



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
PATOLOJİ ARŞİVİNDEKİ 10 YILLIK (2000-2010)
MEME KANSERİ OLGULARININ HİSTOPATOLOJİK VE
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadir BALABAN

Antalya, 2013



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
PATOLOJİ ARŞİVİNDEKİ 10 YILLIK (2000-2010)
MEME KANSERİ OLGULARININ HİSTOPATOLOJİK
VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadir BALABAN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. H. Elif PEŞTERELİ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleşmesinde bana yol gösteren bilgileri ve paylaşımları ile bana katkıda bulunan danışman hocam Prof.Dr. H.Elif PEŞTERELİ ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı hocalarıma, tüm asistan arkadaşlarıma, çalıştığım sürece hep desteklerini gördüğüm teknisyen, sekreteryaya ve arşiv bölümü çalışanlarına, son olarak ta her zaman yanımda olan aileme ve nişanlım Hazal TUZCU'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ii
Şekiller Dizini	iii
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Meme Karsinomları	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyoloji ve patogeneze	3
2.1.2.1. Yeni progenitör hücre modeli	7
2.1.3. Risk faktörleri	9
2.1.4. Genetik predispozisyon	13
2.1.5. Lokalizasyon	14
2.1.6. Multisentrisite	14
2.1.7. Bilateralite	14
2.1.8. Klinik	15
2.1.9. Meme tümörlerinin sınıflandırılması	15
2.1.10. Evreleme	19
2.1.11. Prognostik parametreler	22
2.1.12. Derece	26
2.1.13. Prediktif faktörler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	29
4.1. Hastaların Klinik Özellikleri	29
4.2. Histopatolojik Özellikleri	30
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	60
7. ÖZET	63
8. ABSTRACT	64
9. KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ASK	Adeno skuamöz karsinom
BBK	Bazal benzeri karsinom
BT	Bilgisayarlı tomografi
ER	Östrojen reseptörleri
FA	Flat epitelyal atipi
FT	Filloides tümör
IHK	İmmünohistokimya
Int DK	Inraduktal karsinom
Int PK	Intraduktal karsinom papiller karsinom
Inv AP	İnvaziv apokrin karsinom
Inv DK	İnvaziv duktal karsinom
Inv LK	İnvaziv lobüler karsinom
Inv MpK	İnvaziv mikropapiller karsinom
LN	Lobüler neoplazi
Mik InvK	Mikroinvaziv karsinom
MK	Metaplastik karsinom
MRM	Modifiye radikal mastektomi
MxK	Mikst karsinom
NEK	Nöroendokrin karsinom
PASH	Psödoanjiamatöz stromal hiperplazi
PR	Progesteron reseptörleri
TYHK	Taşlı yüzük hücreli karsinom
UK	Andiferansiye karsinom

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hücre diferansiyasyon basamağı	8
2.2. Hücre diferansiyasyon immünohistokimyasal basamağı	8
2.3. Meme karsinomlarının moleküler sınıflaması	25
2.4. Meme karsinomlarının intrensek gen analizi	25
4.1. Olgulara göre ameliyat materyali türünün dağılımı	29
4.2. Hastalardaki menapoz durumu dağılımı	30
4.3. Tümörlerin histopatolojik tiplerinin dağılımı	30
4.4. Olguların tümör boyutuna göre dağılımı	31
4.5. Olguların lenf düğümü metastazına göre dağılımı	34
4.6. Tümör boyutuna göre lenf düğümü metastaz dağılımı	34
4.7. Tümörlerdeki invazyon yapma dağılımı	35
4.8. Tümör evrelerinin dağılımı	35
4.9. ER boyanmasına göre olguların dağılımı	36
4.10. Olguların PR boyanma şiddetine göre dağılımı	37
4.11. Olguların Cerb B2 boyanma şiddetine göre dağılımı	38
4.12. Tedavide kemoterapi alan olguların dağılımı	39
4.13. Evre 1 tümörlerdeki Ki 67 LI dağılımı	40
4.14. Evre 2 tümörlerdeki Ki 67 LI dağılımı	40
4.15. Evre 3 tümörlerdeki Ki 67 LI dağılımı	41
4.16. Radyolojik metastaz saptanan olguların dağılımı	41
4.17. Moleküler sınıflandırmaya göre olguların dağılımı	44

4.18.	Luminal A grubundaki olguların histopatolojik tiplerinin dağılımı	44
4.19.	Luminal B grubundaki olguların evrelere göre dağılımı	45
4.20.	HER 2 grubunda evre ve yaş karşılaştırılması	46
4.21.	Triple negatif grubundaki olguların evreye göre dağılımı	46
4.22.	Triple negatif grubundaki olguların histopatolojik tiplerine göre dağılımı	47
4.23.	Bazal benzeri karsinomda HE boyası	48
4.24.	Bazal benzeri karsinomda ER negatifliği	48
4.25.	Bazal benzeri karsinomda PR negatifliği	49
4.26.	Bazal benzeri karsinomda CK 5/6 pozitifliği	49
4.27.	Bazal benzeri karsinomda CK 14 pozitifliği	50
4.28.	Bazal benzeri karsinomda EGFR pozitifliği	50

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Meme Kanseriinde TNM Evreleme Sistemi	21
2.2. Tümör derecelendirme yöntemi	26
2.3. Mikroskop alanına göre mitoz sayısı skorlaması	27
4.1. Hastaların yaş dağılımı	29
4.2. Evreye göre tümör boyutu dağılımı	32
4.3. Lenf düğümü metastazına göre tümör boyutu dağılımı	32
4.4. Tümör boyutuna göre Cerb B2 boyanma dağılımı	33
4.5. Evre dağılımı	36
4.6. ER boyanmasının evreye göre dağılımı	37
4.7. Cerb B2 boyanmasının evreye göre dağılımı	38
4.8. Cerb B2 boyanmasının lenf düğümü metastazına göre dağılımı	39
4.9. Lenf düğümü metastaz durumu ile radyolojik metastaz durumu karşılaştırılması	42
4.10. Lenf düğümü metastazı olan olguların evreye göre dağılımı	42
4.11. Olguların moleküler sınıflamaya göre dağılımı	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir. Kanser ile ilişkili ölümlerin %20'sinden sorumlu olup, kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. Ülkemizde meme kanseri sıklığının, doğu bölgelerimizde 20/100.000, batı bölgelerimizde 40-50/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakamlara göre ise, Türkiye'de her yıl meme kanserine yakalanan kadın sayısının 10.000 kadar olabileceği düşünülebilir (1). Meme kanserli hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı, gelişmiş ülkelerde %73 iken, gelişmekte olan ülkelere ise %53'dür. Bu oran farklılığı, gelişmiş olan ülkelere mamografi sayesinde erken tanının sağlanabilmesi ve daha iyi tedavi olanaklarının bulunması ile açıklanabilmektedir. Meme kanserinin etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlar, cinsiyet, yaş ve etnik farklılıklar gibi demografik özellikler, reproduktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve doğum sayısı, menopoz yaşı, kısa laktasyon süresi ve infertilite), ailesel/genetik faktörler (aile öyküsünün varlığı, BRCA-1/BRCA-2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer genlerde mutasyonun bulunması), çevresel faktörler (hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey) sayılabilmektedir (2).

Meme kanseri, farklı gen ekspresyon paternlerine göre farklı alt grupları olan heterojen özellikteki bir kanserdir. Gen ekspresyon çalışmalarına göre meme kanseri intrinsik alt grup olarak da adlandırılan gruplara ayrılmaktadır. Bu alt gruplar; luminal A, luminal B, epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (Her2-neu) pozitif olan tümörler, bazal benzeri meme kanserleri ve normal meme benzeri meme kanserleri olarak adlandırılmaktadır. Bu alt tiplerin her biri farklı histopatolojik, moleküler ve klinik özelliklere sahip olmakla beraber tedavide farklı yaklaşımlar uygulanmaktadır. Östrojen ve progesteron reseptörü pozitif grup olan luminal A ve B alt gruplar hormonal terapilere duyarlı iken, Her2- neu pozitif alt gruplar ise trastuzumab, lapatinib ve diğer Her2-neu hedefli ilaçlara duyarlıdır (3, 4). Bu nedenle meme kanserinde tedaviyi yönlendirmesi açısından, tümör dokusu hormon reseptörleri (ER ve PR) ve Her2-neu ekspresyonunun varlığını belirlemek için analiz edilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız Anabilim Dalımızda 2000-2010 yılları arasında meme kanseri tanısı alan olguların yeni bilgiler ışığında retrospektif incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Karsinomları

İnvaziv meme karsinomlarının çoğu adenokarsinom niteliğinde olup meme parankim epitelinden, özellikle de terminal duktal-lobular ünitelerden köken aldığı düşünülmektedir. Meme karsinomları çok çeşitli morfolojik fenotiplere ve spesifik histopatolojik tiplere sahiptir. Bunların kendilerine özgü prognostik ve klinik karakteristik özellikleri vardır.

2.1.1. Epidemiyoloji

İnvaziv meme kanseri kadınlardaki en yaygın kanserdir. Gelişmiş ülkelerde yaşayan kadınlarda görülen kanserlerin %27'si, dünya genelinde kadınlarda görülen kanserlerin %23'ü meme kanseridir. Meme kanserleri kadınlarda görülen diğer kanserlere oranla 2 kat daha sık görülmektedir (5).

Kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sıradadır. Tüm kadınlar risk altında olmakla birlikte, bu risk toplumlara göre farklılıklar göstermektedir. Yaşam boyu invaziv meme karsinomu geliştirme riski, risk faktörü taşımayan kadınlarda %3 iken, yüksek penetrans gösteren germline mutasyonuna sahip kadınlarda %80'lere ulaşmaktadır. Ortalama yaşam boyu risk ise yaklaşık %12'dir (her 8 kadından biri) (6).

Amerikan Kanser Birliği verilerine göre 2011 yılı içerisinde 232.620 (2140 erkek, 230.480 kadın) yeni olgu ve 39.970 (450 erkek, 35.520 kadın) kansere bağlı ölüm bildirilmiştir (7). Türkiye'nin doğusunda meme kanseri insidansı 20/100.000, batısında bu oran 50/100.000 olarak bildirilmektedir (8). Meme kanserli hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı, gelişmiş ülkelerde %73 iken, gelişmekte olan ülkelere ise %53'tür (2).

Meme kanseri vakaları coğrafi olarak farklı dağılım göstermektedir. Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Avusturalya yüksek riskli bölgeleri oluşturmaktadır. Bu ülkelere yaşayan kadınların %6'sında 75 yaş öncesinde kanser gelişmektedir.

Az gelişmiş ülkelere meme kanseri gelişme riski, zengin, gelişmiş ülkelere oranla 1/3 daha azdır. Japonya gelişmiş ülke kategorisinde olmasına rağmen 2000 yılında hala düşük meme kanseri riskine sahip olması nedeni ile bu saptamanın dışında kalmaktadır. Çoğu epitelyal tümörde olduğu gibi meme kanserlerinin yaşla

birlikte insidansı artmaktadır. Dünya genelinde meme kanseri insidansı geçmiş yıllara nazaran 10 kat artmıştır (5).

Geliştirilen yeni görüntüleme ve tarama yöntemleri sayesinde artık 2 cm'in altındaki tümörler tanı alabilmektedir. Erken evrede tanı sayesinde hastaların prognozu daha iyi olmaktadır.

Meme kanseri hastalarının sağ kalım sürelerindeki artış, 1970'lerden itibaren izlenmeye başlanmıştır. Görüntüleme yöntemlerindeki iyileşme ve bunun yanı sıra adjuvan hormonal tedavinin geliştirilmesi ile 1990'larda mortalite oranlarında özellikle Amerika, İngiltere ve Hollanda gibi gelişmiş ülkelerde dramatik bir azalma izlenmiştir. Fakat hastalığa yakalanma riski hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır (9).

Riskin derecesini ölçmede yardımcı olan unsurlar:

- Riski azaltmak için yapılan bireysel seçimler (profilaktik kemoterapi veya profilaktik cerrahi),
- Optimal görüntüleme seçenekleri,
- Tek gen mutasyonları testi sonuçları,
- Meme kanseri nedenleri ve biyolojisi hakkındaki ipuçlarının geliştirilmesidir (6).

2.1.2. Etiyoloji ve patogenezi

Meme kanseri diyet, reproduktif faktörler ve hormonları da içeren multifaktoriyel orijinlidir (5). Meme kanseri gelişimi her adımda bir ya da daha fazla genin rol oynadığı çok adımlı bir süreç içinde oluşur. Kompleks bir hastalık olan meme kanserinin herediter ve sporadik formları vardır. Sporadik ve herediter meme kanseri etyopatogeneziinde rol oynayan çeşitli genler vardır. Herediter tip meme kanseri tüm meme kanseri olgularının %10'unu teşkil eder. Postmenapozal meme kanserlerinin büyük çoğunluğu sporadiktir.

Herediter tip meme kanserlerinin %80-90'ından BRCA-1 ve BRCA-2 genleri sorumludur. Sporadik meme kanserinde ise germline mutasyonlar yoktur. Bu tip kanser sonradan oluşan ve düzeltilemeyen mutasyonların birikimi ile uzun bir süreçte meydana gelir.

En Sık Görülen Germline Mutasyonları

Meme kanseri ile ilişkili germline mutasyonların büyük çoğunluğu DNA tamir yolağını etkiler. Bu mutasyonların neden meme dokusuna spesifiklik gösterdiği henüz anlaşılamamıştır. Mutasyonlar otozomal dominant kalıtmı olup erkek ve kadını aynı oranda etkiler.

BRCA- 1 Mutasyonu (Ailesel Meme ve Over Kanseri)

BRCA-1 ve BRCA-2 genomik stabilitenin sağlanmasında önem taşır. DNA hasarına karşı cevabın, tamirin ve hücre döngüsü kontrol noktalarının düzenlenmesinde doğrudan görevlidirler. BRCA-1 ve BRCA-2 içermeyen hücreler (inaktivite edici mutasyona sahip olanlar) replikasyon hatası oluşturup genomik instabiliteye neden olurlar. Bu instabilite de tümör oluşumuna katkıda bulunur.

BRCA-1, östrojen reseptörü gen promoterinin transaktivasyonu için gereklidir. Bu da BRCA-1 ile ilişkili meme kanserlerinin %90'dan fazlasında neden östrojen reseptörünün negatif olduğunu açıklayabilir. BRCA-1 ilişkili kanserlerin %90'ı bazal benzeri kanser ile benzer gen ekspresyon profiline sahiptir. 30 yaşından genç, östrojen reseptörü negatif ve evre 3 meme kanseri olan hastaların %35'inde BRCA-1 mutasyonu vardır.

BRCA 2 Mutasyonu (Ailesel Meme ve Over Karsinomu)

BRCA-1 ile yapısal olarak benzerlik göstermese de fonksiyonları benzerdir. Askenazi Yahudilerinde ve İzlanda'da sıktır. Yüksek penetrans gösterir. Yaşam boyu risk %40-60'dır. Genellikle luminal A tip meme kanseri gen ekspresyon profiline sahiptirler. BRCA-2 mutasyonu taşıyan ailelerdeki erkeklerde meme kanseri oluşma riski genel popülasyona göre 80 kez artmıştır (6).

TP53 (Li Fraumeni Sendromu)

TP53 hücre döngüsünün kontrolü, DNA replikasyonu, DNA tamiri ve apoptozda ana rol oynayan bir gendir. Bu mutasyona sahip kadınların yaklaşık %55'inde 45 yaşına kadar meme karsinomu gelişmiş olur.

Li-Fraumeni sendromu otozomal dominant geçişli nadir gözlenen bir hastalıktır. TP53 geninin heterozigot germline mutasyonu sonucu, meme kanseri, beyin tümörü, yumuşak doku sarkomları, kemik sarkomu gibi değişik organları kapsayan

malignitelere yatkınlık görülür. Çocukluk çağı tümörlerinin insidansı yüksektir ve %100'e yaklaşan penetrans oranları bildirilmiştir (10).

CDH1 (Ailesel Gastrik Kanser ve Lobuler Meme Karsinomu Sendromu)

Kromozom 10q23'te lokalize olan Phosphatase and tensin homolog (PTEN) geni Cowden sendromunda mutasyona uğramıştır. Cowden sendromu otozomal dominant geçiş gösteren nadir bir sendromdur. Multiple benign hamartomoz lezyonların yanı sıra tiroid, meme ve endometrium gibi organ kanserlerinde artış gözlenir (6).

ATM (Ataksi- Telenjektazi Taşıyıcıları)

DNA çift zincir kırılımında görevli TP53 ve BRCA'yı fosforilleyen enzim olan serin-treonin kinazın inaktivasyonunda görülür. Homozigozitesinde Ataksi-Telenjektazi sendromu, heterozigotesinde meme kanseri riskinde artış görülür.

CHEK2 (Li Fraumeni Sendromu Varyantı)

Hücre döngüsü kontrol genidir. Düşük penetrans gösterir. Yaşam boyu meme kanseri geliştirme riski %10-20'dir.

STK11/LKB1 (Peutz-Jeghers Sendromu)

Tümör supresör geni olan serin treonin kinazı kodlar. Hamartomatöz gastrointestinal poliplerin yanı sıra kolon, meme, mide, pankreas, ince bağırsak, tiroid, akciğer, uterus, over ve serviks kanseri için artmış riske sahiptirler.

BRIP1 (FANCF veya BACH1)

BRCA-1'in fonksiyonlarına yardımcı olan DNA helikazı kodlar. Mutasyonları DNA tamir hasarına neden olur. Homozigotesinde Fanconi anemisi, heterozigotesinde meme kanserine karşı artmış risk görülür. Düşük veya orta derecede penetrans gösterir (6).

Onkogenler

Farklı fonksiyonlarda ve hücresel lokalizasyonlarda bulunan pek çok onkogenin meme kanseri gelişmesinde rolü vardır. Sporadik meme kanserinde, FGF ve

reseptörleri, BCL2/BAX, CCNE, HTERT, MYC, EMS1, CCND1, HER2/neu ve hRAS gibi onkogenlerde amplifikasyon sıklıkla görülür (11).

Tümör Baskılayıcı Genler

Bu grupta daha önce sözü geçen BRCA-1, BRCA-2, TP53, CDH1 ile kromozom 10q23'de lokalize olan Phosphatase and tensin homolog (PTEN) geni yer almaktadır. PTEN geni Cowden sendromunda mutasyona uğramıştır (12).

Steroid Reseptörler

Östrojen Reseptörü alfa (ER α) kromozom 6q25.1'de bulunan, hormon bağımlı meme karsinogenezinde en önemli büyüme faktörü reseptörüdür. Östrojen, DNA hasarına neden olarak tümör başlatıcı olarak davranır. Östrojen reseptörleri gen transkripsiyon aktivasyonuna yol açarak hem östrojen bağımlı, hem östrojen bağımsız mekanizmalar ile gen ekspresyon düzenlenmesi yaparlar. Bu da hücre proliferasyonu ile sonuçlanır. ER α gen overekspresyonu meme kanserinin erken evrelerinde sıklıkla saptanır (13).

İnvazyon ve Hücre Adezyon Genleri

Tümör oluşumu ve metastaz gelişimi arasında bazı aşamalar vardır. Bunlar başlıca kontrolsüz hücre büyümesi, hücreler arası bağlantıların kaybı, tümör hücrelerinin kan damarları ve lenfatikler içine migrasyonudur.

Başlıca dört grup hücre adezyon molekül ailesi vardır. Bunlar invazyon ve metastaz gelişiminde rol oynarlar:

A. Selektinler: Transmural proteinlerdir. Başlıca 3 tipi vardır:

1. E (endotelyal) selektin,
2. P (platelet) selektin,
3. L (lökosit) selektin

B. Immunglobulin Benzeri Süperaile: Membran proteinleridir.

ICAM-1 (İntersellüler Adezyon Molekülü – 1) ve

VCAM-1 (Vasküler Hücre Adezyon Molekülü) bilinen iki üyesidir

C. Integrinler: Transmembran proteinleridir, alfa ve beta subüniteleri vardır.

D. Kaderinler: Kalsiyum bağımlı transmembran proteinleridir.

Bunlara ilaveten sialomusin ailesi ve CD44 molekülü de, adezyonda rol oynayan moleküllerdir. Bu moleküller genellikle yangıda aktive olurlar, ancak tümör progresyonunda da rol oynadıkları düşünülmektedir. Özellikle E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1'in tümör hücrelerinin vasküler endotele adezyonunda ve ekstrasvaze olup metastaz geliştirmelerinde rol oynadığı gösterilmiştir (14).

