal kanser en sık tanı konulan türdür. Çalışmamızda uzak organ metastazı olan hasta bulunmamakta ve hastaların yarısı (%49,8) TNM sınıflamasına göre evre 2'dir. Hastaların 348'ine aksiler lenf nodu diseksiyonu yapılmış ve 164 hastaya meme koruyucu cerrahi ile birlikte sentinel lenf nodu örnekleme yapılmıştır. Metastatik aksiler lenf nodu tutulumu 280 hastada izlenmiş olup ortalama sayısı 6,12 (dağılım 1-42)'dir. Hastaların %67,2 (344 hasta)'sinde progesteron reseptörü pozitif iken yine %77'sinde (394 hasta) östrojen reseptörü pozitifdir. Luminal alt grupların dağılımı incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğu (%45,7) Luminal B / Her 2(+) iken en az görülme oranı %5,9 ile bazal benzeri gruptur. Hastaların demografik ve klinik verileri tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların Demografik Özellikleri

<b>Yaş, yıl, ortalama±SS, dağılım</b>	56,70±12,15 (23-90)
<b>Operasyon, n(%)</b>	
Mkc+Slnb	164 (%32)
Mkc+Alnd	91 (%17,8)
Mrm	257 (%50,2)
<b>Tümör boyutu, mm, ortalama±SS, dağılım</b>	24,97±14,14 (2-100)
<b>T invazyon derecesi</b>	
T1	227 (%44,3)
T2	250 (%48,8)
T3	28 (%5,5)
T4	7 (%1,4)
<b>Lenf Nodu metastazı</b>	
Yok	232 (%45,3)
Var	280 (%54,7)
<b>Lenf Nodu metastazı, sayı, ortalama±SS, dağılım</b>	3,35±6,42 (0-31)

<b>N evre derecesi, n(%)</b>	
N0	230 (%44,9)
N1	162 (%31,6)
N2	62 (%12,1)
N3	58 (%11,3)
<b>TNM Evre, n(%)</b>	
Evre 1	129 (%25,2)
Evre 2	255 (%49,8)
Evre 3	128 (%25)
<b>Östrojen reseptör, n(%)</b>	
Yok	118 (%23)
Var	394 (%77)
<b>Progesteron reseptör, n(%)</b>	
Yok	168 (%32,8)
Var	344 (%67,2)
<b>Her 2 reseptör, n(%)</b>	
Yok	219 (%42,8)
Var	293 (%57,2)
<b>Ki 67 indeks, n(%)</b>	
Negatif	214 (%41,8)
Pozitif	298 (%58,2)
<b>Moleküler Alt Gruplar, n(%)</b>	
Luminal A	95 (%18,6)
Luminal B/Her-2 negatif	94 (%18,4)
Luminal B/Her-2 pozitif	234 (%45,7)
Her-2 (+)	59 (%11,5)
Üçlü negatif	30 (%5,9)
<b>Takip Süresi, ay, ortalama±SS, dağılım</b>	45,35±32,63 (2-109)

SS, standart sapma; Mkc, meme koruyucu cerrahi; Alnd, aksiler lenf nodu diseksiyonu; Slnb, sentinel lenf nodu biyopsi; Mrm, modifiye radikal mastektomi; Idk, invaziv duktal kanser; ilk, invaziv lobuler kanser

Hastaları öncelikle <65 yaş (genç) ve ≥65 (yaşlı) yaş olarak iki gruba böldük. 65 yaş aşşağısında 379 hasta, 65 yaş üzerinde 133 hasta bulunmaktadır. Grupların yaş dağılımında beklenildiği üzere istatistiksel olarak anlamlı fark olup <65 yaş grubunda ortalama yaş 51,08 (dağılım 23-64) iken ≥65 yaş grubunda 72,72 (dağılım 65-90)'dir ( $p < 0,01$ ). Yine grupların menapoz durumuna göre dağılımı incelendiğinde <65 yaş grubunda bulunan 379 hastanın 104'ü premenapozal dönemde iken ≥65 yaş hastaların tamamı postmenapozal dönemdedir ( $p < 0,01$ ). Yapılan operasyon türünün gruplar arası dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmayıp homojen dağılım göstermektedir ( $p = 0,131$ ). Yaş gruplarının takip sürelerine göre dağılımında anlamlı bir fark bulunmayıp, bu süre genç hastalar grubunda 46,17 ay, yaşlı hastalar grubunda 43,02 aydır ( $p = 0,447$ ). Histo-