Anjiogenezis genleri

Tümörün büyümesi ve ilerlemesi için yeni kan damarlarının oluşması gerekir. Stromadaki tümör hücreleri Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Fibroblast Growth Factor (FGF) ve Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) gibi diğer anjiogenik faktörlerin artmasına katkıda bulunur (15,16).

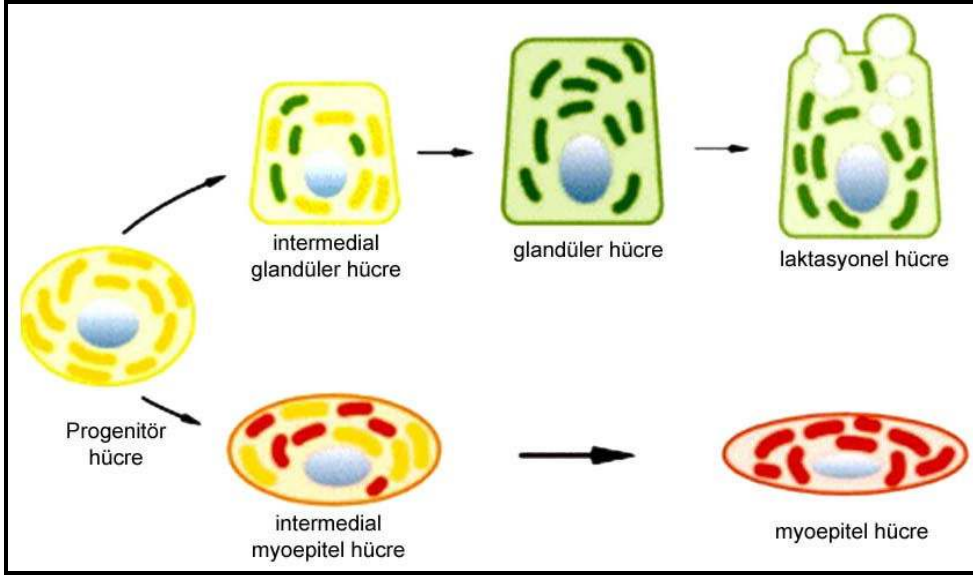
Meme kanserinde hücrelerin preneoplastik dönemden, hematojen ve lenfatik invazyon yapabilme özelliğine sahip invaziv karsinomlar haline gelebilmesi için hücreSEL büyüme (mitojenite), migrasyon (motojenite) ve differansiasyonu kapsayan birçok basamaktan geçmesi gerekmektedir. Bu basamakları etkileyen faktörler meme kanserlerinin etyolojisinde yer almaktadır. Meme kanseri gelişimi açısından birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Fakat bunların büyük kısmı (yaş, cinsiyet, etnik köken ve aile öyküsü), henüz aydınlatılamamıştır. Bir kısmını (ilk gebelik yaşı, menapoz yaşı) ise aydınlatmak çok zordur (6).

2.1.2.1. Yeni progenitör hücre modeli (17,18,19)

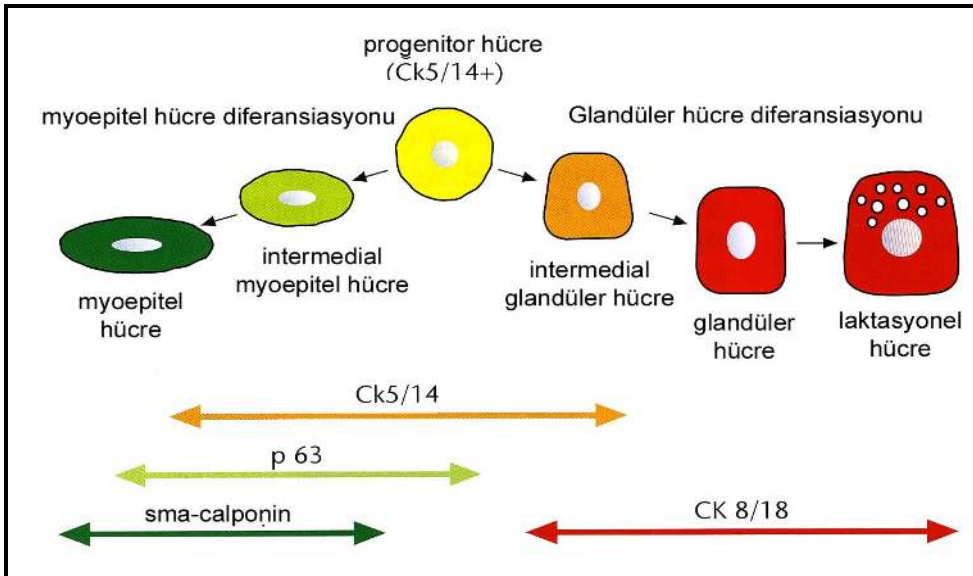
Deneysel çalışmalar uzun zamandır meme epiteli içinde kendini ve memeyi yenileyen /tamir eden adult stem hücre varlığını düşündürmektedir. Ancak 10 yılı aşan süredir öne sürülen bu hücreleri gösteren spesifik bir belirleyici ortaya konamamıştır. Son zamanlarda yüksek molekül ağırlıklı keratinler (CK5/14) ve hücre dizisine spesifik markerlar kullanılarak (CK8/18 ve SMA) ortak progenitör hücre varlığı hakkında daha çok kanıt elde edilebilmiştir.

Meme dokusu meme başından terminal ünitelere kadar 2 temel tip hücreden oluşur; dışta-bazalde kontraktıl özellikli, myoepitel hücreler ve içte sekretuar özellikli luminal hücrelerdir. Yeni progenitör hücre modeline göre insan memesindeki progenitör hücreler; myoepitelyal hücre ve glandüler hücre diferansiasyonu olmak üzere iki yönde diferansiasyon göstermektedir. Bu diferansiasyon sırasında ara formlarda mevcuttur (19). Memede stem hücre konsepti giderek kabul görmekte ve bu

konsepte göre fonksiyonel meme gland yapısı tek bir stem hücreden kurulabilmektedir. Karsinogenezdeki stem hücre modeline göre; stem hücrenin kendini yenileme ve diferansiyasyonunda oluşan aberasyon malign formasyonda anahtar rol oynamaktadır.



Şekil 2.1. Hücre diferansiyasyon basamağı (Boecker W. Prenoplasia of the breast, Munich, Elsevier GmbH pres 2006; 1: 2-9).



Şekil 2.2. Hücre diferansiyasyon immünohistokimyasal basamağı (Boecker W. Prenoplasia of the breast, Munich, Elsevier GmbH pres 2006, 1: 2-9)

2.1.3. Risk faktörleri

A. Etnik köken

Meme kanseri tipi ve insidansı etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Amerika'da yaşayan beyaz kadınlarda meme kanseri 100.000'de 132 olarak bildirilmiştir. Afrikan-Amerikan kadınlarda bu oran 100.000'de 118'dir. Ölüm oranı beyaz kadınların yaklaşık iki katıdır. Amerika'da yaşayan hispanik kadınlarda meme kanseri insidansı 100.000'de 89 iken, ölüm oranı ise beyaz kadınlara göre daha düşüktür. Asya ve Pasifik Adası kadınlarında ise oran 100.000'de 89'dur. Her2-neu pozitif kanser insidansı bu kadınlarda daha yüksektir (%25-35) ve en düşük ölüm oranlarına sahiptirler. Nativ Amerikan kadınlar en düşük meme kanseri insidansına sahiptir (100.000'de 79) ve ölüm oranı beyaz kadınlara göre daha düşüktür (6).

B. Yaş

Meme kanseri riski yaşla birlikte artmaktadır. Puberteden önce meme kanseri hemen hemen hiç görülmemektedir. 35 yaşın altında görülme oranı %1-3 iken, bu yaştan itibaren gittikçe artmaya başlar. 45-55 yaşları arasında görülme oranı sabit kalırken 55 yaşından sonra süratle görülme sıklığı artar. En sık 50- 60 yaşları arasında görülür.

Yaşla birlikte insidans artışı genelde ER pozitif kanserlerdedir. Yaşam boyu meme kanseri riski 30 yaşında %12,5; 50 yaşında %11,1; 70 yaşında %6,6 olarak bildirilmektedir (6).

C. Aile öyküsü

Etyolojik yolak rahimde başlar ve hayat boyunca değişik zamanlarda karşılaşılan risklerle devam eder. Diğer neoplazilere göre meme kanserinde ailesel yatkınlık daha fazladır (5).

Birinci derecede akrabalarında meme kanseri olan kadınlarda normal popülasyona göre meme kanseri gelişme riski 2-3 kat artmaktadır. Özellikle aile bireyi genç yaşta meme kanseri tanısı almış veya bilateral her iki memesinde kanser gelişmiş ise diğer aile fertlerinde risk daha da artmaktadır (20).

D. Menstrüel ve reproduktif öykü

Meme kanseri riski özellikle erken menarş, nulliparite, geç yaşta ve az çocuk sahibi olmuşlarda, infertilite ve geç yaşta menapoza giren kadınlarda östrojen maruziyetinin artmasına bağlı olarak artmaktadır.

Meme karsinomu görülme sıklığı 35 yaş öncesinde ooferektomi olmuş kişilerde 1/3 oranında azalmaktadır.

Premenapozal ve postmenapozal kadınlarda yapılan bazı çalışmalarda uzun süreli emzirmenin meme kanseri riskini premenapozal dönemde azalttığı gösterilmiştir. Fakat postmenapozal dönemde kadınlarda herhangi etkisi izlenmemiştir (20).

E. Eksojen hormonlar

Hormon replasman tedavisi alan menopozal kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarda hormon replasman tedavisi almayanlara göre meme kanseri gelişme riskinde 2,5 kat artış saptanmıştır. Zeminde memenin fibrokistik hastalığı varsa bu artış 2-9 kat arasında değişmektedir.

Uzun süreli kullanımda risk daha da artmaktadır. Bazı çalışmalarda kombine kullanılan preparatlarda tek başına östrojen bulunan preparatlara göre kanser görülme riskinin daha da arttığı gösterilmiştir (20).

F. Kontraseptif ajanlar

Birçok epidemiyolojik çalışmada kontraseptif ajanlar ile meme kanseri artışı arasında belirgin ilişki bulunamamıştır.

Kombine kontraseptif ajan kullanan bireyler arasında meme kanseri gelişme riskinde rölatif bir artış izlenmiştir. Bu artış kullanım süresi, doz veya hormon tipine bağımlı değildir. Saf progesteron içeren kontraseptifler ile rölatif riskin 1-1.3 oranında arttığı saptanmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmemektedir (21).

G. Beslenme

Yüksek oranda sebze ve meyve tüketimi hafif derecede azalmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Artmış vücut ağırlığı ve yüksek kalorili diyet ile postmenapozal kadınlarda meme karsinomu riski artmaktadır.

Puberte ve adölesan dönemde yüksek kalorili beslenme meme bezlerinin çoğalmasında ve prekanseröz lezyonların gelişiminde rol oynamaktadır. Hayvan modellerinde de bu gösterilmiştir. İsviçre Kanseri Birliği'nin anoreksia nervosa 40 yaş altı kadınlarda yaptığı bir çalışmada, bu kadınların meme kanseri açısından düşük risk taşıdığı görülmüştür. Et ve et ürünlerine dayalı beslenme özellikle kırmızı etin fazla tüketilmesi artmış risk ile koreledir (22).

H. Alkol

Alkol kullanımı ile meme kanseri riski açısından iki farklı görüş vardır. İlk görüş ve çalışma sonuçlarına göre alkolde bulunan etanol ve asetaldehid metabolizması sonucu oluşan oksijen radikallerinin DNA hasarına yol açtığı ve sonuç olarak meme ve diğer sistem tümörlerinin gelişiminde mutajen ve karsinojen rol oynadığı yönündedir.

Diğer görüş ise, alkol alan kadınlarda beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak beden kitle indeksinin düşük olma eğiliminde olduğu ve bunun da meme kanseri açısından koruyucu olduğu yönündedir. Alkole ek olarak hormon kullanımı, diğer risk faktörlerinin varlığı ve genetik yatkınlık, riski daha da arttırmaktadır (23,24).

I. Sigara

Meme kanseri genelde hormon bağımlı gelişim gösterir. Sigara içen bayanlarda sigaranın antiöstrojenik etkisi izlenmektedir (25). Ancak aktif sigara içenlerle meme kanseri gelişimi arasında ilişki saptanamamış (5).

J. Vücut ağırlığı

Vücut ağırlığı fazla olan kadınlarda irregüler menstrüel sikluslar ve anovulatuvar infertilite görülür (26). Beden kitle indeksinin dolayısıyla vücut yağ oranının artışı östrojen, insülin, leptin ve pro-inflamatuar sitokinlerin artışına, seks hormonu bağlayıcı globulin üretiminde ise azalmaya neden olur. Bu nedenle meme kanseri rekürrensi ve progresyonunda artışa neden olur (27).

K. Fiziksel aktivite

Menarştan başlayarak yetişkin döneme kadar devam eden fiziksel aktivite meme kanserinden koruyucudur. Fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini azalttığı saptanmıştır (5).

L. Endojen normonlar

Meme kanseri gelişiminde östrojen, progesteron ve androjen gibi seks steroidlerinin büyük önemi vardır. Postmenapozal kadınlarda plazma testesteron ve androstenedion seviyelerinin yüksek, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerinin düşük olması ve artmış östron, östrodiol ve SHBG'ne bağlı olmayan biyolojik olarak aktif östradiol düzeyleri bulunması nedeniyle meme kanseri gelişme riski daha yüksektir.

Yüksek vücut ağırlığı ve fiziksel aktivite yokluğu insülin direncinin gelişmesine yol açar. Artmış insülin seviyeleri ovaryan ve/veya adrenal seks steroidlerinin özellikle androjenlerin düzeylerini arttırır. SHBG'in karaciğerdeki sentezini azaltır. Artmış plazma androjen seviyeleri özellikle postmenapozal kadınlarda yağ dokuda östrojen oluşumunu arttırır. Böylece kanda ve dokularda östron ve östradiol oranını arttırır.

M. İonize radyasyon

Meme gelişimi esnasında, yani pubertede maruz kalınan ionize radyasyona bağlı olarak meme kanseri riski artmaktadır (20).

N. Önceden geçirilmiş meme cerrahi girişimi

Bazı çalışmalarda daha önce mammoplasti geçiren olgularda daha çok in situ aşamasında meme kanserleri bildirilmiştir. Fakat çoğu çalışmada bağlantılı risk olmadığı vurgulanmıştır (20).

O. Önceden var olan benign meme lezyonları

Benign meme hastalıkları özellikle de fibrokistik değişikliğin meme kanseri risk faktörleri arasında sayılması halen tartışmalıdır. Ancak çalışmalar göstermiştir ki fibrokistik değişikliği bulunan kadınların %70'inde meme kanseri ile ilişki bulunmamaktadır. Kadınların %30'unda özellikle fibrokistik değişiklik ile birlikte atipik hiperplazi bulunan olgularda ve aile öyküsü olanlarda meme kanseri riski artmaktadır.

Fibroadenomlar üzerinde malign transformasyon %0,1 oranında izlenmektedir. Genellikle epitelyal komponentte sınırlı ve in situ karsinom niteliğindedir.

Atipik duktal veya lobular hiperplazili olgularda yapılan retrospektif çalışmalarda normal popülasyona göre 4-5 kat daha fazla invaziv meme karsinomu gelişme riski vardır. Orta veya florid tipte hiperplazilerde risk 1.5-2 kat artarken, atipik duktal veya lobuler hiperplazilerde risk 5 kata kadar çıkmaktadır (20).

2.1.4. Genetik predispozisyon

BRCA-1 kromozom 17q, BRCA-2 ise kromozom 13q-12'de yer almaktadır. BRCA-1 ve BRCA-2'deki mutasyonlar ve BRCA proteinlerinin inaktivasyonu tümör baskılayıcı proteinlerin ve diğer "genom koruyucu" rolü olan proteinlerin de inaktivasyonuna neden olarak hücreyi tümör oluşumuna götürürler.

Meme dokusunda alveoler ve duktal epitel hücrelerinde BRCA-1'in ekspresyonu gözlenir. Bu gen hamilelik ve emzirme dönemlerinde belirgin olarak aktif çalışırken, laktasyon sonrası ekspresyonu azalır. BRCA-1 mutasyonuna sahip kadınlarda puberteden sonra meme ve/veya over tümörlerinin gelişme riski %5-10 kat artar. BRCA-1 ve BRCA-2 genleri insan meme kanseri hücrelerinde östrojene duyarlıdır ve cevap olarak da her iki gene ait m-RNA seviyeleri artar.

BRCA-1 geninin bir allelindeki mutasyon erken dönem meme kanserlerinde yüksek risk oluşturur. BRCA-2 genindeki mutasyonlar ise erken dönem erkek meme kanserleri açısından yüksek bir risk taşır.

Ailesel mutasyonların, özellikle erken yaşta önemli morbidite ve mortaliteye sebep olanları, popülasyonlarda oldukça nadir gözlenir. Bu nedenle, kanserle ilişkili ailesel mutasyonların testi genel popülasyonda kullanılmaz. Soy ağacına göre artan genetik risk gösteren kadınlar genetik test yapılması için seçilir. Mutasyon taraması yapılacak hastaların seçimi için: teşhis yaşına, 1. ve 2. dereceden akrabalarda etkilenenlerin sayısına ve her aile üyesinin şimdiki veya ölüm yaşına dayalı tek tip kriterler kullanılır.

- a. Kırk yaşın altında meme kanseri,
- b. Elli yaşın altında, iki taraf tutulumlu meme kanseri,
- c. Erkek meme kanseri,
- d. Herhangi bir yaşta over kanseri teşhisi konmuş veya
- e. Üç ya da daha fazla sayıda 1. ve 2. Dereceden akrabaları etkilenmiş olan hastalar test için adaydır.

BRCA-1 ve BRCA-2 genleri ailesel meme karsinomu olgularının yaklaşık 2/3'ünden, tüm meme karsinomlarının da %5'inden sorumludur. BRCA-1'deki genetik mutasyonlar aynı zamanda over ve tuba kökenli malignitelere de yol açmaktadır. Bu genlerdeki mutasyonlar Askenazi Yahudilerinde %2 oranındadır. Bu geni taşıyanlarda 70 yaşında kanser gelişme riski yaklaşık %56'dır.

BRCA-1 geninde mutasyon taşıyanlarda gelişen meme karsinomlarında medüller karsinom bulguları (yüksek grade, mitotik olarak aktif, sinsisyal büyüme paterni, itici tarzda kenarlar, konfluen nekroz, negatif östrojen reseptör durumu) daha yüksek oranda izlenir.

Bu hastalarda ana sorun sık aralıklarda takip veya profilaktik mastektomi arasında seçim yapmaktır (6,20).

2.1.5. Lokalizasyon

Meme karsinomları meme epitelinden sıklıkla terminal duktal lobuler üniteden köken alır. Sol meme de sağ memeye göre yaklaşık 1-1,7 oranında daha fazla görülmektedir. %50'si üst dış kadranda, %15'i üst iç kadranda, %10'u alt dış kadranda, %5'i alt iç kadranda, %17'si de santral bölgede (areolanın 1 cm yakınında) yerleşim göstermektedir. %3 olguda ise diffüz (masif veya multifokal) yerleşim izlenmektedir (20).

2.1.6. Multisentrisite

Aynı zamanda iki ayrı kadranda tümör varlığı şeklinde tanımlanmıştır. Lobuler karsinomlarda duktal karsinoma göre daha sık görülür. Multisentrik tümörlerde unisentriklere göre yaşam süreleri daha azdır (20).

2.1.7. Bilateralite

Meme karsinomu tanısı almış hastalarda diğer memede kanser gelişme riski normal popülasyona göre 5 kat daha fazladır. Buna aile öyküsü varlığı eklenince risk daha da artmaktadır. Lobüler karsinomlarda risk %25-50'lere çıkmaktadır.

Adjuvan kemoterapi uygulaması metakron kontralateral meme karsinomu oluşumunu engellemektedir (20).

2.1.8. Klinik

Meme hastalarında en yaygın bulgular ağrı, ele gelen kitle, meme başı değişikliğidir. Ağrı menstrüel siklus ve menstrüel siklus dışı olabilir. Menstrüel siklus dışı ağrı genellikle lokalizedir. Ağrılı kitlelerin %95'i genellikle benignidir. Ele gelen lezyonlar ise, invaziv karsinomlar, fibroadenomlar ve kistlerdir. Bir lezyonun palpe edilebilmesi için en az 2 cm büyüklüğünde olmalıdır. Palpabl kitleleler genellikle premenopazal kadınlarda görülmekle birlikte yaş arttıkça palpabl kitlelerin malign olma ihtimali de artmaktadır (28).

2.1.9. Meme tümörlerinin sınıflandırılması (WHO 2012)

A. Epitelyal Tümörler

Mikroinvaziv Karsinom

1. *İnvaziv meme karsinomu*

İnvaziv karsinom (özellik göstermeyen tip)

1. Pleomorfik karsinom
2. Osteoklastik dev hücreler içeren karsinom
3. Koryokarsinomatöz özellikler içeren karsinom
4. Melanositik özellikler içeren karsinom

İVAZİV LOBÜLER KARSİNOM

1. Klasik lobüler karsinom
2. Solid lobüler karsinom
3. Alveolar lobüler karsinom
4. Pleomorfik lobüler karsinom
5. Tubulolobüler karsinom
6. Mikst lobüler karsinom

TÜBÜLER KARSİNOM

KRİBRİFORM KARSİNOM

MÜSİNÖZ KARSİNOM

MEDÜLLER ÖZELLİK TAŞIYAN KARSİNOM

1. Medüller karsinom
2. Atipik medüller karsinom
3. İnvaziv karsinom medüller özellikte

APOKRİN DİFERANSİYASYONLU KARSİNOM

TAŞLI YÜZÜK HÜCRE DİFERANSİYASYONLU KARSİNOM

İNVAZİV MİKROPAPİLLER KARSİNOM

METAPLASTİK KARSİNOM

1. Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom
2. Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom
3. Yassı epitel hücreli karsinom
4. İğsi hücreli karsinom
5. Mezenkimal diferansiyasyonlu metaplastik karsinom
 - a. Kondroid diferansiye
 - b. Osseöz diferansiye
 - c. Mezenkimal diferansiye
6. Mikst metaplastik karsinom
7. Myoepitelyal karsinom

NADİR TİPLER

NÖROENDOKRİN ÖZELLİK TAŞIYAN KARSİNOMLAR

1. Nöroendokrin tümör, iyi diferansiye
2. Nöroendokrin karsinom, kötü diferansiye (küçük hücreli karsinom)
3. Nöroendokrin diferansiyasyonlu karsinom

SEKRETUAR KARSİNOM

İNVAZİV PAPİLLER KARSİNOM

ASİNİK HÜCRELİ KARSİNOM

MUKOEPİDERMOİD KARSİNOM

POLİMORFOZ KARSİNOM

ONKOSİTİK KARSİNOM

YAĞDAN ZENGİN KARSİNOM

GLİKOJENDEN ZENGİN BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM

SEBASEÖZ KARSİNOM

TÜKRÜK BEZİ TİPİ KARSİNOM

1. Silendiroma
2. Berrak hücreli hidroadenom

2. Epitelyal-myoepitelyal tümörler

1. Pleomorfik adenom
2. Adenomyoepitelyoma
 - Adenomyoepitelyoma karsinomlu
3. Adenoid kistik karsinom

3. Prekürsör lezyonlar

1. Duktal karsinoma in situ
2. Lobüler neoplazi
 - a. Lobüler karsinoma in situ
 - Klasik lobüler karsinoma in situ
 - Pleomorfik lobüler karsinoma in situ
 - b. Atipik lobüler hiperplazi

4. İntraduktal proliferatif hastalıklar

1. Olağan duktal hiperpazi
2. Kolumnar hücre lezyonları flat epitelyal atipiyide kapsar
3. Atipik duktal hiperplazi

5. Papiller lezyonlar

1. İntraduktal papillom;
 - a. Atipik hiperplazili intraduktal papillom
 - b. Duktal karsinoma insitu içeren intraduktal papillom
 - c. Lobüler karsinoma insitu içeren intraduktal papillom
2. İntraduktal papiller karsinom
3. Enkapsüle papiller karsinom; invazyonlu enkapsüle papiller karsinom
4. Solid papiller karsinom
 - a. İnsitu
 - b. İnvaziv

6. Benign epitel proliferasyonları

Sklerozan adenozis

Apokrin adenozis

Mikroglandüler adenozis

Radyal skar / kompleks sklerozan lezyon

Adenomlar

1. Tübüler adenom
2. Laktasyon adenom
3. Apokrin adenom
4. Duktal adenoma

B. Mezenkimal Tümörler

1. Nodüler fasitis
2. Miyofibroblastom
3. Desmoid tip fibromatozis
4. İnflamatuvar miyofibroblastik tümör
5. Benign vasküler lezyonlar; hemanjiom, anjiomatozis, atipik vasküler lezyon
6. Psödoanjiomatöz stromal hiperplazi
7. Granüler hücreli tümör
8. Benign periferel sinir kılıfı tümörleri; nörofibrom, schwannom
9. Lipom
 - Anjiolipom
10. Liposarkom
11. Anjiyosarkom
12. Rabdomyosarkom
13. Osteosarkom
14. Leiomyom
15. Leiomyosarkom

C. Fibroepitelyal Tümörler

1. Fibroadenom
2. Filloides tümör
 - a) Benign
 - b) Borderline
 - c) Malign
 - d) Periduktal stromal sarkom, düşük dereceli
3. Hamartom

D. Meme Başı Tümörleri

1. Meme başı adenomu
2. Siringomatöz tümör
3. Meme başının Paget hastalığı

E. Malign Lenfoma

1. Diffüz büyük B hücreli lenfoma
2. Burkitt lenfoma
3. T hücreli lenfoma; anaplastik büyük hücreli, ALK negatif
4. MALT
5. Folliküler lenfoma

F. Metastatik Tümörler

G. Erkek Meme Tümörleri

1. Jinekomasti
2. Karsinom
 - a. İnvaziv karsinom
 - b. İn situ karsinom

H. Klinik Paternler

1. İnflamatuar karsinom
2. Bilateral meme karsinomu

2.1.10. Evreleme

Meme kanserlerinin TNM Sınıflaması (Evrelemesi)

Primer Tümör (pT)

pTx: Primer tümör değerlendirilemiyor

pT0: Primer tümör kanıtı mevcut değil

pTis: Karsinoma in situ

pTis(DKİS): Duktal karsinoma in situ

pTis(LKİS): Lobüler karsinoma in situ

pTis (Paget): Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı

pT1: En büyük çapı 2 cm veya daha küçük olan tümör

- pT1mic:** En büyük çapı 0,1 cm veya daha küçük olan mikroinvazyon
- pT1a:** En büyük çapı 0,1 cm'den büyük ancak 0,5 cm'den küçük tümör
- pT1b:** En büyük çapı 0,5 cm'den büyük ancak 1 cm'den küçük tümör
- pT1c:** En büyük çapı 1 cm'den büyük ancak 2 cm'den küçük tümör
- pT2:** En büyük çapı 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük tümör
- pT3:** En büyük çapı 5 cm veya 5 cm'den büyük tümör
- pT4:** Herhangi bir boyutta göğüs duvarı (a) veya sadece cilde (b) doğrudan olarak yayılmış, aşağıda özellikleri belirtilen tümör
- pT4a:** Göğüs duvarına yayılım
- pT4b:** Ödem (peau d'orange dahil) veya meme cildinin ülserasyonu, veya aynı memeye sınırlı satelit cilt nodülleri
- pT4c:** T4a ve T4b'nin özelliklerini birlikte taşıyan tümör
- pT4d:** Memenin inflamatuvar karsinomu

Bölgesel Lenf Düğümlerinin Patolojik Olarak Sınıflaması

- pN:** Bölgesel lenf düğümleri
- pNx:** Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
- pN0:** Histolojik olarak bölgesel lenf düğümü metastazı mevcut değil
- pN1mi:** Mikrometastaz (0,2 mm'den büyük ancak 2 mm'den küçük metastaz)
- pN1:** Aynı taraf 1-3 aksiller lenf düğümünde metastaz ve/veya klinik olarak görülmeyen sentinel lenf düğümü disseksiyonu ile saptanmış internal mammaryan lenf düğümlerinde mikroskopik hastalık
- pN1a:** 1-3 aksiller lenf düğümünde metastaz (en az bir metastazın boyutu 2 mm'den büyük)
- pN1b:** Klinik olarak görülmeyen ancak sentinel lenf düğümü disseksiyonu ile saptanmış internal lenf düğümlerinde mikroskopik metastaz
- pN1c:** 1-3 aksiller lenf düğümünde metastaz ve klinik olarak görülmeyen ancak sentinel lenf düğümü disseksiyonu ile saptanmış internal lenf düğümlerinde mikroskopik hastalık
- pN2:** Aynı taraf 4-9 aksiller lenf düğümünde metastaz ve/veya aksiller lenf düğümünde metastaz yokluğunda klinik olarak görülür internal mammaryan lenf düğümlerinde metastaz/metastazlar
- pN2a:** 4-9 aksiller lenf düğümünde metastaz (en az 1 metastaz 2 mm'den daha büyük)

pN2b: Aksiller lenf düğümünde metastaz yokluğunda klinik olarak görülür internal mammaryan lenf düğümlerinde metastaz

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf düğümünde veya infraklavikuler lenf düğümlerinde veya 1 ya da daha fazla aksiller lenf düğümü pozitifliğinde klinik olarak görülür ipsilateral internal mammaryan lenf düğümlerinde veya internal lenf düğümlerinde klinik olarak negatif mikroskopik hastalıkla 3'den fazla aksiller lenf düğümünde veya ipsilateral supraklavikuler lenf düğümlerinde metastaz

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf düğümünde (en az 1 tanesi 2 mm'den daha büyük) veya infraklavikuler lenf düğümlerinde metastaz

pN3b: 1 ya da daha fazla aksiller lenf düğümü pozitifliğinde klinik olarak görülür ipsilateral internal mammaryan lenf düğümlerinde veya internal lenf düğümlerinde klinik olarak negatif mikroskopik hastalıkla 3'ten fazla aksiller lenf düğümünde metastaz

pN3c: ipsilateral supraklavikuler lenf düğümü/düğümlerinde metastaz

Uzak metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz mevcut değil **M1:** Uzak metastaz mevcut

Tablo 2.1. Meme Kanseri Evreleme Sistemi.

EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE I	T1	N0	M0
EVRE IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
EVRE IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EVRE IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
EVRE IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
EVRE IIIC	Herhangi T	N3	M0
EVRE IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.1.11. Prognostik parametreler

Prognostik parametreler hastalığın rekürrensi ve sağkalımla ilişkili faktörlerdir. İki ana gruba ayrılırlar. Hastaya bağlı faktörler, yaş, menapoz durumu, performans durumu ve komorbiditelerdir. Tümör ilişkili faktörler ise lenf düğümü durumu, tümör boyutu, evre, histopatolojik tip, lenfo-vasküler invazyondur.

Neo-adjuvan tedavi sonrası tedaviye cevap ve rezidüel tümörün boyutu en önemli prognostik faktörlerdendir. Tedavi öncesi ve sonrası tümör evrelemesinin birlikte kullanılması en önemli prognostik faktörlerdir (6).

A) Hastaya ait faktörler

1- Hasta yaşı

50 yaş üzeri ve 35 yaş altı hastaların kötü prognoza sahip olduğu bulunmuştur (29). Bu hastalardaki tümör, yaşlı hastalara göre daha yüksek dereceli, daha az sıklıkta ER/PR pozitif ve lenfovasküler invazyona sahip olma eğilimindedir (30).

2- Etnik köken

Siyah ırkta meme kanseri tanısından sonra sağkalım beyaz ırktan daha kötüdür (30).

B) Tümöre ait faktörler

1- Lenf düğümü metastazı

Meme kanserli hastalarda aksiler lenf düğümü tutulumu bilinen en güçlü prognostik faktördür. Tutulan aksiler lenf düğümü ile uzak metastaz arasında direkt ilişki vardır (30). Hastalısız yaşam süresi, rekürrens, rekürrens hızı ve tedaviye yanıtı pozitif aksiller lenf düğümü sayısı ile orantılıdır(9)

N0: Lenf düğümü negatif, 5 yıllık sağkalım %82,8

N1: 1-3 lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %73

N2: 4-9 lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %45,7

N3: 10 ve fazla lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %28,4

Prognoz metastazın boyutuna bağlıdır. 2 mm'den büyük olanlar makrometastaz olarak tanımlanır ve prognoza etkilidir. İzole tümör hücreleri (< 0,2 mm/< 200 hücre), mikrometastaz (izole tümör hücreleri ile makrometastaz arasında) negatif lenf düğümleri ile karşılaştırıldığında prognoza etkisi azdır.

2) Tümör boyutu

Bağımsız prognostik faktördür. Klinik radyolojik makroskopik ve mikroskopi birlikte değerlendirilerek tümör boyutu verilmelidir. Rekürrens riski boyut arttıkça artar (6). Aksiller lenf düğümü metastazı olmayan hastalık alt grubunda en güçlü ve en tutarlı prognostik parametredir. Tümör çapı ile sağ kalım arasında ters ilişki vardır. Tümör boyutu arttıkça aksiller düğümü tutulumundan bağımsız nüks riski artar (30).

3) Uzak metastaz derecesi

Uzak metastaz ise klinik ve radyolojik olarak saptanır. M1 metastazlar klinik olarak saptanır ve patolojik olarak 0,2 cm'den büyük olduğu gösterilmelidir. M0(i+) mikroskopik olarak saptanır ve 0,2 cm'den küçüktür (6).

4) Tümör evresi

Histolojik derece önemli prognostik değişkenlerden biridir. En önemli sorun subjektif bir parametre olmasıdır. Derecelendirme AJCC evreleme sistemi tarafından Bloom-Scarff- Richardson'un Elston-Ellis modifikasyonu önerilir (30). İnvaziv duktal karsinom ve diğer tüm invaziv tümörler, tubül/gland formasyonu, nükleer pleomorfizm, mitotik sayıya göre derecelendirilir (9). 1-9 arası skorlama yapılır. Skor 3-5 ise iyi, 6-7 ise orta, 8-9 ise kötü şeklinde adlandırılır. Derece arttıkça prognoz kötüleşir (30).

4) Lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler boşluk tutulumu lenf düğümü metastazı ile büyük ölçüde ilişkili olup, lenf düğümü pozitif veya negatif hastalarda bağımsız kötü prognostik faktördür (30). Rekürrensle ilişkilidir. Evre 1 hastalarda lenfovasküler invazyonu olanlarda rekürrens %22'den %38'e arttığı izlenmiştir (6).

5) Histolojik tip

Histolojik tipe bağlı iyi prognoza sahip meme tümörleri, iyi- orta derecede diferansiye, ER/PR pozitif, HER-2 negatif olanlardır. Bazı meme kanseri tipleri (tübüler, tübülobülobüler, papiller, kribriform, müsinöz, adenoid kistik) iyi prognoza sahiptir(6). İnflamatuvar, taşlı yüzük hücreli karsinom, invaziv mikropapiller karsinom kötü prognoza sahiptir (30).

6) Hormon reseptörleri

ER/PR hem prognostik, hem prediktif önem taşır. ER/PR negatif tümörler hormonal tedaviden fayda görmezler, ER/PR pozitif hastalar aynı evreli ER/PR negatif hastalarla karşılaştırıldığında 5 yıllık hastalıksız sağ kalım artmıştır. Ancak bu fark 10 yılda daha az belirgindir (30). Östrojen pozitif hastalarda tedaviye yanıt oranı %70 iken, reseptör negatif hastalarda bu oran %5'dir. Her iki reseptörü pozitif olan hastalarda tedaviye yanıt çok daha iyidir (29). ER pozitif, PR negatif meme tümörleri ise genelde grade 2-3, yüksek proliferatif indeksi olan ve rekürrens oranı yüksek olan tümörlerdir (6).

7) HER-2

Yüksek seviyede meme kanserinde ekspresyonu prognostik ve prediktif öneme sahiptir. 17 kromozomda bulunan HER-2 geninin amplifikasyonu sonucu normalden fazla eksprese edilen HER-2 proteini kötü prognostik göstergedir. Meme kanserlerinin yaklaşık %18-20'sinde HER-2 amplifiye edilir. HER-2 overekspresyonu, ER negatifliği, yüksek tümör derecesi, yüksek tümör proliferasyonu ve kötü prognozla ilişkilidir (30).

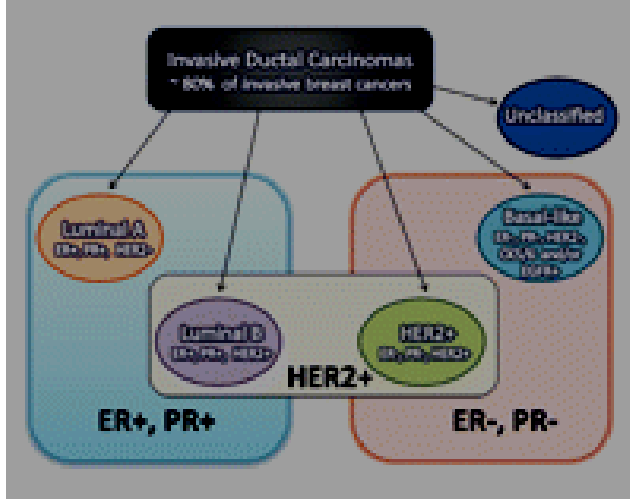
8) Moleküler faktörler

Farklı biyolojik özelliklere sahip tümörlerin farklı klinik sonuçları ve tedavi yanıtları olur. Sorlie, Perou ve ark. DNA mikroarray kullanarak meme kanserlerini alt tiplere sınıflamışlardır (26,31):

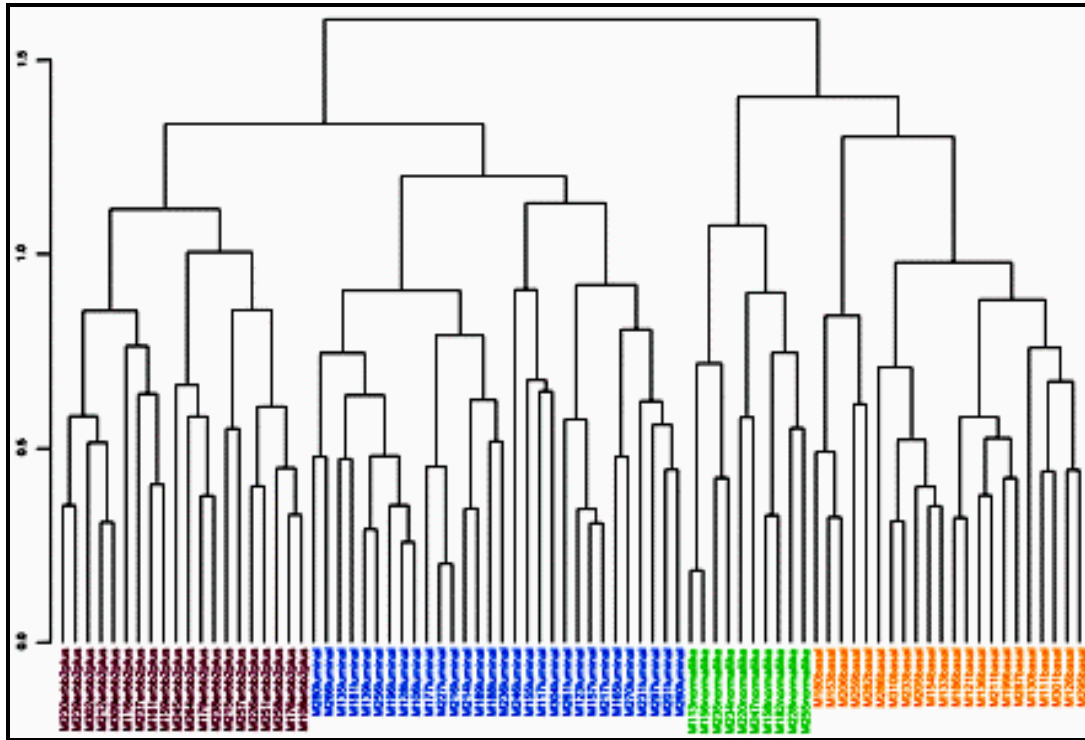
1. Luminal A (hormon reseptör pozitif ve HER-2 negatif),
2. Luminal B (hormon reseptör pozitif ve HER-2 pozitif),
3. HER-2 pozitif,
4. Basal-like/bazal/bazaloid (hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif, CK5/6 ve/veya EGFR-1 pozitifliği),
5. Null tip veya sınıflandırılmayanlar

Farklı moleküler alt tipteki tümörlerin tedaviye duyarlılıkları ve prognozları farklıdır. Luminal A endokrin cevabı iyi, en iyi prognoza sahip fakat kemoterapiye duyarlılığı az olan alt tiptir. Luminal B Luminal A'ya göre daha yüksek dereceli tümörler olup prognozu daha kötüdür. HER-2 alt gruptaki tümörler kötü prognoza sahiptir. Bazal benzeri tümörler en kötü prognoza sahip olmasına rağmen

kemoterapiye yanıtları iyidir. Bazal benzeri ve HER-2 alt tipindeki tümörler birden fazla ajanla yapılan neoadjuvant tedaviye daha yüksek oranda cevap verdikleri gösterilmiştir (30).