patolojik tanının gruplar arası dağılımı incelendiğinde, invaziv duktal kanser ve non-spesifik tip (NST) her iki grupta da en yüksek oranda görülen türlerdir. Fakat papiller, müsinöz, mikst ve medüller tip kanserlerin grup içi dağılımı genç hastalar grubuna oran ile yaşlı hastalar grubunda daha yüksektir (p=0,019). Tümör boyutu, T evresi, TNM evresi, histolojik derece, LVİ ve PNI'nun gruplar arası dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken lenf nodu metastazı ve metastatik lenf nodu sayısının gruplar arası dağılımında istatistiksel anlamlı fark bulduk (p=0,003 ve p=0,007). Buna göre <65 yaş hastaların %58,6'sında lenf nodu metastazı var iken ≥65 yaş hastaların %43,6'sında lenf nodu metastazı vardır. <65 yaş grubunda ortalama metastatik lenf nodu sayısı 3,56, ≥65 yaş grubunda 2,74'dür (Tablo 2).

**Tablo 2.** Klinikopatolojik Faktörlerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Klinikopatolojik Faktörler	Hasta Sayısı (%)		P değeri
	Grup <65 yaş (379 hasta %74)	Grup ≥65 yaş (133 hasta %26)	
Yaş, yıl, ortalama±SS, dağılım	51,08±7,99(23-64)	72,72±6,31(65-90)	p<0,001 <sup>§</sup>
<b>Operasyon, n(%)</b>			
Mkc+Slnb	119 (%31,4)	45 (%33,8)	p=0,131 <sup>±</sup>
Mkc+Alnd	75 (%19,8)	16 (%12)	
Mrm	185 (%48,8)	72 (%54,1)	
<b>Tümör boyutu, mm, ortalama±SS, dağılım</b>	24,61±13,72(2-80)	25,97±15,27(5-100)	p=0,467 <sup>§</sup>
<b>T invazyon derecesi</b>			
T1	172 (%45,4)	55 (%41,4)	p=0,617 <sup>±</sup>
T2	184 (%48,5)	66 (%49,6)	
T3	18 (%4,7)	10 (%7,5)	
T4	5 (%1,3)	2 (%1,5)	
<b>Lenf Nodu metastazı</b>			
Yok	157 (%41,4)	75 (%56,4)	p=0,003 <sup>*</sup>
Var	222 (%58,6)	58 (%43,6)	
<b>Lenf Nodu metastazı, sayı, ortalama±SS, dağılım</b>	3,56±6,51 (0-42)	2,74±6,15 (0-31)	p=0,007 <sup>§</sup>
<b>N evre derecesi, n (%)</b>			
N0	155 (%40,9)	75 (%56,4)	p=0,022 <sup>±</sup>
N1	128 (%33,8)	34 (%25,6)	
N2	50 (%13,2)	12 (%9)	
N3	46 (%12,1)	12 (%9)	
<b>TNM Evre, n (%)</b>			
Evre 1	86 (%22,7)	43 (%32,3)	p=0,077 <sup>±</sup>
Evre 2	193 (%50,9)	62 (%46,6)	
Evre 3	100 (%26,4)	28 (%21,1)	
<b>Takip Süresi, ay, ortalama±SS, dağılım</b>	46,17±32,38 (2-109)	43,02±33,34 (2-106)	p=0,447 <sup>§</sup>

SS, standart sapma; <sup>±</sup>χ2 tests; <sup>§</sup>Mann Whitney U test

Mkc, meme koruyucu cerrahi; Alnd, aksiler lenf nodu diseksiyonu; Slnb, sentinel lenf nodu biyopsi; Mrm, modifiye radikal mastektomi; Idk, invaziv duktal kanser; ilk, invaziv lobuler kanser

Bu ilişkiyi spearman korelasyon testi ile de doğruladık. Yaş ve lenf nodu metastaz sayısı arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki bulduk (p=0,023 ve rho= -0,101).