Şekil 2.3. Meme kansinomlarının moleküler sınıflaması (Hicks D. G, Lester S. C, Diagnostic Pathology Breast 2012, Amysys).



Şekil 2.4. Meme kansinomlarının intrinsek gen analizi. Perou ve arkadaşlarının 82 meme kansinomu olgusunda 689 intrinsek gen seti hazırlanarak yapılan GEP sonucunda oluşan 4 subgrup.

Her-2 pozitif (kahverengi), luminal (mavi), normal meme benzeri (yeşil), bazal benzeri (turuncu). (From Rouzier R, Perou CM, Symmans WF et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative Clin Cancer Res 2005;11: 5678-85.)

9) Gen ekspresyonu

Kemoterapi tipi hakkında uyarıcı etkisi vardır. Gen ekspresyonu kanser hakkında tedavi aşamasında bilgi verse de tümör boyutu ve lenf düğümü durumundan bağımsızdır (6).

10) Diğer faktörler

- a) Tümör proliferasyon belirteçleri: Ki-67, siklin D1, p27, p21 gibi belirteçler kullanılır. Proliferatif indeks hastalıklı sağkalım üzerinde etkilidir. Yüksek mitotik indekse sahip tümörlerin kemoterapiye yanıtı iyidir (6).
- b) Plazminojen aktivatör sistem
- c) Tümör anjiogenezi
- d) Dolaşan tümör hücreleri: yeni tanı almış meme kanserli olgularda periferik kanda %40'a kadar oranda dolaşan tümör hücreleri saptanabilir. Kanda dolaşan tümör hücreleri saptanması kötü prognostik belirteçtir (6).
- e) Tümör belirteçleri
- f) P53 gen analizi
- g) Adezyon ve invazyon belirteçleri (30)

2.1.12. Derece

Meme'nin histolojik semi-kantitatif dereceleme metodudur (Elston ve Elis'e göre) (32).

Tablo 2.2. Tümör derecelendirme yöntemi.

Özellik	Skor
Tübül ve gland formasyonu	
Tümörün büyük çoğunluğu (> %75)	1
Orta derecede (%10-75)	2
Az veya hiç (< %10)	3
Nükleer pleomorfizm	
Küçük, regüler uniform hücreler	1
Orta derecede boyut artışı ve değişkenlik	2
Belirgin değişkenlik	3
Mitotik sayı	
Kullanılan mikroskoba göre	Bkz: Tablo 2.3

- 1. derece 1 iyi diferansiye: 3-5 puan
- 2. derece 2 orta diferansiye: 6-7 puan
- 3. derece 3 az diferansiye: 8-9 puan

Tablo 2.3. Mikroskop alanına göre mitoz sayısı skorlaması.

Alan çapı (mm)	0.44	0,59	0,63
Alan yüzölçümü (mm²)	0.152	0,274	0,312
Mitotik sayım			
1 puan	0-5	0-9	0-11
2 puan	6-10	10-19	11-22
3 puan	>11	>20	>23

1. derece 1 iyi diferansiye: 3-5 puan
2. derece 2 orta diferansiye: 6-7 puan
3. derece 3 az diferansiye: 8-9 puan

Ancak yapılan bazı çalışmalar yukarıdaki histolojik derecelendirmenin yanında nükleer bir derecelendirme sisteminde yapılması gerektiğini ve nükleer derecelemenin histolojik dereceleme dışında prognostik bir faktör olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca duktal karsinom dışındaki meme karsinomlarında histolojik derece kullanılamaz. Daha çok nükleer dereceleme sistemi kullanılmaktadır.

2.1.13. Prediktif faktörler

Hastanın adjuvan tedavi rejimlerinden (hormonal terapi, kemoterapi, biyolojik ve hedefe yönelik terapi) fayda görme şansını yansıtır. Olgunun ER, PR ve Her2-neu ekspresyon durumu ise hem prediktif hem prognostik faktörlerdendir (20).

1. Östrojen (ER)

Normal meme dokusunun östrojen tarafından büyüme gelişme ve diferansiyasyonundan sorumlu transkripsiyon faktörüdür.

2. Progesteron (PR)

ER, PR ekspresyonunu regüle eder dolayısıyla PR pozitifliği ER yolağının intakt olduğunu gösterir (25).

3. Cerb-B2

İlk olarak sıçan nöro/glioblastom hücrelerinden elde edildiği için NEU olarak da adlandırılır. Meme kanserlerinin %15-20'sinde Cerb-B2 ekprese olur.

- 0 (negatif); boyanma yok / < %10 membranöz boyanan tümör hücreleri
1+(negatif); > %10 boyanan tümör hücreleri, fakat membranın bir kısmı
2+ (süpheli); > %10 < %30 membranöz boyanma (FISH ile)
3+(pozitif); > %30 membranöz boyanma (25)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya retrospektif olarak 2000-2010 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda patoloji verileri taranarak meme karsinomu tanısı konmuş 503 hasta alınmıştır. Hastaların klinik (yaş, menopoz durumu, takip süresi, radyolojik bulguları) ve histopatolojik (tümör tipi, boyutu, evresi, lenf düğümü durumu, Ki-67 labeling indeks, hormon reseptörleri, cerbB2 durumu, eşlik eden diğer tanı) özellikleri taranarak, 2007 Microsoft Office Excel programına işlendi. Elde edilen sonuçlar Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı danışmanlığında SPSS-18 programında kıkare, Spearman's rho, Kolmogorov-Smirnov NPar test, Mann Whitney testleri kullanılarak gerekli analizleri yapılmıştır. Anabilim Dalımızda tümör derecelendirmesinde AJCC evreleme sistemi tarafından Bloom-Scarff- Richardson'un Elston-Ellis modifikasyonu, evrelemede ise WHO 2012 kullanılmaktadır.

4. BULGULAR

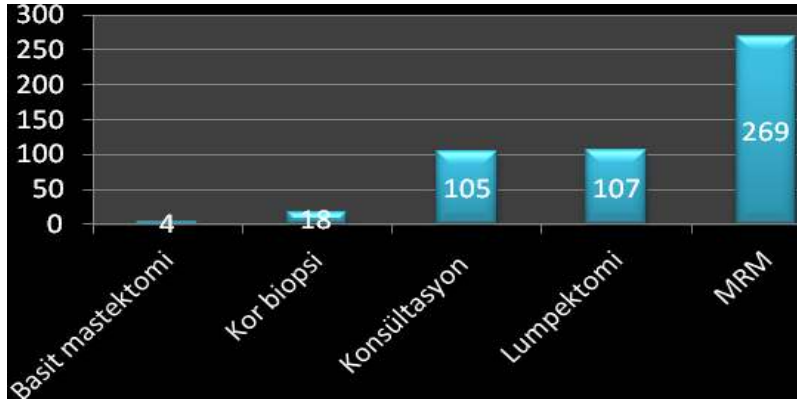
4.1. Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmaya 01 Ocak 2000-31 Aralık 2010 tarihleri arasında 10 yıllık sürede meme karsinomu tanısı alan 503 vaka dâhil edilmiştir. Vakaların hepsi kadın olmakla birlikte meme karsinomu tanısı alan en genç hasta 24 yaşında olup en yaşlı hasta 92 yaşındadır. Ortalama yaş 54,34 bulunmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Yaş dağılımı.

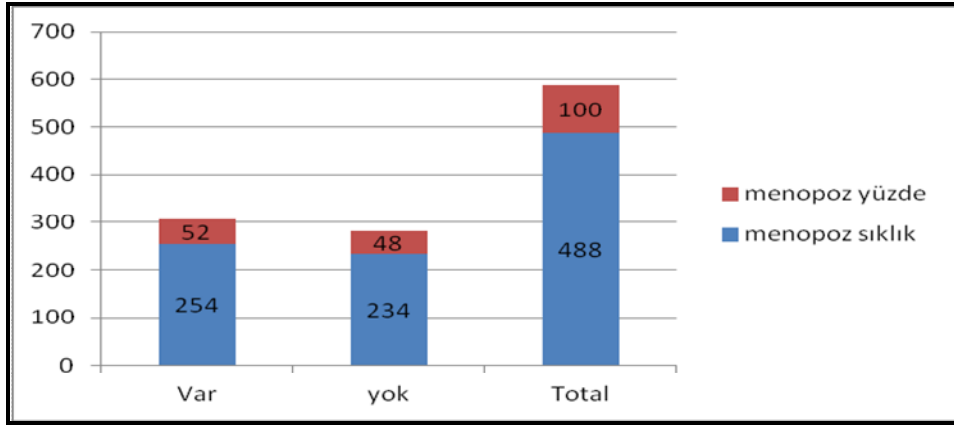
		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart deviyasyon
YAŞ	503	24	92	54.34	12.636
Toplam hasta	503				

Çalışmaya dahil edilen 503 olgunun 4'ü (%8) basit mastektomi, 18'i (%3,6) iğne biopsi (sadece kor biyopsisi olan), 105'i (%20,8) konsültasyon blokları, 107'si (%25,4) lumpektomi ve 269'u (%53,5) modifiye radikal mastektomi materyallerinden oluşmaktadır. Kor biopsi yapıp daha sonra mastektomi ya da lumpektomi yapılan olguların mastektomi ve lumpektomi raporları çalışmaya alınmış olup kor biopsi raporları çalışmaya dahil edilmemiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Ameliyat materyali türü dağılımı.

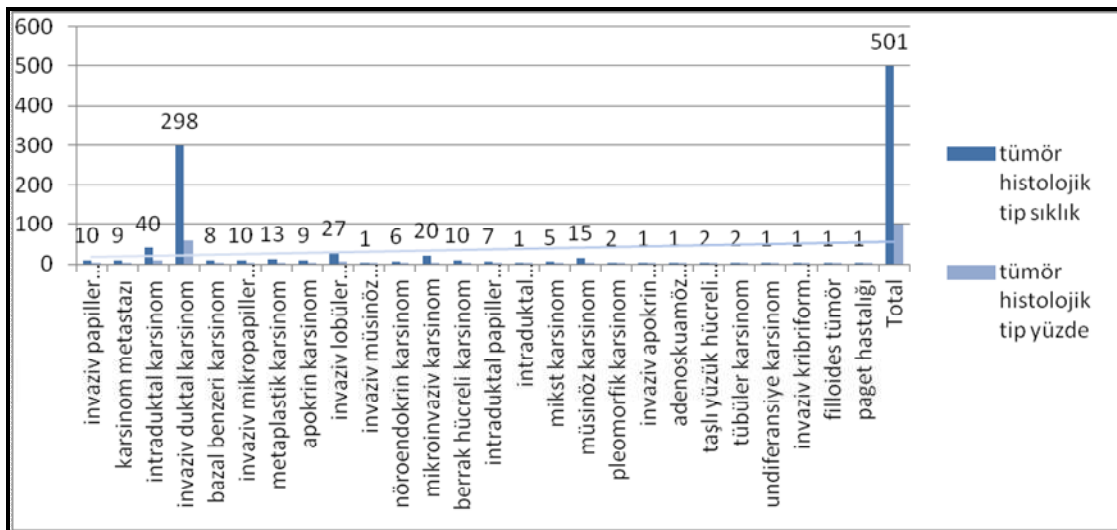
Çalışmadaki 503 hastanın 488'inin (%97) menapoz durumu hakkında veri bulunmaktadır. 254 (%50,5) hastanın tanı anında postmenapozal olduğu saptanmıştır. 234 (%46,5) hastanın tanı anında menapozda olmadığı saptanmıştır. 15 (%3) hastanın menapoz durumu ile ilgili olarak veri bulunamamıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hastalardaki menopoz durum dağılımı.

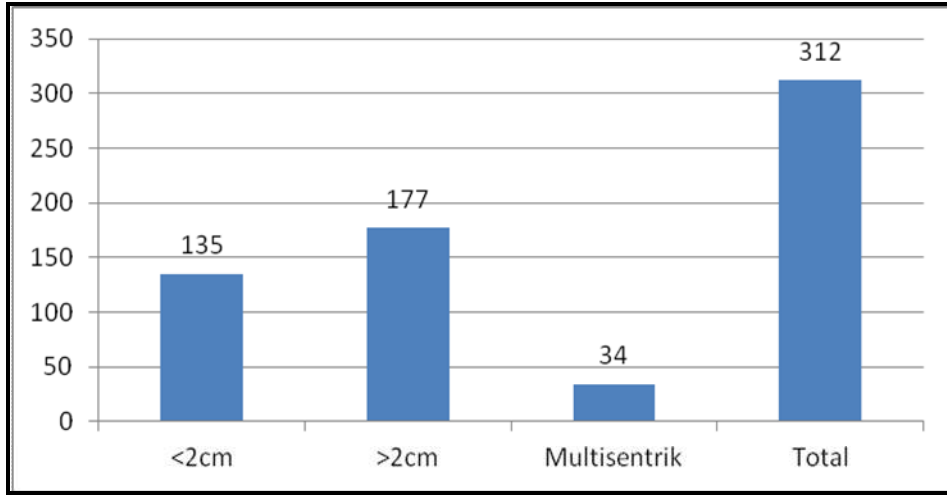
4.2. Histopatolojik Özellikler

Histopatolojik tanıları incelenen 503 olguda invaziv duktal karsinom yanı sıra ayrıca invaziv papiller karsinom, karsinom metastazı, intraduktal karsinom, invaziv duktal karsinom, bazal benzeri karsinom, invaziv mikropapiller karsinom, metaplastik karsinom, apokrin karsinom, invaziv lobüler karsinom, invaziv müsinöz karsinom, nöroendokrin karsinom, mikroinvaziv karsinom, berrak hücreli karsinom, intraduktal papiller karsinom, intraduktal mikropapiller karsinom, mikst karsinom, pleomorfik karsinom, adenoskuamöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, tübüler karsinom, andiferansiye karsinom, invaziv kribriform karsinom, filloides tümör, paget hastalığı tanımlanmıştır. Histopatolojik tanıları incelenen 503 hastada en sık saptanan histolojik tip 298 (%59,5) ile invaziv duktal karsinomdur (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Tümörlerin histolojik tiplerinin dağılımı.

503 meme karsinomlu hastanın 378'inde ek tanı verilmiştir. İnvaziv tümör tanısı alanlarda en sık eşlik eden lezyon 287 hastada (%57,1) ile intraduktal karsinomdur. 503 hastanın 34 (%6,8)'ünde tümör multisentrik yerleşimli saptanmış olup, 312 (%62) hastada tümör boyutu makroskopik ve mikroskopik saptanmıştır. En küçük tümör boyutu 0,2 cm, en büyük tümör boyutu 12,5 cm, ortalama tümör boyutu ise 2 cm olarak saptanmıştır. Tümör boyutu 135 vakada 2 cm'den küçük, 177 vakada 2 cm'den büyük olarak saptanmıştır. 157 olguda tümör boyutu ile ilgili veri yoktur (Şekil 4.5).



Şekil 4.4. Olguların tümör boyutuna göre dağılımı.

Çalışmamızda tümör boyutu ile evre karşılaştırılmıştır. Tümör boyutu 2 cm ve 2 cm üzeri olarak gruplanmıştır. Verilerine ulaşılan 278 olguda tümör boyutu ile evre karşılaştırıldığında 2 cm'den küçük tümörlerde 61 (%52,1) olguda ve 2 cm'den büyük tümörlerde ise 76 (%47,2) olguda en sık evre 2 saptanmıştır (Tablo 4.2). Ki kare testi yapıldığında 2 cm'den büyük tümörlerin 2 cm'den küçük tümörlere göre daha yüksek evrelerde olduğu saptanmıştır ($P=0,001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Tümör boyutuna göre evre dağılımı.

		Evre			Total
		1	2	3	
Tümör boyutu	< 2 cm	33	61	23	117
		28,2%	52,1%	19,7%	100,0%
	2 > = cm	27	76	58	161
		16,8%	47,2%	36,0%	100,0%
Total			137	81	278
		21,6%	49,3%	29,1%	100,

Tablo 4.3. Tümör boyutuna göre lenf düğümü metastazı dağılımı.

			Lenf Düğümü Metastazı		Total
			var	yok	
Tümör Boyutu	< 2 cm	sayı	49	65	114
		yüzde	43,0%	57,0%	100,0%
	2 > = cm	sayı	97	59	156
		yüzde	62,2%	37,8%	100,0%
Total		sayı	146	124	270
		yüzde	54,1%	45,9%	100,0

Tümör boyutu saptanan 270 olguda lenf düğümü metastazı hakkında veriye ulaşılmıştır. 2 cm'den küçük tümörlerde 49 (%43) olguda lenf düğümü metastazı izlenirken 2 cm'den büyük tümörlerde 97 (%62,2) olguda lenf düğümü metastazı saptanmıştır. Ki kare testi yapıldığında 2 cm'den büyük tümörlerin 2 cm'den küçük tümörlere göre daha fazla oranda lenf düğümü metastazı yaptığı saptanmıştır (P=0,001) (Tablo 4.3).

Çalışmamızda 2 cm'den küçük 124, 2 cm'den büyük 166 olguda tümörlerin ER şiddeti hakkında veriye ulaşılmıştır. Buna göre 2 cm'den küçük tümörlerde ortalama ER şiddeti +3, 2 cm'den büyük tümörlerde ortalama ER şiddeti +2 olarak saptanmıştır. Ki kare testi ile tümör boyutu ile ER şiddeti arasında kısmen anlamlı ilişki saptanmıştır (P=0,071).

Çalışmamızda 2 cm'den küçük 122, 2 cm'den büyük 162 olguda tümörlerin PR şiddeti hakkında veriye ulaşılmıştır. Buna göre 2 cm'den küçük tümörlerde ortalama PR şiddeti +3, 2 cm'den büyük tümörlerde ortalama PR şiddeti +2 olarak saptanmıştır.

Ki kare testi ile tümör boyutu ile ER şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (P=0,005).

Hormon reseptörleri ve tümör boyutu karşılaştırıldığında 2 cm'den küçük tümörlerin ER/PR ortalama boyanma şiddeti fazla olarak saptanmıştır.

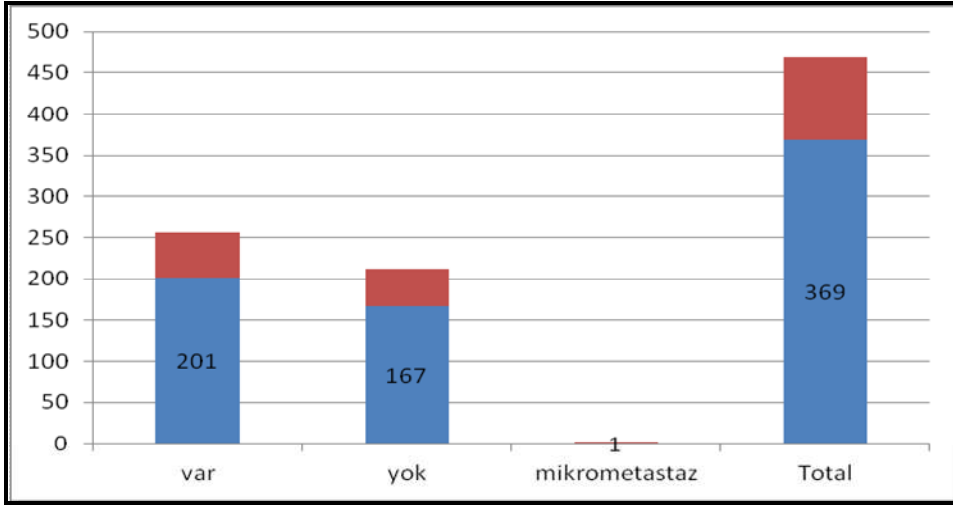
Tablo 4.4. Tümör boyutuna göre Cerb B2 boyanma dağılımı.

Tümör boyutu / Cerb B2							
			Cerb B2				Total
			0	1	2	3	
Tümör boyutu	< 2 cm	sayı	61	6	9	46	122
		yüzde	50,0%	4,9%	7,4%	37,7%	100,0%
	2 > = cm	sayı	88	5	10	63	166
		yüzde	53,0%	3,0%	6,0%	38,0%	100,0%
Total		sayı	149	11	19	109	288
		yüzde	51,7%	3,8%	6,6%	37,8%	100,0%

Çalışmamızda yer alan 288 olguda tümör boyutu ile Cerb B2 boyanma şiddeti karşılaştırılmıştır. Buna göre 2 cm'den küçük 61 (%50) olguda cerb b2 0 olarak izlenmiştir. 2 cm'den büyük 88 (%53) olguda cerb b2 0 olarak saptanmıştır. Ki kare testi ile tümör boyutu ile cerb b2 boyanma şiddeti karşılaştırıldığında anlamlı sonuç bulunmamıştır (P=0, 807).

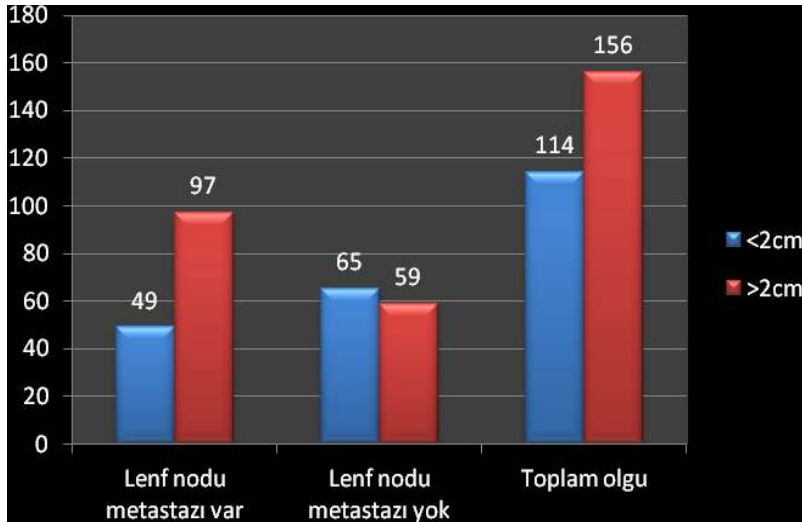
Çalışmamızda yer alan 178 olguda tümör boyutu ile Ki-67 LI karşılaştırma yapılmıştır. 2 cm'den küçük tümörlerde Ki-67 LI ortalama %10,2 cm'den büyük tümörlerde ortalama Ki-67 LI ortalama %20 olarak saptanmıştır. Tümör boyutu ile Ki-67 LI karşılaştırıldığında tümör boyutu arttıkça Ki-67 LI arttığı izlenmiştir (P=0,005).

Gönderilen materyallerden meme karsinom tanısı olan 503 hastanın 369'unda lenf düğümü metastazı açısından veri bulunmuştur. 369 hastanın 201 (%40)'ında lenf düğümü metastazı saptanırken 167 (%33,2) hastada lenf düğümü metastazı izlenmemiştir. Yalnızca 1 (%0,2) hastada mikrometastaz görülmüştür. Çalışmamızda konsültasyon blokları ve iğne biopsilerinin yanında lenf düğümlerine ait bilgi olmadığı için çalışmaya edilmemiştir (Şekil 4.5).



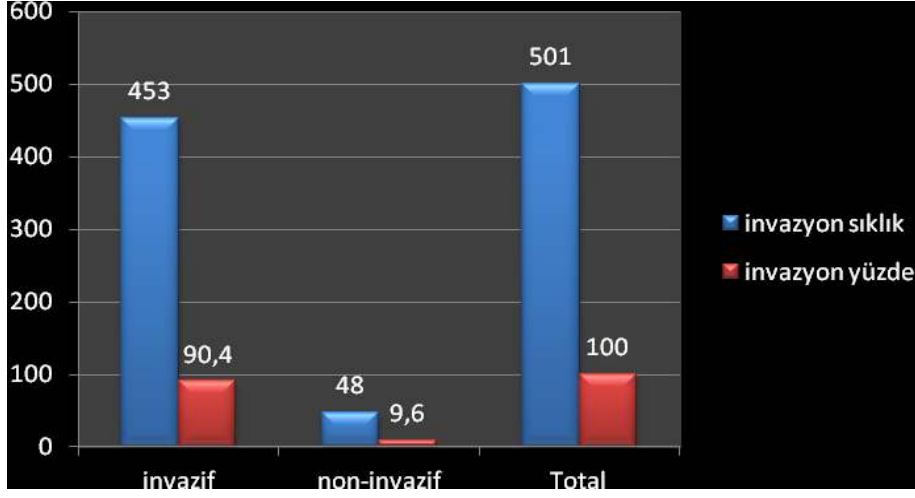
Şekil 4.5. Olguların lenf düğümü metastazına göre dağılımı.

Tümör boyutu 2 cm'den küçük olan ve lenf düğümü tutulumu hakkında verisi olan 115 olgunun 49'unda lenf düğümü metastazı varken 65 olguda lenf düğümü metastazı izlenmemiştir. Sadece 1 olguda mikrometastaz saptanmıştır. Tümör boyutu 2 cm'den küçük 20 olguda ise lenf düğümü metastaz durumuna ilişkin veri bulunamamıştır. Tümör boyutu 2 cm'den büyük 177 vakanın 21'inde lenf düğümü tutulumu ile ilgili veri yoktur. Lenf düğümü hakkında verisi olan 156 vakanın 97'sinde lenf düğümü tutulumu izlenmiştir. 59 olguda lenf düğümü tutulumu yoktur.



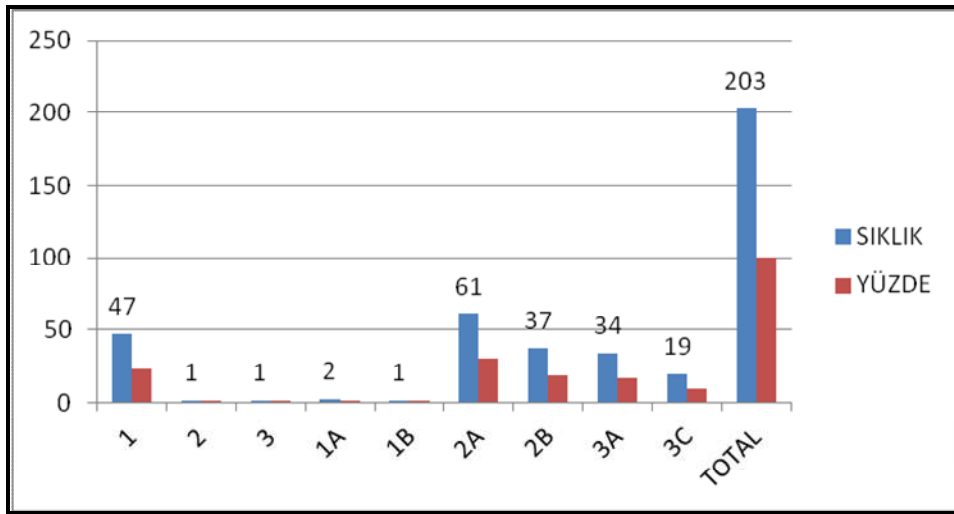
Şekil 4.6. Tümör boyutuna göre lenf düğümü metastaz dağılımı.

Meme karsinomu tanısı almış vakaların 453 (%90,4)'ünde tümör invazyonu izlenmiştir. 48 (%9,6) hastada tümörün intraduktal özellikte olduğu görülmüştür (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Tümörlerin invazyon yapma dağılımı.

203 hastada tümörlerde evreleme yapılmıştır. En sık 61 (%30) hasta ile tümörler evre 2A olarak raporlanmıştır. 47 (%23,2) hasta evre 1, 37 (%18,2) hasta evre 2B, 34 (%16,7) hasta Evre 3A, 19 (%3,4) hasta Evre 3C olarak raporlanmıştır (Şekil 4.8).

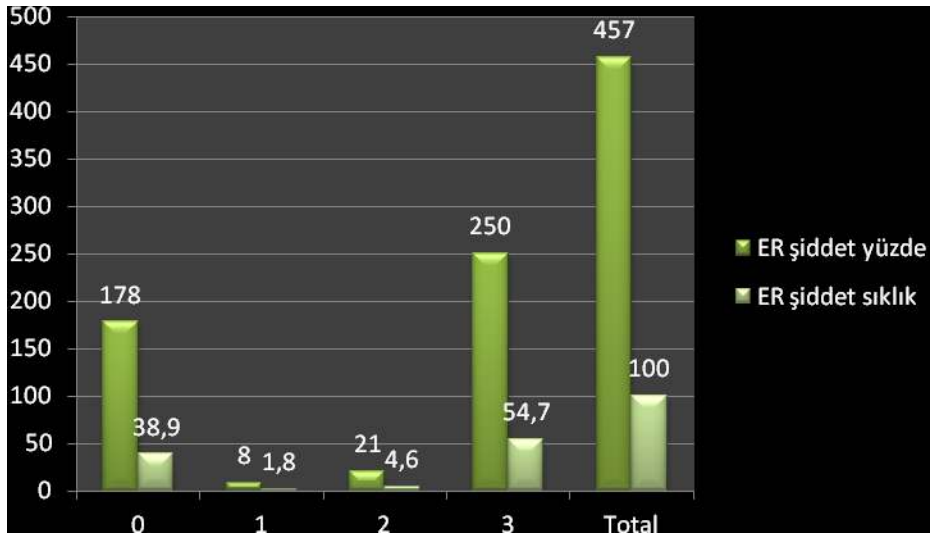


Şekil 4.8. Evre dağılımı.

Tablo 4.5. Evre dağılımı.

EVRE	SIKLIK	YÜZDE
1	47	23,2
2	1	0,5
3	1	0,5
1A	2	1
1B	1	0,5
2A	61	30
2B	37	18,2
3A	34	16,7
3C	19	9,4
TOTAL	203	100

457 hastada tümör dokusuna uygulanan İHKsal boyalardan ER 250 (%54,7) hastada +3 pozitif, 21 (%4,6) hastada +2, 8 (%1,8) hastada +1 pozitif izlenmiştir. 178 (%38,9) hastada ER tümör dokusunda negatif olarak izlenmiştir. Çalışmadaki 503 hastasının 46 (%9,1)'sında ER hakkında veri saptanmamıştır (Şekil 4.9).



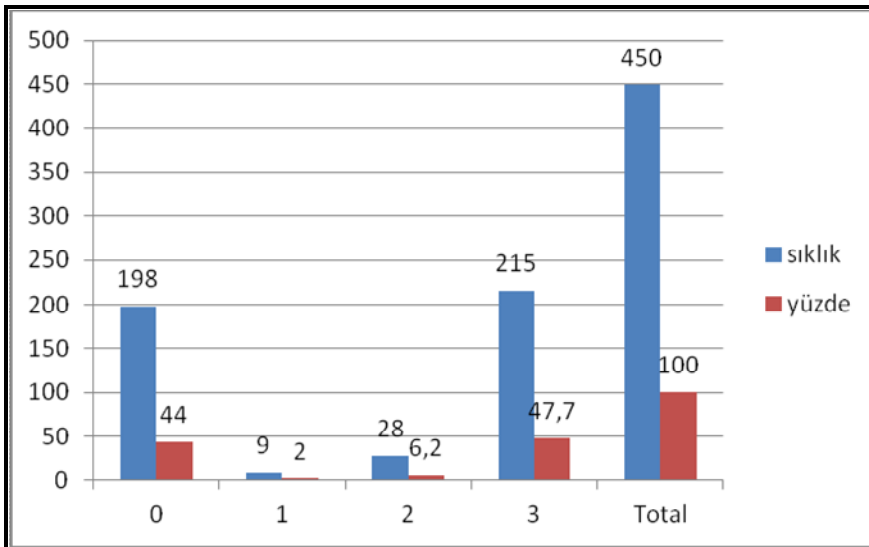
Şekil 4.9. ER boyanma şiddetine göre olguların boyanma dağılımı.

Tablo 4.6. Evreyeye göre olguların ER boyanma şiddeti dağılımı.

			Evre			Total
			1	2	3	
ER şiddet	0	sayı	16	63	74	153
		yüzde	10,50%	41,20%	48,40%	100,00%
	1	sayı	2	4	1	7
		yüzde	28,60%	57,10%	14,30%	100,00%
	2	sayı	4	12	4	20
		yüzde	20,00%	60,00%	20,00%	100,00%
	3	sayı	61	123	30	214
		yüzde	28,50%	57,50%	14,00%	100,00%
Total		sayı	83	202	109	394
		yüzde	21,10%	51,30%	27,70%	100

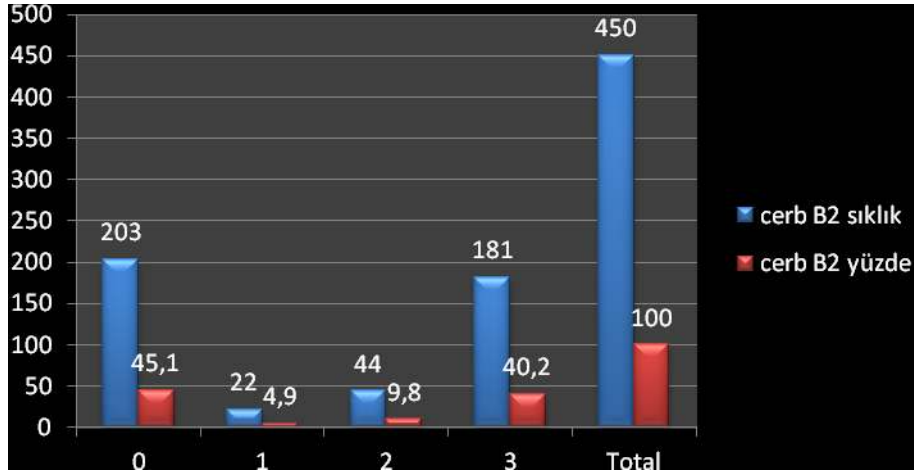
ER şiddeti verisi olan 394 hastanın evrelerine ait verilere ulaşılmıştır. ER negatif 153 olgunun 74 (%48,8)'ü evre 3, ER +3 pozitif olan 214 olgunun 61 (%28,5)'i evre 1 olarak saptanmıştır. Evre ile ER pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($P=0,003$) (Tablo 4.6).

450 hastaya İHKsal PR boyası uygulanmıştır. 215 (%47,7) hastada +3 pozitif, 28 (%6,2) hastada +2, 9 (%2) hastada +1 pozitif izlenmiştir. 198 hastada PR tümör dokusunda negatif olarak izlenmiştir. Çalışmadaki 503 hastasının 53 (%10,5)'ünde PR hakkında veri saptanmamıştır (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Olguların PR boyanma şiddetine göre dağılımı.

450 hastada tümör dokusuna uygulanan İHKsal boyalardan cerb B2 181 (%40,2) hastada +3 pozitif, 44 (%9,8) hastada +2, 22 (%4,9) hastada +1 pozitif izlenmiştir. 203 (%45,1) hastada cerb B2 tümör dokusunda negatif olarak izlenmiştir. Çalışmadaki 503 hastasının 53 (%10,5)'ünde cerb B2 hakkında veri saptanmamıştır (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Olguların Cerb B2 boyanma şiddetine göre dağılımı.

Tablo 4.7. Cerb B2 boyanma şiddetinin evreye göre dağılımı.

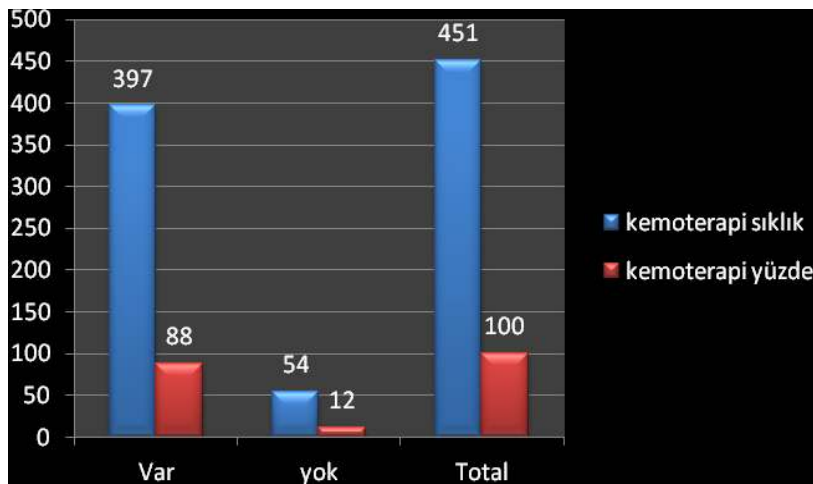
			Evre			Total
			1	2	3	
Cerb B2	0	sayı	50	87	41	178
		yüzde	28,10%	48,90%	23,00%	100,00%
	1	sayı	5	11	4	20
		yüzde	25,00%	55,00%	20,00%	100,00%
	2	sayı	2	26	11	39
		yüzde	5,10%	66,70%	28,20%	100,00%
	3	sayı	23	75	51	149
		yüzde	15,40%	50,30%	34,20%	100,00%
Total		sayı	80	199	107	386
		yüzde	20,70%	51,60%	27,70%	100

Evre ile cerb B2 pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($P=0,001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. Cerb B2 boyanma şiddetinin lenf düğümü metastazına göre dağılımı.