Yaş gruplarının hormon reseptör durumuna göre dağılımını inceledik. 65 yaş üstü hastalarda, <65 yaş hastalara oranla ER ve PR pozitiflik oranı anlamlı olarak yüksek bulduk (%84,9'a %74,1 ve %74,43'e %64,64) (p=0,011 ve p=0,039). Ki-67 proliferasyon indeksi pozitiflik oranı ise yaşlı hastalarda eşit dağılım göstermekte iken genç hastalarda anlamlı olarak yüksek bulduk (p=0,006). Her-2 reseptör pozitifliğinin gruplar arası dağılımı homojen olup istatistiksel anlamlı fark yoktur (p=0,147) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hormon Reseptörlerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Reseptör	Hasta Sayısı (%)		P değeri
	Grup <65 yaş (379 hasta %74)	Grup ≥65 yaş (133 hasta %26)	
<b>Östrojen reseptör, n(%)</b>			p<0,011 <sup>±</sup>
Yok	98 (%25,9)	20 (%15)	
Var	281 (%74,1)	113 (%85)	
<b>Progesteron reseptör, n(%)</b>			p=0,039 <sup>*</sup>
Yok	134 (%35,4)	34 (%25,6)	
Var	245 (%64,6)	99 (%74,4)	
<b>Her 2 reseptör, n(%)</b>			p=0,147 <sup>±</sup>
Yok	155 (%40,9)	64 (%48,1)	
Var	224 (%59,1)	69 (%51,9)	
<b>Ki 67 indeks, n(%)</b>			p=0,006 <sup>*</sup>
Negatif	145 (%38,3)	69 (%51,9)	
Pozitif	234 (%61,7)	64 (%48,1)	

<sup>±</sup>χ2 tests;

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ER, PR ve Ki-67 proliferasyon indeksleri modele anlamlı katkı sağlarken, çoklu değişken analizinde ise sadece Ki-67 proliferasyon indeksinin modele anlamlı yönde katkı sağladığını bulduk (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hormon Reseptörlerinin Yaş Gruplarına Göre Tek ve Çok Değişkenli Analizi

Parametre	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 CI)	p değeri	OR (%95 CI)	p değeri
ER	0,507 (0,299-0,861)	<b>0,012</b>		
PR	0,628 (0,403-0,978)	<b>0,039</b>		
Ki 67 indeks	1,740 (1,168-2,591)	<b>0,006</b>	1,702 (1,139-2,542)	<b>0,009</b>

Yaşlı ve genç hastaların moleküler alt gruplara göre dağılımında yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. Buna göre Luminal B/Her-2 (+) her iki grupta da en yüksek görülme oranına sahip iken (%46,4 ve %43,6), Luminal A, ≥65 yaş hastalarda

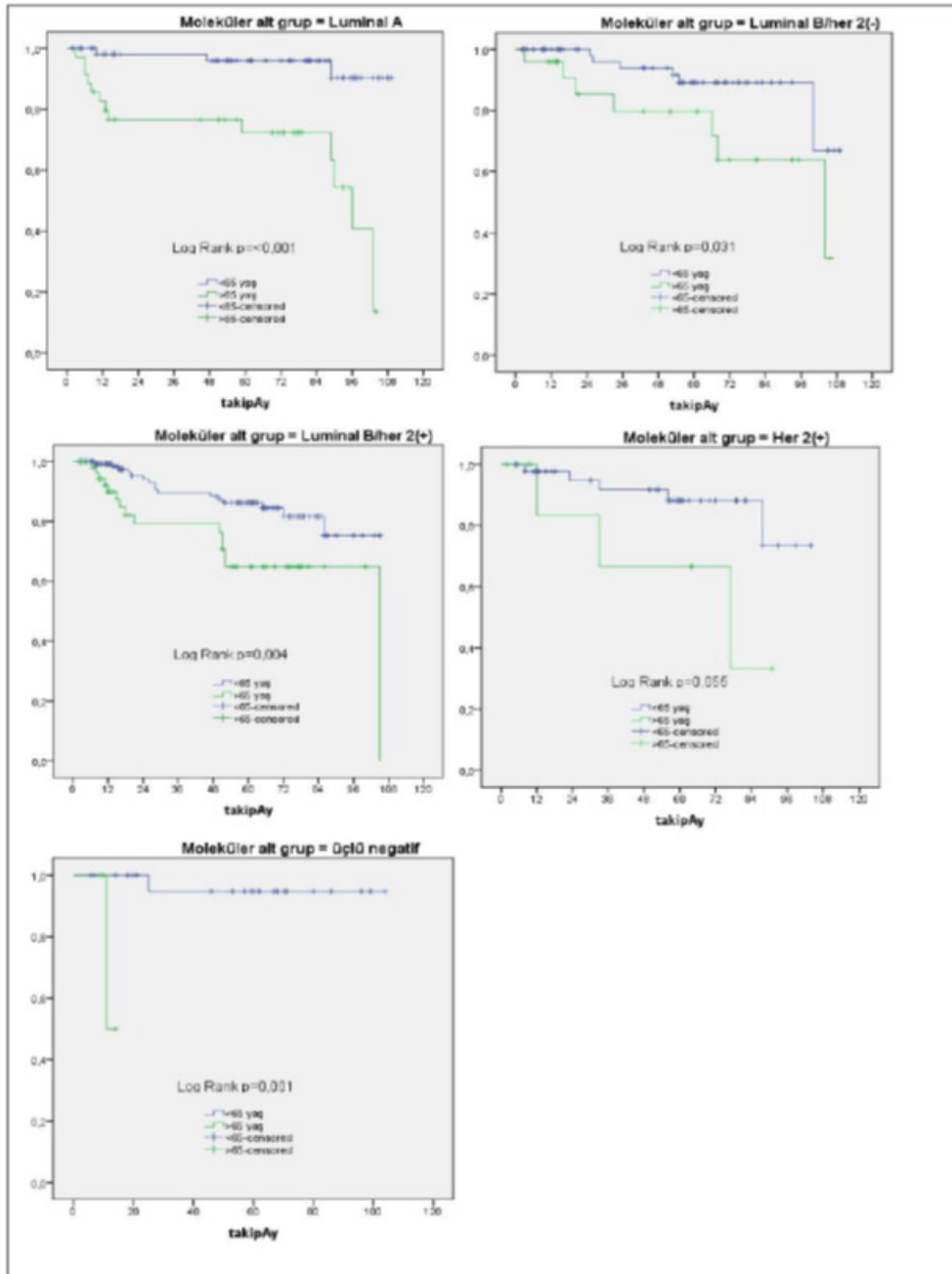
daha yüksek oranda görülmüştür (%15,8'e %26,3) (p=0,038) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Moleküler Alt Grupların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Moleküler Alt Gruplar	<65 yaş hastalar n(%)	≥65 yaş hastalar n(%)	p değeri
Luminal A	60 (%18)	35 (%26,3)	p=0,038
Luminal B/Her-2 (-)	69 (%18,2)	25 (%18,8)	
Luminal B/Her-2 (+)	176 (%46,4)	58 (%43,6)	
Her 2 (+)	48 (%12,7)	11 (%8,3)	
Üçlü negatif	26 (%6,9)	4 (%3)	

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber genç hastalarda üçlü benzeri alt tipin görülme oranı, yaşlı hastalara oranla yaklaşık iki kat fazladır. Tekli değişken analiz ile bu hipotezimizi destekledik.

**Figür 1.** Moleküler Alt Grupların 65 Yaşa Göre Sağ Kalım Eğrileri



Buna göre 65 yaş üzeri hastaların Luminal A olma olasılığı %74 model doğruluk oranı ile daha yüksektir (OR=0,527, 95 %CI: 0,328-0,846, p=0,008).