			Lenf Dügümü Metastazı		Total
			Var	Yok	
Cerb B2	0	sayı	81	92	173
		yüzde	46,8%	53,2%	100,0%
	1	sayı	6	6	12
		yüzde	50,0%	50,0%	100,0%
	2	sayı	15	14	29
		yüzde	51,7%	48,3%	100,0%
	3	sayı	88	49	137
		yüzde	64,2%	35,8%	100,0%
Total		sayı	190	161	351
		yüzde	54,1%	45,9%	100,0%

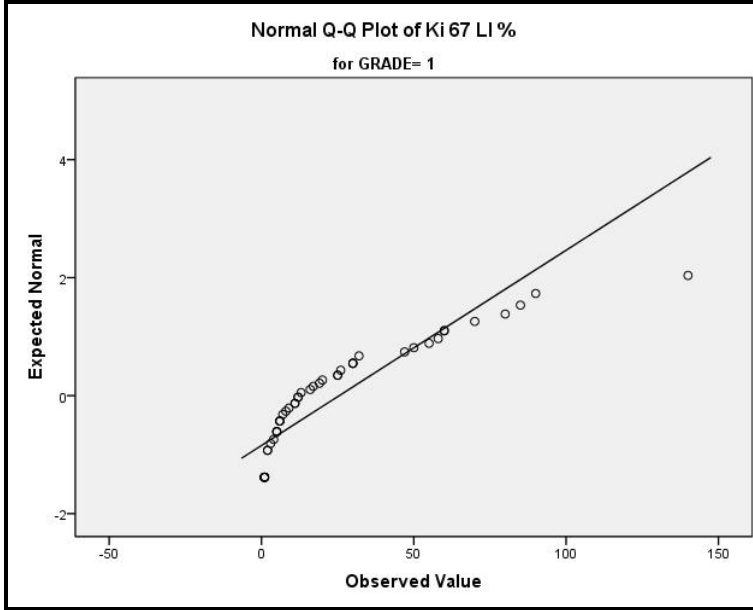
Cerb B2 şiddeti saptanan 351 olguda lenf düğümü metastazı hakkında veriye ulaşılmıştır. Cerb B2 +3 olan 137 hastanın 88 (%64,2)'sinde lenf düğümü metastazı izlenirken, Cerb B2 0 olan 173 olgunun 92 (%53,2)'sinde lenf düğümü metastazı izlenmemiştir. Bu verilerle Cerb B2 +3 olgularda lenf düğümü metastaz oranının fazla olduğu izlenmektedir (Tablo 4.8).



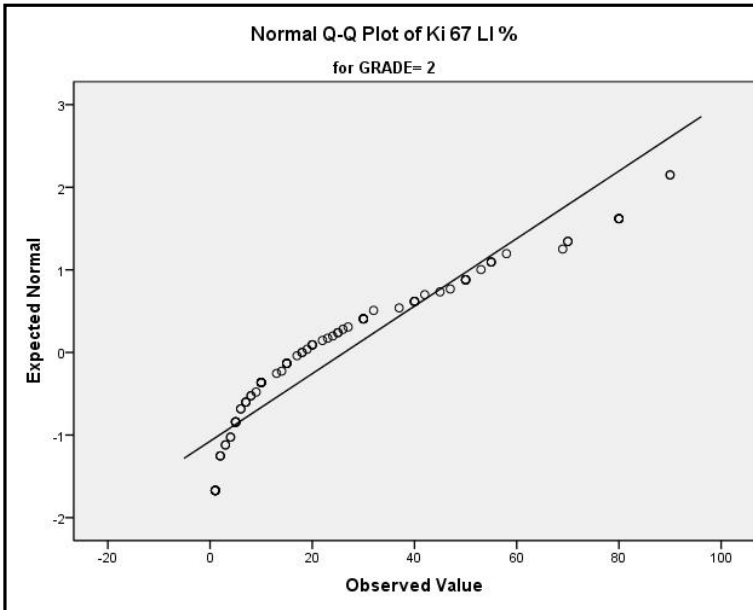
Şekil 4.12. Tedavide kemoterapi alan olguların dağılımı.

451 hastada kemoterapi açısından veri elde edilmiştir. 397 (%88) hastada kemoterapi uygulanmıştır. 54 (%12) hasta kemoterapi almamıştır. Çalışmaya dahil edilen 503 hastanın 52 (%10,3)'sinde kemoterapi öyküsüne ait veri saptanmamıştır (Şekil 4.12).

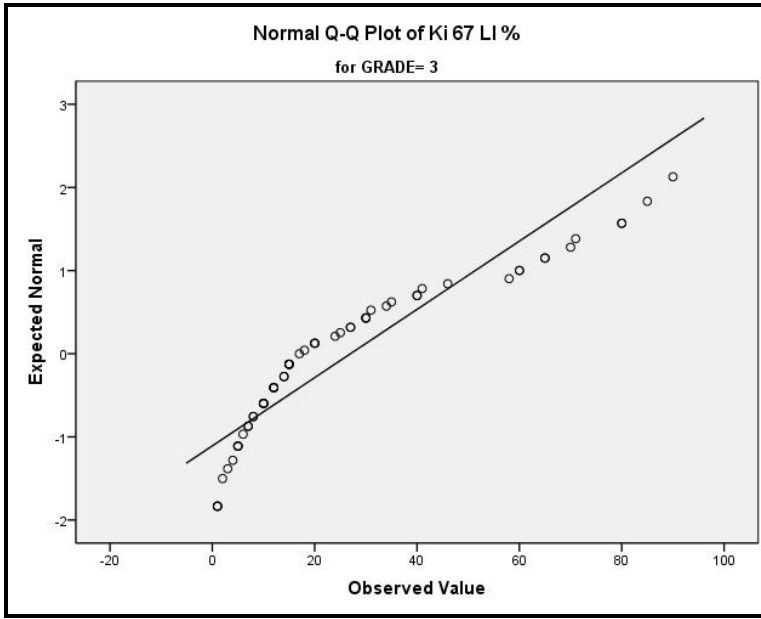
İHKsal Ki-67 boyası 222 olguda çalışılmıştır. Ki-67 LI en düşük %1, en yüksek %90 olarak saptanmıştır. Ortalama Ki-67 LI %18 olarak izlenmiştir. Evreye göre Ki 67 LI karşılaştırıldığında evre 1’de Ki-67 LI median değer %12, evre 2’de Ki-67 LI median değer %18, evre 3’te Ki-67 LI median değer %17 olarak saptanmış olup, anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ki67 LI ile evre arasında ilişki saptanmamıştır (Şekil 4.13, 4.14 ve Şekil 4.15).



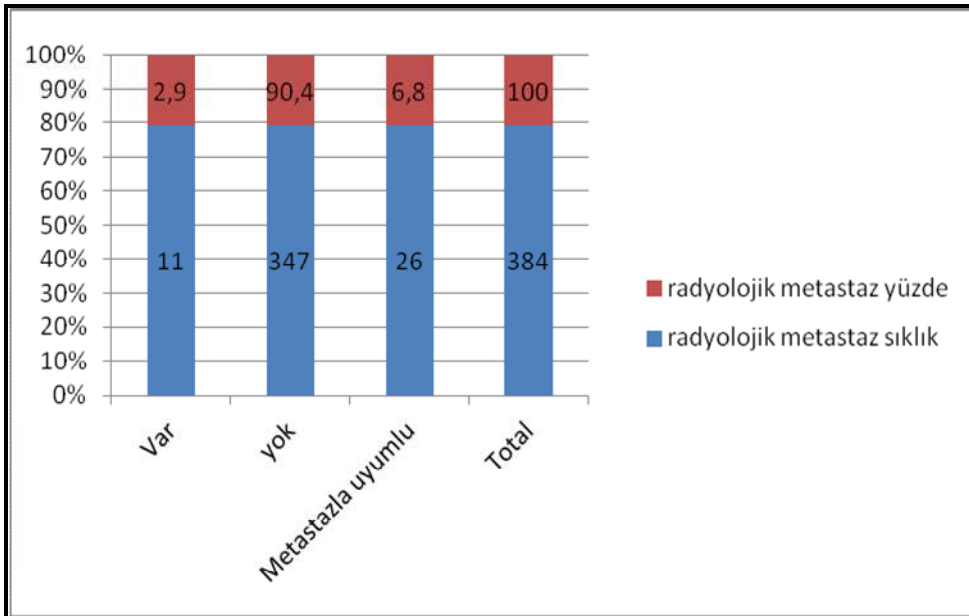
Şekil 4.13. Evre 1’deki Kİ 67 LI dağılımı.



Şekil 4.14. Evre 2’deki Ki 67 LI dağılımı.



Şekil 4.15. Evre 3’deki Ki 67 LI dağılımı.



Şekil 4.16. Radyolojik metastaz saptanan olguların dağılımı.

384 hastada radyolojik olarak lenf düğümü metastaz durumu değerlendirilmiş olup, 11 hastada metastaz düşünülmüştür. 347 hastada radyolojik olarak metastaz düşünülmemiştir. 26 hastada ise radyolojik olarak metastazla uyumlu olabileceği düşünülmüştür (Şekil 4.16).

Tablo 4.9. Lenf düğümü metastaz durumu ile radyolojik metastaz durumu karşılaştırması.

			Radyolojik metastaz			Total
			Var	Yok	Metastazla uyumlu	
Lenf düğümü metastazı	Var	sayı	9	134	15	158
		yüzde	5,7%	84,8%	9,5%	100,0%
	Yok	sayı	2	133	4	139
		yüzde	1,4%	95,7%	2,9%	100,0%
	Mikrometastaz	sayı	0	1	0	1
		yüzde	,0%	100,0%	,0%	100,0%
Total		sayı	11	268	19	298
		yüzde	3,7%	89,9%	6,4%	100,0%

Patolojik olarak lenf düğümü metastazı bulunan 158 olguda radyolojik olarak 9 (%5,7) olguda lenf düğümü metastazı düşünülmeyle birlikte, 134 (%84,8) olguda lenf düğümü metastazı düşünülmemiştir. Patolojik olarak lenf düğümü metastazı olmayan 139 olguda radyolojik olarak 133 (%95,7)'sinde lenf düğümü metastazı düşünülmezken 2 (%1,4) olguda lenf düğümü metastazı düşünülmüştür (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. Lenf düğümü metastazı olan olguların evreye göre dağılımı.

			Evre			Total
			1	2	3	
Lenf düğümü metastazı	Var	sayı	24	97	52	173
		yüzde	13,90%	56,10%	30,10%	100,00%
	Yok	sayı	46	67	37	150
		yüzde	30,70%	44,70%	24,70%	100,00%
Total		sayı	70	164	89	323
		yüzde	21,70%	50,80%	27,60%	100

Lenf düğümü metastazı olan 173 olgunun 97 (%56,1)'i evre 2, 52 (%30,1) si evre 3, 24 (%13,9)'ü evre 1 olarak saptanmıştır. Lenf düğümü metastazı olmayan 150 olgunun 67 (%44,7)'si evre 2, 37 (%24,7)'si evre 3, 46 (%30,7)'si evre 1 olarak saptanmıştır. Ki kare testi uygulanarak lenf düğümü metastazına göre evre 1, evre 2 ve evre 3 kendi aralarında karşılaştırıldığında evre 1 ve evre 2 arasında ($p=0,01$) ve evre 1, evre 3 arasında ($P=0,02$) lenf düğümü tutulumu açısından anlamlı sonuç saptanmıştır (Tablo 4.10).

Lenf düğümü metastazı ile menapoz durumu karşılaştırıldığında 103 menapoz durumu taşıyan olguda lenf düğümü metastaz oranı %52 saptanmışken, %48 olguda lenf düğümü metastazı görülmemiştir.

Hastanın en son hastaneye geldiği tarih baz alınarak progresyon göstermeyen hastaliksız sağkalım süresinin lenf düğümü metastazı ile karşılaştırılmasında lenf düğümü metastazı olmayan olguların hastaliksız sağkalım süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır (P=0,005).

Hastaliksız sağkalım süresinin tümör boyutu ile karşılaştırılmasında tümör boyutu arttıkça sağkalım süresinin azaldığı dikkati çekmektedir (P=0,005).

Hastanın en son hastaneye geldiği tarih baz alınarak progresyon göstermeyen hastaliksız sağkalım süresinin Ki-67 ile ilişkisi saptanmıştır. Ki-67 indeksi yükseldikçe sağkalım süresinin azaldığı dikkati çekmiştir (P=0,005).

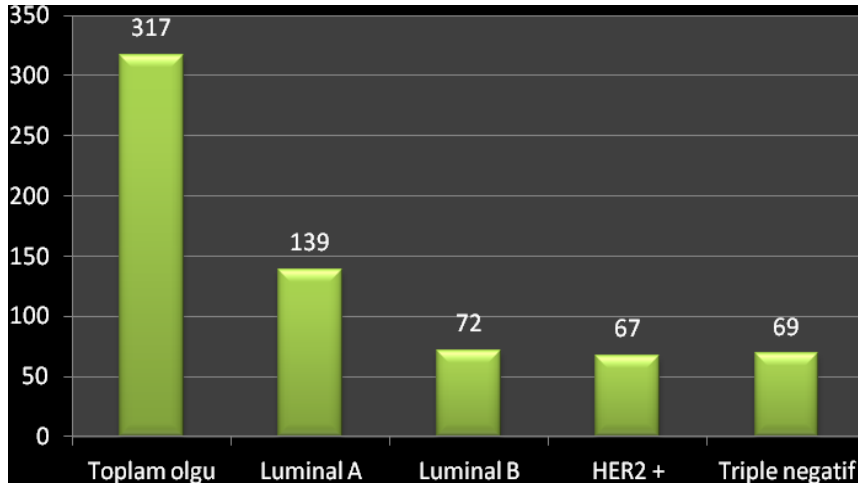
Yeni moleküler sınıflandırma göz önünde bulundurularak olgular sınıflandırıldı. Sortie, Perou ve ark. DNA mikroarray kullanarak meme kanserlerini alt tiplere sınıflamışlardır (20,21).

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.

Çalışmamıza dahil edilen 503 hastanın 317 (%63,1)'sinde ER PR ve cerb B2 çalışıldığı için yeni moleküler sınıflamaya göre değerlendirmeye alındı. 186 (%36,9) olguda hormon reseptörleri ve cerb B2 hakkında veri bulunamadı. 139 olgu luminal A, 72 olgu luminal B, 67 olgu HER2 (+), 69 olgu triple negatif olarak sınıflandırıldı (Tablo 4.11).

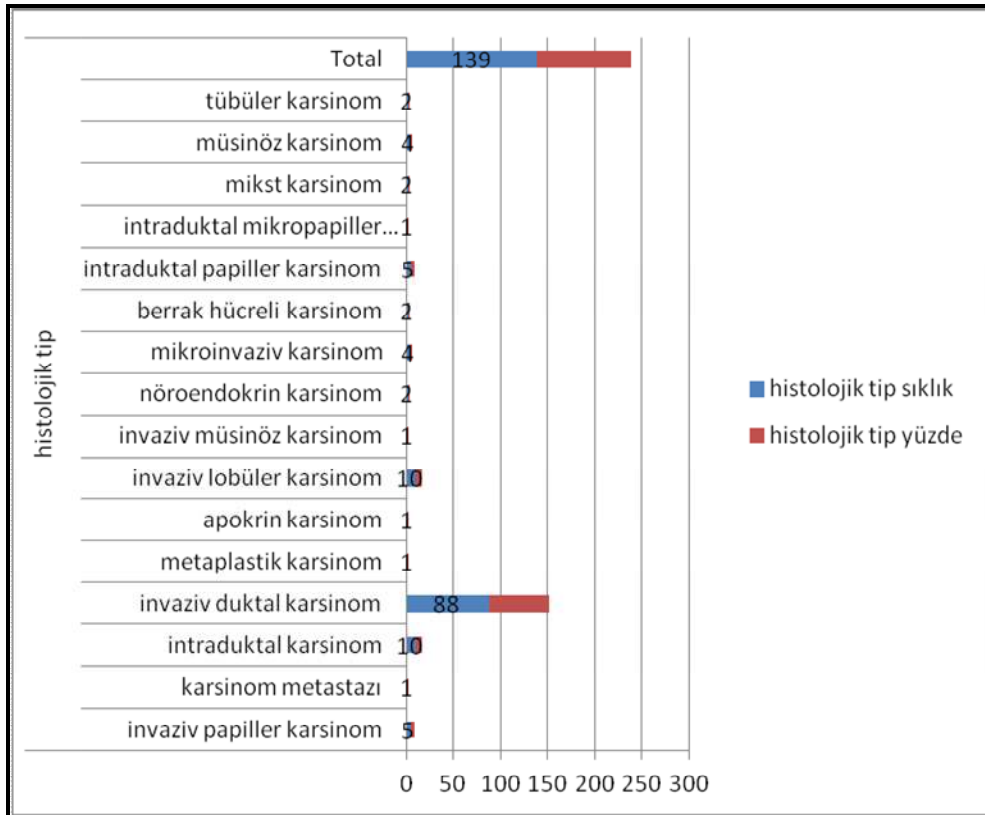
Tablo 4.11. Olguların moleküler sınıflamaya göre dağılımı.

Toplam olgu	Luminal A	Luminal B	HER2 +	Triple negatif
317	139	72	67	69



Şekil 4.17. Moleküler sınıflamaya göre olguların dağılımı.

Luminal A olguların en küçük hasta 32 yaşında olup, en büyük hasta 85 yaşındadır. Ortalama yaş 55 olarak saptanmıştır. Tümör boyutu en küçük 0,5 cm olup, en büyük tümör boyutu 5 cm'dir. Bu grup hastalarda ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi %15 olarak saptanmıştır.

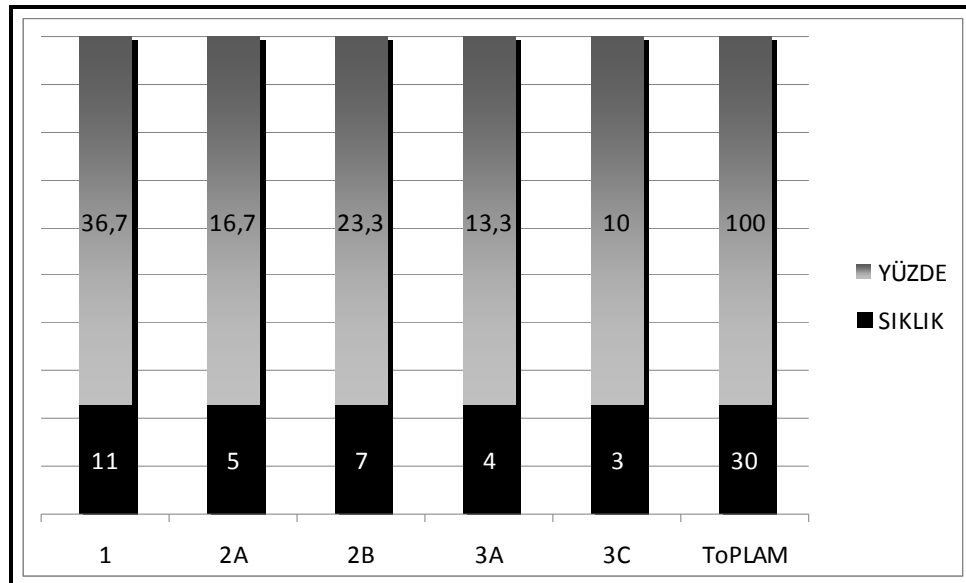


Şekil 4.18. Luminal A grubundaki olguların histolojik tiplerinin dağılımı.

Lumina A subgrubunda en sık görülen histolojik tip (88 olguda) invaziv duktal karsinomdur. En sık görülen ek tanı 80 olgu %72,3 ile intraduktal karsinomdur. Luminal A grubundaki 139 olgunun 66'sında evreleme yapılmıştır. 17 olgu evre 1, 24 olgu evre 2A, 7 olgu evre 2B, 11 olgu evre 3A, 6 olgu evre 3C olarak raporlanmıştır (Şekil 4.18).

Luminal A tümörlerde Spearman korelasyon testi kullanılarak evre, yaş, tümör boyutu ve ki-67 LI karşılaştırıldığında sadece tümör boyutu ile evre arasında anlamlı ilişki bulundu. Tümör boyutu arttıkça evrenin arttığı gözlemlendi ($P=0,05$).

72 olgu luminal B grubunda saptanmıştır. Bu gruptaki hastalarda en küçük yaşı 32, en büyük yaşı 86 olduğu izlenmiştir. En küçük tümör boyutu 0,5 cm en büyük tümör boyutu 10,5 cm olarak saptanmıştır. Ortalama ki-67 LI %34,76 bulunmuştur.

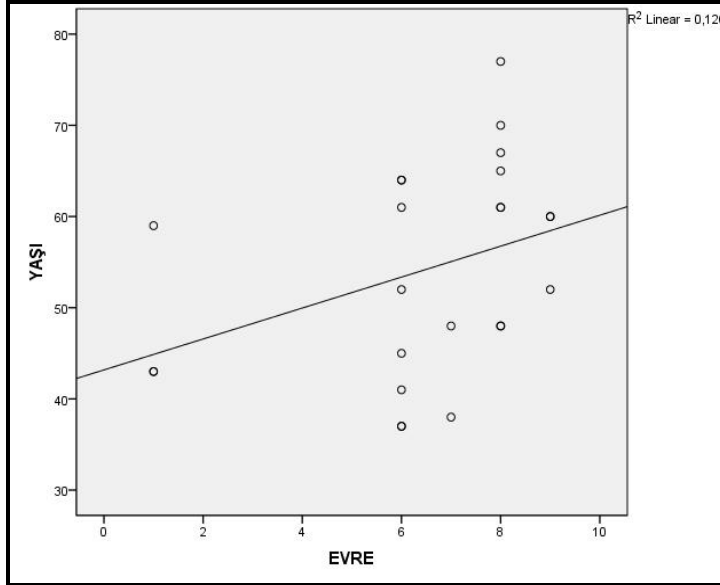


Şekil 4.19. Luminal B grubundaki olguların evreye göre dağılımı.

Luminal B grupta 30 hastada evreleme yapılmıştır ve 11 hasta ile en sık evre 1 olarak raporlanmıştır. Luminal B grubunda 49 hasta (%68,1) hastada invaziv duktal karsinom histolojik tipi saptanmıştır (Şekil 4.19).

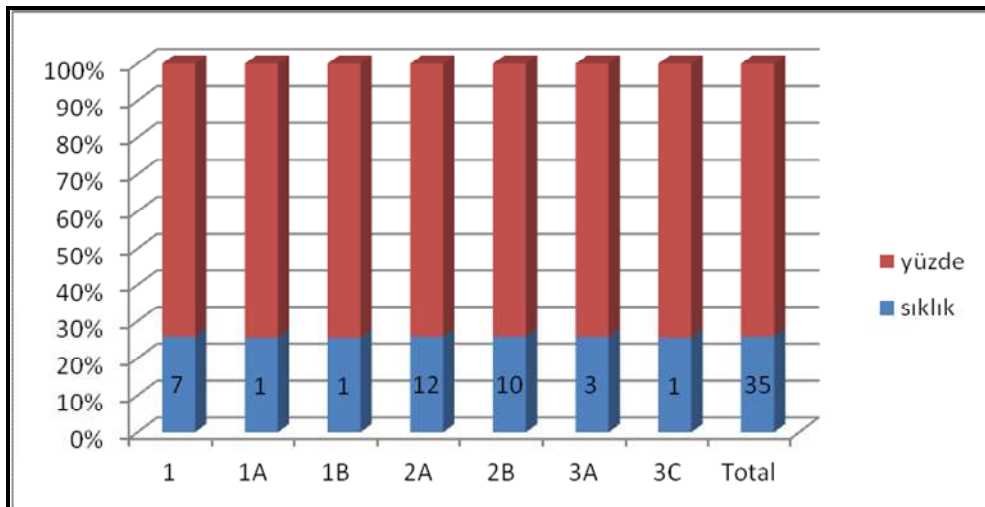
HER-2 + grupta 67 olgu saptanmıştır. Bu gruptaki hastalarda en küçük yaşı 29, en büyük yaşı 78 olduğu izlenmiştir. En küçük tümör boyutu 0,5 cm en büyük tümör boyutu 12,5 cm olarak saptanmıştır. Ortalama ki-67 LI %28,07 bulunmuştur. Bu grupta 24 hastada evreleme yapılmıştır ve 8 hasta evre 2A, 8 hasta evre 3A olarak raporlanmıştır.

Her2+ grubunda 37 hasta %55,2 hastada invaziv duktal karsinom histolojik tipi saptanmıştır. Spearman testinde HER2 + grubunda evre ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmış, yaş arttıkça evrenin arttığı saptanmıştır (P=0,005) (Şekil 4.20).



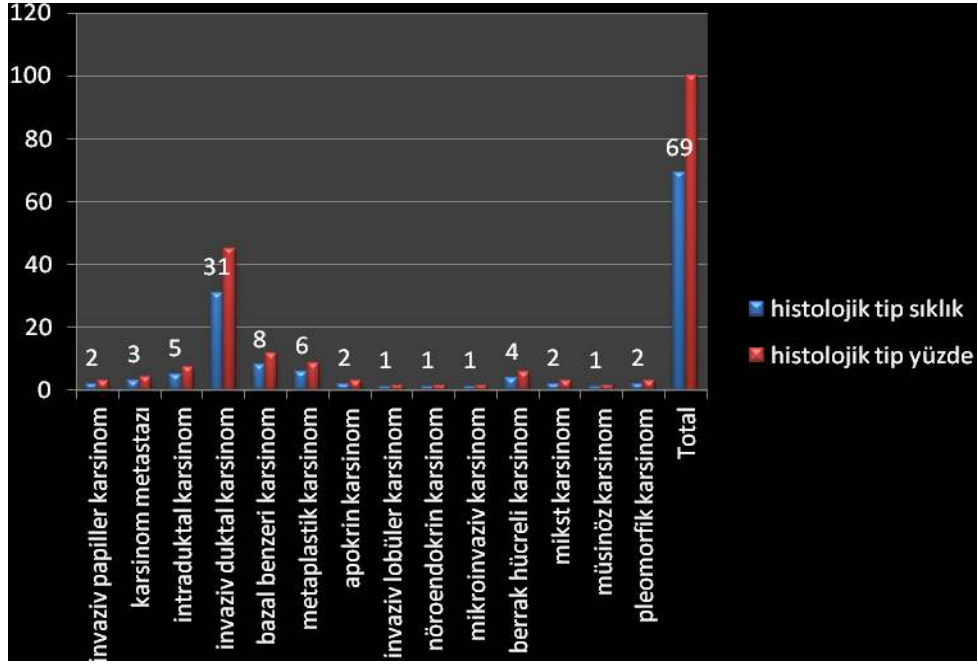
Şekil 4.20. HER 2 grubundaki evre ve yaş karşılaştırılması.

Triple negatif grupta 69 olgu saptanmıştır. Bu gruptaki hastalarda en küçük yaştan 24 en büyük yaştan 91 olduğu izlenmiştir. En küçük tümör boyutu 0,5 cm en büyük tümör boyutu 10,5 cm olarak saptanmıştır. Ortalama ki-67 LI %33,97 bulunmuştur. Bu grupta 35 hastada evreleme yapılmıştır ve 12 hasta evre 2A, 10 hasta evre 2B olarak raporlanmıştır (Şekil 4.21).

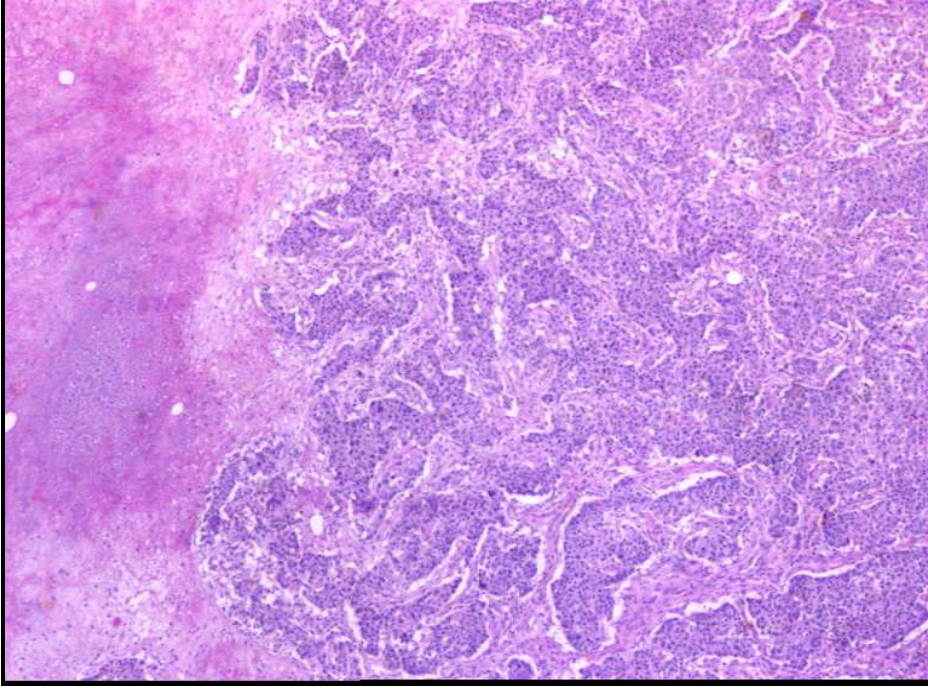


Şekil 4.21. Triple negatif grubundaki olguların evreye göre dağılımı.

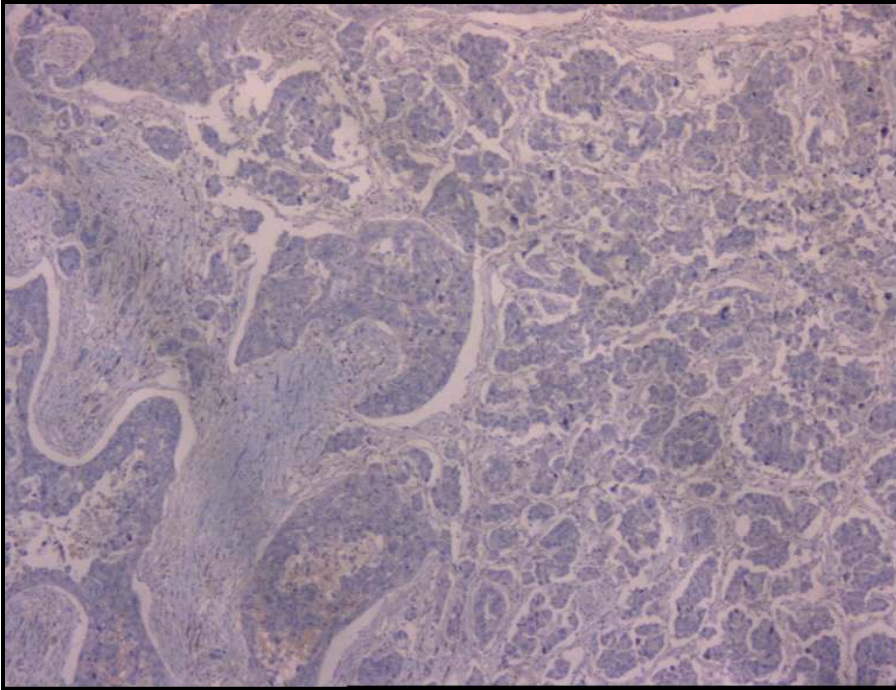
Triple negatif grupta 31 hasta (%44,9) hastada invaziv duktal karsinom histolojik tipi saptanmıştır. 5 hastada bazal benzeri karsinom, 6 hastada metaplastik karsinom, 4 hastada berrak hücreli karsinom tanısı verilmiştir (Şekil 4.22).



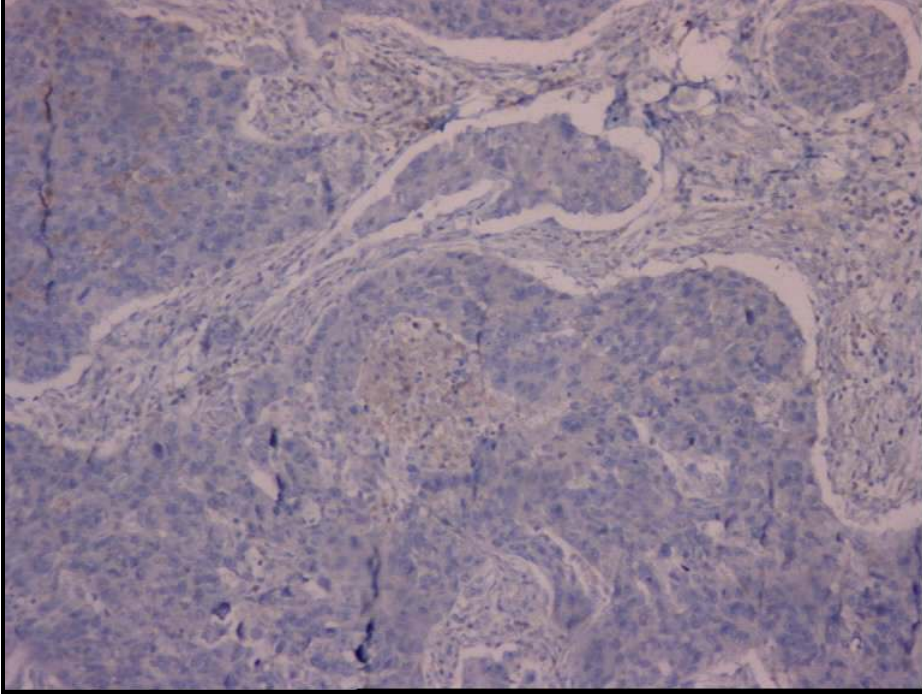
Şekil 4.22. Triple negatif grubundaki olguların histopatolojik tiplere göre dağılımı.



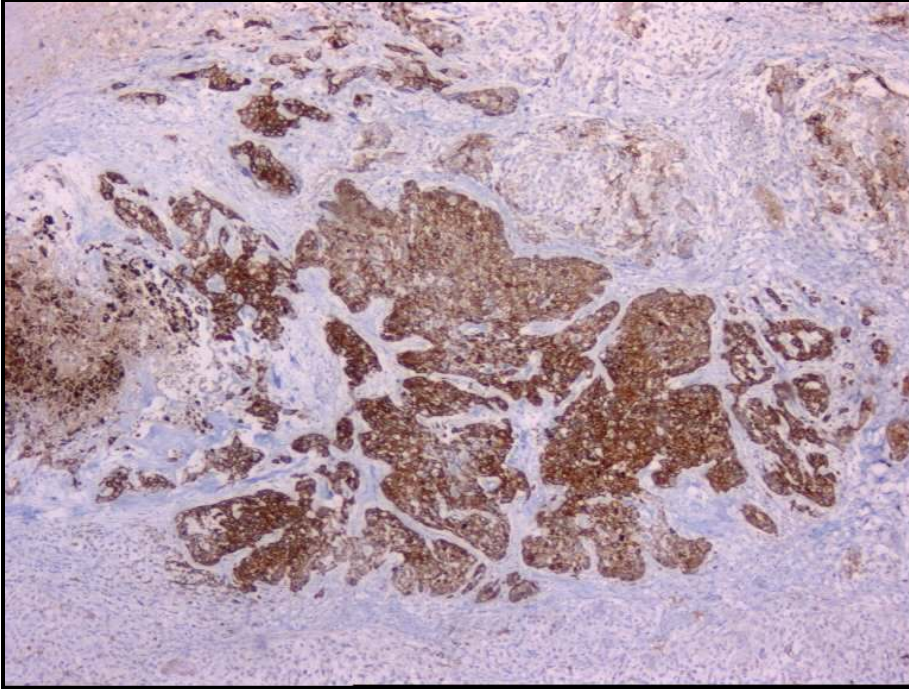
Şekil 4.23. Bazal benzeri karsinom HE boyası.



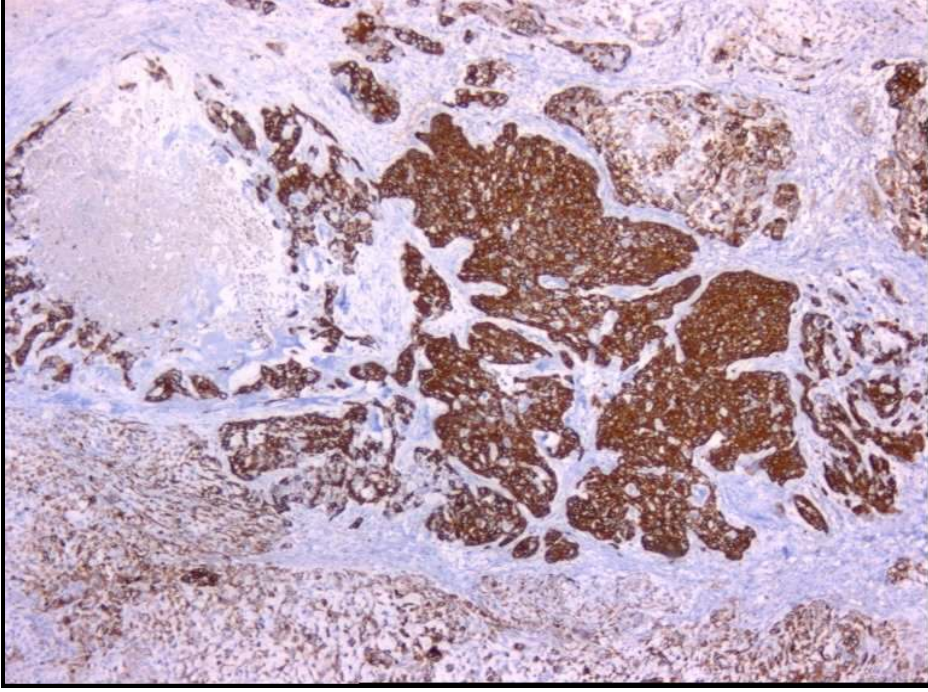
Şekil 4.24. Bazal benzeri karsinom ER negatifliği.



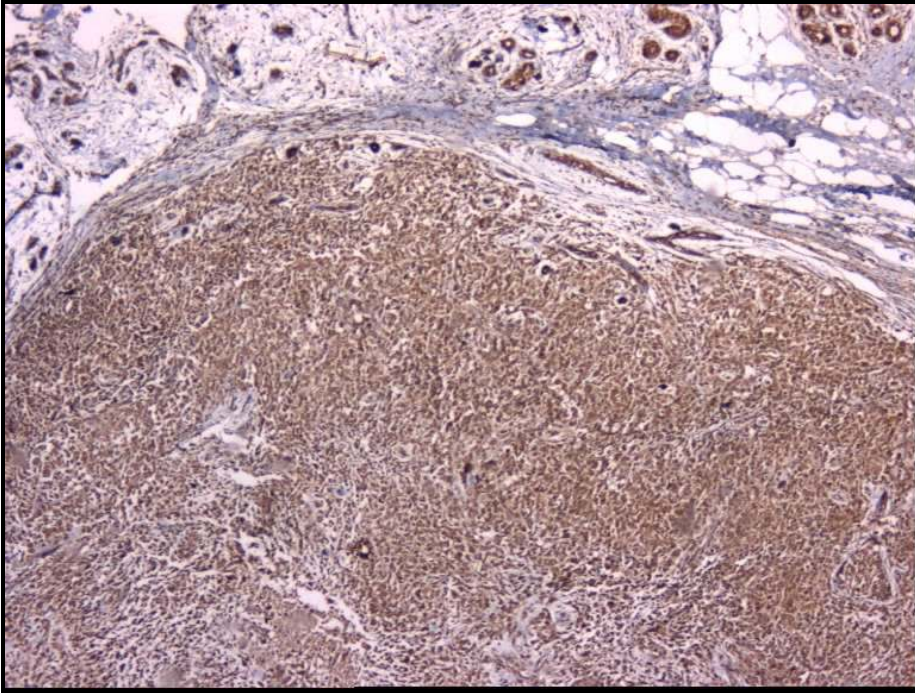
Şekil 4.25. Bazal benzeri karsinomda PR negatifliği.



Şekil 4.26. Bazal benzeri karsinomda CK 5/6 pozitifliği.



Şekil 4.27. Bazal benzeri karsinom CK14 pozitifliği.



Şekil 4.28. Bazal benzeri karsinom EGFR pozitifliği.