Son olarak moleküler alt tiplerin, ortalama sağ kalım oranlarını 65 yaşına göre değerlendirdik. 65 yaş; Luminal A, Luminal B/Her-2 (-), Luminal B/Her-2 (+) ve üçlü negatif gruplarının sağ kalım eğrilerinde anlamlı bir role sahip iken Her-2 (+) grubunda istatistiksel olarak pozitif ya da negatif yönde bir katkı sağlamamaktadır (Figür 1)



En düşük 5 yıllık ortalama sağ kalım %57 oranı ile 65 yaş üstü Luminal A hastalarında iken en uzun 5 yıllık ortalama sağ kalımı %94 oranı ile 65 yaş altı Luminal A hastalarındadır (HR= 0,110, 95 %CI: 0,031 - 0,382, p=0,001).

## TARTIŞMA

Perou ve ark.'nın moleküler alt tiplmeyi tanımlaması, araştırmacılara yeni bir çalışma alanı doğurmuştur. İlk zamanlarda moleküler alt tipler ile ilgili çalışmalar daha çok grupların görülme sıklığı ve bu grupların meme kanseri hastalığının erken ve uzun dönem sonuçlarına etkisi ile ilgiliydi. Fakat ilerleyen süreçte moleküler alt tipleri etkileyen prognostik faktörler ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Birçok klinik ve histopatolojik parametre ile moleküler alt tiplerin ilişkisi incelenmiş olup, moleküler alt grupları etkileyebilecek bağımsız faktörlerin varlığı araştırılmıştır. Burada amaç histopatolojik ya da klinik faktörler ile tümör biyogenetiği arasında bir ilişki olup olmadığını bulmaktır. Bir ilişki var ise bunu önceden tanımlayarak hastaların tedavi ve takiplerinde bir adım öne geçmeye çalışmaktır. Histopatolojik faktörler arasında LVİ, PNI, tümör invazyon derecesi ve boyutu, histolojik derece en fazla incelenen konu başlıkları iken klinik faktörler arasında yaş, vücut kitle indeksi, menapozal durum, kolesterol yüksekliği, tansiyon ve diyabet hastalıkları öne çıkmaktadır (10). Çalışmalarda yaş değişkeninin hormon reseptör pozitifliğini ve moleküler alt tipleri etkileyebilen bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir. Fakat bu çalışmaların hiçbirinde ortak kabul edilebilen bir yaş değeri yoktur. Örneğin Aysha S. ve ark. bu sınırı 40, Siadati ve ark. 50, Dai ve ark. ise <40, 40-49 ve >50 yaş olarak gruplandırmışlar (11-13). Çalışma dizaynları incelendiğinde bu yaş değerleri seçiminde somut bir kanıtları olmadığını fark ettik. Bizim çalışmamızın farkı ise yaş grupları belirlenirken DSÖ'nün kabul ettiği, genç ve yaşlı nüfus ayrımında kullanılan 65 yaş sınırı olarak kabul etmemizdir. Ayrıca Ulusal kanser enstitüsü SEER (sürveyans, epidemiyoloji ve sonuç programı) verilerine göre, meme kanserinde tanı konma yaşı 62, ölüm yaşı ise 69'dur (14). Bu rakamlar da çalışmamızın yaş eşik değerine oldukça yakındır.

Hormonal reseptör durumu (ER, PR), meme kanseri hastalarında uygulanacak endokrin tedavi seçiminde ve hastaların prognozunda önemli bir yol gösterici faktördür. Çünkü yapılan çalışmalar ER ve PR pozitif meme kanserli hastaların, hormon reseptörleri negatif olan hastalara göre adjuvan hormon-kemoterapi tedavisine duyarlı olduğunu ve daha düşük ölüm oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (15). Bilindiği üzere, ER tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan, östrojen etkisi ile tümör

hücrelerinin büyüme ve bölünmesine yol açan reseptörlerdir. Endokrin tedavi ile bu reseptörler bloke edilerek tümör hücrelerinin büyümesi ve bölünmesi durdurulmaktadır (16). Literatür incelendiğinde yaştan bağımsız olarak hastaların %60-65'inde ER pozitifdir. Bizim çalışmamızda da hastaların %77,2'sinde ER, %67,2'sinde PR pozitifdir. Fakat yaş değişkeni ve hormon reseptör ilişkisi incelendiğinde genç hastalarda hormon reseptör pozitiflik oranının yaşlı hastalara oranla daha düşük olduğu bulunmuştur. Japon meme kanseri derneğinin çalışmasında 50 yaşın altındaki hastalarda ER pozitiflik oranı %81,1 iken, 50 yaş üzeri hastalarda bu oran %73,3'dür (17). Fakat 50 yaş sınırı daha öncede belirttiğimiz üzerine resmi olarak genç ya da yaşlı ayrımında kullanılmamaktadır. Şu an için kabul eden görüş bu ayrım için 65 yaş kullanılmasıdır. Çalışmamızda da genç hastalarda (<65 yaş), ER pozitiflik oranı %74,1, PR pozitiflik oranı %64,6'dır. Yaşlı hastalarda ise bu oranlar %85'e %74,4'dür. Bu rakamlar genç hastalarda meme kanserinin daha agresif seyretmesini açıklamaya yardımcı olabilmektedir.

Moleküler alt tiplendirilmede kullanılan diğer iki parametre Her-2 reseptör durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksidir. Ki-67 hücre çekirdeğinde bulunan ve mitoz sırasında sentezi artan bir çeşit proteindir. Ki-67 proliferasyon indeksi ise çoğalan hücrelerin, çoğalmayan hücrelere oranıdır. Eşik değeri %14 olarak kabul edilmekle beraber bazı otoriteler bu değeri %20 olarak kabul etmiştir. Normal şartlar altında bu indeksin  $\geq$ %14 olması kontrolsüz bölünmeye ve kötü prognoza işaretir (18). Soliman ve ark.'nın çalışmasında meme kanserli hastalarda Ki-67 proliferasyon indeksi pozitiflik oranını %33,8 olarak bildirmişlerdir (19). Çalışmamızda ise bu oran %58,3'dür. Bu fark Soliman ve ark.'nın Ki-67 proliferasyon indeksi eşik değerini 15 olarak kabul etmelerine bağlanabilir. Yaşlı ve genç nüfusa göre oranlarımız ise %48,1'e %61,7'dir. Yani hormon reseptörlerinin aksine genç yaşta hastalarda Ki-67 proliferasyon indeksi pozitiflik oranı daha yüksektir. Bu durum tıpkı hormon reseptörlerinin genç hastalarda daha düşük pozitiflik oranına sahip olması gibi, kötü prognozun bir etkeni olarak kabul edilebilir.

Her-2, Erb-B ailesi olarak bilinen, tirozin kinaz aktivitesine sahip transmembran glikoproteinidir. Bu aile hücre proliferasyonundan, hayatta kalma, invazyon ve anjiogenezden sorumludur (20). Her-2 proteinin aşırı ekspresyonu hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına yol açmaktadır. Fakat bu proteinin aşırı ekspresyonu ne kadar kötü prognoz göstergesi olsa da, yokluğu daha kötü prognostik faktördür. Çünkü hedefe yönelik tedavi olarak kabul edilen Trastuzumab etken maddesi, Her-2 pozitif meme kanseri hastalarının sistemik tedavisinin ana unsurudur.

Çalışmalarda da Her-2 (+) meme kanserli hastaların, Her-2 (-) hastalara oranla daha uzun ortalama sağ kalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (21). Bu fark trastuzumabın tedavi-deki başarısının, Her-2 pozitifliğinin negatif prognostik etkisine oranla daha yüksek olmasına bağlıdır. Yaş ve Her-2 pozitiflik oran ilişkisi incelendiğinde Kocaöz ve ark. premenapozal hastalarda pozitiflik oranını %11,9, postmenapozal hastalarda bu oranı %19,1 olarak bildirmişler (22). Çalışmamızda ise genç hastalarda bu oran %59,1, yaşlı hastalarda %51,9'dur. Her iki çalışmada oranlar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. Çalışmamızdaki rakamların büyüklüğünü ise yine yaş eşik değerini 65 olarak kabul etmemize bağlamaktayız. Kocaöz ve ark.'nın çalışmasında ise yaş için bir eşik değeri bulunmayıp, premenapozal hastalarda ortalama yaş 46,84, postmenapozal hastalarda ise 66,02'dir.

Moleküler alt tiplerin dağılımı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. En sık izlenen tip %50-72 oranı ile Luminal A olup, Luminal B %10-20, Her-2 (+) %15-20 ve üçlü negatif alt tip %10-20 oranlarında bulunmaktadır (23). Bizim çalışmamızda ise en sık tespit ettiğimiz alt tip %64,1 oranı ile Luminal B (Luminal B/Her-2 (+) %45,7, Luminal B/Her-2 (-) %18,4)'dir. Bu durum coğrafi ve genetik farklılığın klinikopatolojik yansıması olarak yorumlanabilir. Örneğin Suudi Arabistan kaynaklı bir çalışmada Luminal A oranı %3,9 iken, Japonya kaynaklı çalışmada bu oran %71 olabilmektedir (24,25). Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu batı toplumu ülkeleri kaynaklı olup içinde bulunduğumuz coğrafyaya ait çalışmalar oldukça kısıtlıdır.

Yaş her ne kadar demografik bir veri olsa da birçok kanser türü için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Gerek lenf nodu metastazı, histolojik derece ve histopatolojik alt tip gibi erken dönem sonuçlara etkisi, gerekse lokal nüks, rekürrens yada ortalama sağ kalım gibi uzun dönem etkileri bir çok defa incelenmiş ve bazı konularda fikir birliği sağlanmıştır. Fakat meme kanserinde moleküler alt tipler ile ilgili etkisi henüz netliğe kavuşmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarını literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile kıyaslama fırsatı bulabildik. Biz yaşlı hastalarda Luminal A grubunu anlamlı olarak yüksek bulurken genç hastalarda üçlü negatif tipi anlamlı olarak daha yüksek oranda tespit ettik. Dai ve ark. da çalışmalarında hastaları üç grupta incelemiş (<40 yaş, 40-49 yaş ve >50 yaş) ve üçlü negatif alt tipi sırası ile %20,14, 13,32 ve 11,28 oranında tespit etmişler (13). Bu sonuçlar çalışmamız ile benzerlik göstermekte olup yaş arttıkça üçlü negatif alt tip görülme oranı düşmektedir. Fakat Luminal B oranları çalışmamızın sonuçları ile tezatlık göstermektedir. Çünkü Dai ve ark. yaş arttıkça Luminal B

görülme oranının düştüğünü yayınlamışlar. Biz ise yaş arttıkça Luminal B görülme oranının arttığını bulduk. Sudan merkezli başka bir çalışmada da hastalar 50 yaşına göre genç ve yaşlı olarak gruplandırılmış ve her iki grupta Luminal B alt tipini eşit oranlarda bulmuşlar (8). Bu üç farklı sonucu yine meme kanserinin homojen bir hastalık olmamasına, coğrafi ve genetik farklılıklardan etkilenen, heterojen bir hastalık olmasına bağlıyoruz. Yani meme kanserinde, tümör biyolojisi temel alınarak moleküler alt tiplere tayini yapılırken yaş değişkeni için coğrafi bölge ve populasyonun genetik yapısı göz önüne alınarak bir eşik değeri kullanılmalıdır.

## SONUÇ

Sonuç olarak; meme kanserinde demografik bir faktörün tümör biyogenetiği ile bir ilişkisi olabileceğini bulduk. Genç ve yaşlı nüfus ayrımında kullanılan 65 yaş, meme kanseri hastalarında hormon reseptör durumu tayininde belirleyici bir faktör olabilir. İlaveten moleküler alt tiplerin belirlenmesinde özellikle Luminal A ve üçlü negatif alt tipler için de bağımsız bir belirleyici faktör olabilirken diğer alt tipler için belirleyici bir faktör değildir.

## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics CA CANCER J CLIN 2011; 61: 69–90. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2014;61.
2. Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Sherman ME. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2006;15(10):1899-905.
3. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. nature. 2000;406(6797):747-52.
4. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. The Lancet. 2011;378(9805):1812-23.
5. Sørlie 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. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98(19):10869-74.
6. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, Jacks LM, Patil SM, King T, et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. Annals of surgical oncology. 2009;16(10):2705-10.

7. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN guidelines insights: breast cancer, version 1.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017;15(4):433-51.
8. Elgasim MAEA, Abusin HM, Nouri MM. Breast Cancer Molecular Subtypes in Relation to Age, Stage and Grade among Sudanese Women Patients in Khartoum Oncology Hospital (2013–2017). *International Research Journal of Oncology*. 2019:1-9.
9. Organization WH. World Health Organization definition of palliative care. World Health Organization Website Available online: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en>. 2014.
10. Chas M, Boivin L, Arbion F, Jourdan M-L, Body G, Ouldamer L. Clinicopathologic predictors of lymph node metastasis in breast cancer patients according to molecular subtype. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2018;47(1):9-15.
11. AlZaman AS, Mughal SA, AlZaman YS, AlZaman ES. Correlation between hormone receptor status and age, and its prognostic implications in breast cancer patients in Bahrain. *Saudi medical journal*. 2016;37(1):37.
12. Siadati S, Sharbatdaran M, Nikbakhsh N, Ghaemian N. Correlation of ER, PR and HER-2/Neu with other prognostic factors in infiltrating ductal carcinoma of breast. *Iranian journal of pathology*. 2015;10(3):221.
13. Dai D, Zhong Y, Wang Z, Yousafzai NA, Jin H, Wang X. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer: a population-based study. *PeerJ*. 2019;7:e7252.
14. Wang H, Zhang C, Zhang J, Kong L, Zhu H, Yu J. The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: a SEER based study. *Oncotarget*. 2017;8(16):26368.
15. Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N, Brawley O, Brinton LA. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node-negative breast cancer from the surveillance, epidemiology, and end results database. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(1):18-27.
16. Saini KS, Azim Jr HA, Metzger-Filho O, Loi S, Sotiropoulos C, de Azambuja E, et al. Beyond trastuzumab: new treatment options for HER2-positive breast cancer. *The Breast*. 2011;20:S20-S7.
17. Yamashita H, Iwase H, Toyama T, Takahashi S, Sugiyama H, Yoshimoto N, et al. Estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women: trends in incidence, characteristics, and prognosis. *Annals of oncology*. 2011;22(6):1318-25.
18. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Lowe KA. Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. *Nutrition research reviews*. 2010;23(1):169-79.
19. Gerdes J, Becker M, Key G, Cattoretti G. Immunohistological detection of tumour growth fraction (Ki-67 antigen) in formalin-fixed and routinely processed tissues. *The Journal of pathology*. 1992;168(1):85-6.
20. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, Hynes NE, Andrews GC, Sela M, et al. The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(9):4995-5000.
21. Callahan R, Huvitz S. HER2-positive breast cancer: current management of early, advanced, and recurrent disease. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2011;23(1):37.
22. Kocaöz S, Korukluoğlu B, Parlak Ö, Doğan HT, Erdoğan F. Comparison of clinicopathological features and treatments between pre-and postmenopausal female breast cancer patients—a retrospective study. *Przegląd menopauzalny= Menopause review*. 2019;18(2):68.
23. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clinical breast cancer*. 2010;10(4):294-300.
24. Al Tamimi DM, Shawarby MA, Ahmed A, Hassan AK, AlOdaini AA. Protein expression profile and prevalence pattern of the molecular classes of breast cancer—a Saudi population based study. *BMC cancer*. 2010;10(1):1-13.
25. Shibuta K, Ueo H, Furusawa H, Komaki K, Rai Y, Sagar Y, et al. The relevance of intrinsic subtype to clinicopathological features and prognosis in 4,266 Japanese women with breast cancer. *Breast Cancer*. 2011;18(4):292-8.