5. TARTIŞMA

Dünya ülkelerine benzer şekilde Türkiye’de de kadınlarda en sık görülen ve kanser kaynaklı ölüm nedeni meme kanseridir (35,47/100.000) (33). Meme sağlığına ilişkin raporlar, meme kanserinin özellikle gelişmekte olan ülkelerde hastalık yükünün ve öldürücülüğünün artış içinde olduğunu göstermektedir (34-37). Bu ön çalışmada, Patoloji Anabilim Dalımızda bilgisayar rapor kayıtlarının bulunduğu son 10 yıla ait meme karsinomlarının dökümü yapılarak, kendi olgularımıza ait istatistik veriler oluşturulmuştur. Ayrıca, çalışmamızda konvansiyonel histopatolojik ve immunohistokimyasal prognostik parametrelerin tümü dökümante edilmiştir.

Ülkemizde tıbbın tüm dallarında olduğu gibi, patoloji uzmanlık alanında da, varolan ulusal istatistik verilerimiz, hem bilimsel çalışmalarımız, hem de eğitim etkinliklerimiz sırasında, bize sıkça sıkıntı yaşatmaktadır.

Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesi Başkanlığı’nda yürütülen genel kanser istatistiklerinin oluşturulması çabalarına bu konuda yapılan bölgesel bilimsel çalışmalar da eklenmektedir (38,39). Bunun sonucunda gittikçe kendi verilerimizi de sunabilme ve tartışabilme olanağı bulmaktayız. Dünyada ve Avrupa’da meme kanseri ile ilgili farklı ülkelere ya da çok-uluslu ayrıntılı epidemiyolojik ve klinikopatolojik çalışmalar yayınlanırken; bu konudaki yetersiz dökümantasyon nedeniyle, ülkemiz bu çok-uluslu çalışmalarda da yer alamamaktadır (40).

Ülkemizde meme karsinomları hakkında, farklı bölgelerde yapılan ulusal çalışmaların çoğunda, sunulan veriler sınırlı olarak ayrıntılandırılmıştır. Çalışmamızda retrospektif olarak 2000-2010 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’nda meme karsinomu tanısı konmuş 503 hastada tümörlerin histolojik tipleri, boyutları, lenf düğümü metastazı, ER, PR, CEB2, Ki-67 İHKsal bulguları, hastaların menopoz durumları, kemoterapi öyküsü yanı sıra radyolojik bulgular, hastalıklı sağ kalım süreleri istatistiksel işlemlerle karşılaştırılmıştır.

Bizim çalışmamıza 01 Ocak 2000 - 31 Aralık 2010 tarihleri arasında 10 yıllık sürede meme karsinomu tanısı alıp patoloji raporu yazılan 503 vaka dâhil edilmiştir. Vakaların hepsi kadın olmakla birlikte, meme karsinomu tanısı alan en genç hasta 24 yaşında olup, en yaşlı hasta 92 yaşındadır. Ortalama yaş 54,34 bulunmuştur. Bu sonuç

50 yaş üstü kadınlarda meme kanserinin yaygın olduğunu göstermektedir ve diğer çalışmalarla uyumludur (41,42) Daha önce yapılan çalışmalarda bazı tümörlerin histolojik tiplerinin yaş dağılımını etkilediği görülürken bizim çalışmamızda özellik izlenmemiştir (43).

Tümör boyutu 0.5 ile 12.5 cm arasında değişmekteydi. 503 hastanın 34 (%6,8)'ünde tümör multisentrik yerleşimli saptanmış olup, 469 (%93,2) hastada tümör boyutu makroskopik ve mikroskopik saptanmıştır. En küçük tümör boyutu 0,5 cm, en büyük tümör boyutu 12,5 cm ortalama tümör boyutu ise 2 cm olarak saptanmıştır.

Başka bir retrospektif çalışmada meme karsinomu olgularının yaşları 21 ile 86 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 52.9'dur. En küçük tümör boyutu 0,5 cm en büyük tümör boyutu 10 cm olarak saptanmıştır (44), Brezilya'da 1973 hastayı içeren retrospektif çalışmada hastalar 19 ile 97 yaş arasında olup, ortalama yaş 55.13 olduğu görülmüş (45).

Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda histopatolojik tanıları incelenen 503 hastanın 298 (%59,5)'i invDK olarak saptanmıştır (46,47). Brezilya'da 1973 hastayı içeren retrospektif çalışmada en yaygın tümör tip 1530 olgu ile (%74.6) invDK olarak saptanmıştır (45). Çalışmamızda 2010 yılına kadar olan tarama sonucunda 8 (%1,6) hasta BBK olarak raporlanmıştır. Triple-negatif ER, PR ve HER2'ye göre belirlenmiş terim iken, Bazal benzeri terimi cDNA mikroarray moleküler özelliklerine dayanmakla birlikte IHKsal olarak bazal keratin ve EGFR ekspresyonuna dayanılarak tanı konulan çalışmalar da vardır (48,49,50). Triple-negatif tümörler; genç yaşta görülen büyük tümör boyutu, yüksek tümör derecesi ve lenf düğümü pozitifliği fazla olan olgulardır (50,51). Bir çalışmada bazal benzeri tümörlerin ER/HER2–negatif ceografik nekroz, itici büyüyen invazyon ve stromal lenfositik reaksiyon gösterdiği bildirilmiştir (50). Triple-negatif meme karsinomlarının çoğunluğu duktal orjinli olmasına karşın; metaplastik, atipik medüller ve adenoid kistik gibi agresif varyantları izlenmektedir (50,52).

Çalışmamızda BBK tanılı 8 (%1,6) olgu bulunmaktadır. Hastalar 29-71 yaş arasındadır. En büyük tümör boyutu 6 cm olup, en küçük tümör boyutu 0,9 cm olarak saptanmıştır. İki hastada uzak metastaz saptanmıştır. Tanı anında 3 hastada menapoz yoktur. Benzer çalışmalarda triple–negatif tümörlerin Afrika-Amerikan perimenapozal kadınlarda yaygın olduğu görülmüştür (52,53).

Bazal benzeri kanserler microarray ve İHKsal parametrelerle tanınmaktadır ve agresif klinik davranışa sahiptir (54,55,56,). Bununla beraber bazı çalışmalarda bazal keratinlerin tümör boyutu, derece ve lenf düğümü durumundan bağımsız prognostik faktör olduğu görülmüş (55). Bizim çalışmamızda ise BBK tanısı alan 8 hastada Evre 2A ve 2B iken tümör boyutu 0,9 cm olan hasta evre 1 olduğu görülmüş. BBK tanılı 8 hastada en fazla 2 yıl içinde hastalığa bağlı ölüm gerçekleşmiştir. Yapılan bir çalışmada sağkalım 5-70 ay, ortalama 20,14 ay olarak saptanmış ve bu da tümöre eşlik eden diğer tümör tipine bağlı olduğu düşünülmüş (57).

BBK tanı almış 8 hastada ek tanı olarak hepsinde intDK tanısı verilmiştir. Beyin metastazı yapma oranı %6–46, triple negatif tümörlerde daha yaygın iken çalışmamızda yer alan 8 BBK hastasında beyin metastazı izlenmemiştir (57,58).

Meme karsinomlarının histopatolojik alt tiplerinden tubuler, kribriform, medüller, müsinöz, papiller, adenoid kistik ve sekretuar karsinomlar daha iyi prognozludur. Bu grupta toplam 13 olgumuz bulunmaktadır. Öte yandan skuamöz, metaplastik, nöroendokrin ve özellikle inflamatuvar karsinom, invaziv duktal karsinoma göre daha kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (50). Çalışmamızda bu grupta ise toplam 22 olgu yer almaktadır. Adenoskuamöz karsinom tanısı alan olgu evre 3 olup, tanı aldıktan 2 yıl sonra hastalığa bağlı ölümü gerçekleşmiştir. Meme karsinomları arasında metaplastik karsinom %1'den az görülen nadir bir tümördür (59-61).

Çalışmamızda 13 (%2,6) metaplastik karsinom tanılı hasta saptanmıştır. Birçok çalışmada tanı anında metaplastik karsinom olgularının tipik meme karsinom olgularına oranla daha büyük olduğu izlenmiştir (62-65). Bizim çalışmamızda 9 olguda tümör boyutu saptanmış (0,4-10,5 cm), 1 olguda tümör multisentrik olarak izlenmiştir. İki olgu konsültasyon olduğu için boyut verilememiştir. Metaplastik karsinom tanısı olan sadece 1 olgu 9 yıllık progresyonsuz sağkalım izlenmiştir. Diğer 12 hastada 1 ile 3 yıl arasında hastalığa bağlı ölümler görülmüştür. Oberman metaplastik karsinomu tek bir antite olarak tanımlamışken, Wargotz, ve ark. MK'un subtiplerinin prognoz üzerinde farklılıklara yol açtığını belirtmiştir (66,67).

WHO (2003) sınıflamasına göre memenin NEK 3 subtipte ayrılmaktadır, solid, NEK, KHNEK ve BKNEK. En sık solid tip görülmektedir (68). Yapılan bir çalışmadan Solid NEK yaşlı kadınlarda (ortalama yaş 63) görülmekte olup, lenf

düğümü metastazı sık olarak saptanmıştır. ER/PR tüm vakalarda pozitif saptanırken, Cerb b2 yaygın boyanma göstermemiş (68). Bizim çalışmamızda 6 (%1,2) olguda NEK saptanmış olup hastalar 45-80 yaş aralığında izlenmiştir. Sadece 1 olguda ER/PR immün reaktivitesi izlenmemiş olup, sadece 1 olguda cerb b2 +3 izlenmiştir. Memenin NEK karsinomları kötü prognoza sahiptir (69,70). Bizim çalışmamızda meme NEK karsinom tanılı olgularda 2-5 yıl arası hastalığa bağlı ölümler izlenmiştir.

Memenin müsinöz karsinomu nadir görülür ve tüm meme tümörlerinin %2'sini oluşturur (71,72). MuK genellikle ER pozitif, %70'ten az oranda da PR pozitifdir (73,74). 19 pür Musinöz karsinom içeren çalışmada 17 (%89) olguda ER pozitifliği izlenmiş (73) Pür MuK %3-15 oranında aksiler lenf düğümü metastazı yaparlar (75). Bizim çalışmamızda 15 MuK olgu bulunmaktadır. Sadece 3 olguda ER ve PR immünreaktivitesi izlenmemiştir. 5 olguda da aksiler lenf düğümü tutulumu görülmüştür.

İnvazif mikropapiller karsinom son yıllarda tanımlanmış meme kanserlerinin kötü prognoza sahip nadir (%3) görülen özel bir histolojik tipidir. İnvazyon ve yüksek oranda lenf düğümü metastazı yapmak en dikkat çeken özelliğidir (76,77). Bizim çalışmamızda 10 (%1) olguda invMPK saptanmıştır ve çalışmamızda yaş ortalaması 52,8 bulunmuştur. Benzer çalışmada ise yaş ortalaması 52,7 saptanmıştır (78). Tümör boyutu 2-12,5 cm arasında izlenmiştir. 5 olguda lenf düğümü metastazı görülmüştür. Progresyonsuz sağkalım süresi 1-4 yıl arasındadır. Bu tümörlere sıklıkla mikropapiller tipte intraduktal karsinom komponenti eşlik eder. Bazen kribriform yapı da izlenebilir (79). Bizim çalışmamızda invMPK tanısı alan 10 olgunun 7 (%70)'sinde intDK eşlik ettiği gözlenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada mastektomi materyalinde, tümör loju komşuluğunda orta dereceli intraduktal karsinom gözlenmiştir (79).

Tümör boyutu önemli ve bağımsız prognostik faktör olarak tanımlanmakla birlikte boyutun artışına bağlı olarak aksiler lenf düğümü metastazı kötü prognoz açısından önemli bir belirteçtir (80). Çalışmamızda ortalama tümör boyutu 2 cm olarak 369 hastanın 201 (%40)'inde lenf düğümü metastazı saptanırken, 167 (%33,29) hastada lenf düğümü metastazı izlenmemiştir. Yalnızca 1 (%0,2) hastada mikrometastaz saptanmıştır. Yapılan benzer çalışmada tümör boyutu 5.32 ± 3.28 cm, %61.4 örnekte ise pozitif lenf düğümü saptanmış (81).

Tümör boyutu arttıkça lenf düğümü tutulum oranının arttığı görülmüştür (81,82). Bizim çalışmamızda da benzer bulgular saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ise tümör boyutu ile lenf düğümü tutulumu arasında ilişki saptanmamıştır (83). Hem bizim çalışmamıza hem benzer sonuçlar olan çalışmalara bakıldığı zaman hızlı büyüyen ve büyük boyutlara ulaşan tümör hücreleri birtakım lenfanjiogenez mekanizmalarını sahip olup lenf düğümü metastazı yapabileceği düşünülmüştür.

Meme karsinomlarında aksiller lenf düğümü metastazı, en önemli prognostik parametrelerden biri hatta en önemlisi kabul edilmektedir (84). Lenf düğümü pozitif olguların, lenf düğümü tutulmamış olgulara kıyasla dramatik olarak düşen yaşam grafikleri vardır (85). Bu parametreleri baz alan çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda 369 hastanın 201 (%40)'inde lenf düğümü metastazı saptanırken, 167 (%33,29) hastada lenf düğümü metastazı izlenmemiştir. Lenf düğümü negatif olan hastalarda en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyici tümör büyüklüğüdür. ER/PR /cerb B2 bağımsız LD tutulumu sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Tümör çapı ve sağkalım arasında ters bir ilişki vardır (86). Çalışmamızda tümör çapı arttıkça hastalıksız sağkalım süresinin azaldığı görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada multisentrik meme kanserleri %1.75 olarak bulunmuş ve buna benzer çalışmalarda oran %9-75 arası rapor edilmiş (87,88). Multisentrik meme tümörleri 40 ile 49 yaşları arasında sık görülmüştür (89). Çalışmamızda 34 hastada tümör multisentrik yerleşimli olduğu ve 30 ile 82 yaş arasında görülmekle birlikte en sık 53,2 ile 54,3 yaşları arasında saptanmıştır.

Lenfovasküler invazyon da kötü prognostik parametrelerden birisidir. Lenfatik invazyon, nüks için riski arttırırken, kan damarı invazyonu uzak metastaz olasılığını göstermektedir (90). Lenf düğümü pozitif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir (91). Çalışmamızda lenf düğümü tutulumu olan olguların progresyon göstermeyen sağkalım sürelerinin azaldığı görülmüştür (ortalama 10 ay). Ayrıca kemoterapi alan hastaların progresyon göstermeyen sağkalım sürelerinin kemoterapi almayana göre daha uzun olduğu izlenmiştir (ortalama 20 ay).

İnvaziv meme karsinomlarında ER/PR İHKsal boyaları hem prediktif, hem prognostik değerler hakkında bilgi vermektedir. Hormon reseptörlerinin ortaya çıkmasından bu yana aromataz inhibitörleri (anastrozole, letrozole) ve tamoxifen

adjuvan hormonal tedavi amacıyla kullanılmaktadır (92). Prognoz açısından hormon negatif hastalarda mortalite artmıştır (93).

İHKsal pozitif tümör hücreleri tümörleri ER ya da PR pozitifliklerine göre sınıflandırmaktadır. ER > %1 tümörler ER negatif tümörlere oranla daha uzun yaşama sahiptir (93,94).

ER ve PR uzun yıllardan beri ileri evre meme kanserinde steroid reseptör durumu tedavi kararlarını vermede kullanılmaktadır. Büyük çalışmalarda ER pozitif hastalarda hastalıksız sağkalımın ER negatif hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiş olup, San Antonio ve “National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project” verilerine göre hastalıksız sağkalım avantajı 5 yılda %10’dur (91). Bizim çalışmamızda 457 hastada tümör dokusuna uygulanan İHKsal boyalardan ER 250 (%49,7) hastada +3 pozitif, 21 (%4,2) hastada +2, 8 (%1,6) hastada +1 pozitif izlenmiştir. 178 hastada ER tümör dokusunda negatif olarak izlenmiştir. Yapılan bir çalışmada reseptör pozitif tümörler reseptör negatif tümörlere oranla daha küçük boyutlarda olduğu gözlenmiştir (83). Bizim çalışmamızda da ER pozitifliği ile tümör boyutu korele bulunmuştur.

Meme kanserinde hem hastalıksız, hem de genel sağ kalım c-erbB-2 over ekspresyonu gösteren hastalarda daha düşüktür. C-erbB-2’nin meme kanserli hastalarda kemoterapi ve endokrin tedavi için prediktif bir faktör olabileceğini düşündüren veriler mevcuttur (93).

Cerb B2 prognostik ve prediktif faktör olarak önemli bir rol üstlenmektedir (93). Çalışmamızda cerb b2 181 (%40.2) hastada +3 pozitif olarak izlenmiştir. 245 meme karsinomlu hastayı kapsayan çalışmada Cerb B2 +3 pozitifliği yüksek evredeki tümörlerde izlenmiş (94). Çalışmamızda 203 hastada tümörlerde evreleme yapılmış; 61 (%30) hastada tümörler evre 2A olarak raporlanmıştır. Bunu değişen oranlarda evre 1 ve evre 2B takip etmektedir ve evre arttıkça Cerb B2 pozitifliğinin arttığı gözlenmiştir. Cerb B2’nin meme karsinomunda önemli bir prognostik faktör olduğu tümör derecesi lenfovasküler invazyon ile bağımlı ancak tümör çapı, histolojik tip ve ER’den bağımsız olduğunu saptamışlardır (95).

Çalışmamızda proliferasyon belirteci olarak immünohistokimyasal Ki-67 222 (%44,1) olguda çalışılmıştır. Ki-67 LI oranı, ortalama %18 olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada Ki-67 LI > %25 olan tümörlerin daha ileri evre ve daha kötü

prognoza sahip olduğu belirtilmiş (96), özellikle ER olmak üzere hormon reseptörleri ile Ki-67 seviyelerinin bağlı olduğu gösterilmiş (97-99). Yüksek ki-67 seviyelerinin cerb b2 pozitifliği birlikteliği görülmüştür (100) Yapılan bir çalışmada yüksek ki-67 oranlarının ters prognostik faktörlerden olduğu ve %11'den fazla olan ki-67 indeksinin büyük tümör boyutu, ileri tümör evresi ve cerb b2 pozitifliği ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur (101). Bir başka çalışmada ise vasküler ve lenfatik invazyon ki-67'nin yüksek oranlarda olmasıyla ilişkilendirilmiştir (102). Bizim çalışmamızda ki-67 LI yüksek olan olgularda, cerb b2 pozitifliğinin, tümör boyutunun ve evrenin yüksek olduğu saptanmıştır.

Luminal A subgrubunda 24 olguyu içeren bir çalışmada ortalama yaş 56,10 bulunmuş. En sık izlenen tümör histolojik tipi İDK'dur. Tümör evreleri olarak %28,6 evre 1, %50 evre 2, %19 evre 3 bulunmuş. Tümör boyutu ortalama 2 cm'den büyük olarak izlenmiş. Hastalar Ki-67 durumu açısından incelendiğinde; Luminal A grubunun %33,3'ünde, Ki-67 pozitif saptanmış (111). Bizim çalışmamızda ise Luminal A olguların en küçük hasta 32 yaşında olup, en büyük hasta 85 yaşındadır. Ortalama yaş 55 olarak saptanmıştır. Tümör boyutu en küçük 0,5 cm olup en büyük tümör boyutu 5 cm'dir. Bu grup hastalarda ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi %15 olarak saptanmıştır. Lumina A subgrubunda en sık görülen histolojik tip (88 olguda) invaziv duktal karsinomdur. En sık görülen ek tanı 80 olgu %72,3 ile intraduktal karsinomdur.

Bizim çalışmamızda Luminal A grubundaki 139 olgunun 66'sında evreleme yapılmıştır. 17 olgu evre 1, 24 olgu evre 2A, 7 olgu evre 2B, 11 olgu evre 3A, 6 olgu evre 3C olarak raporlanmıştır.

Yapılan bir çalışmada Luminal B gruptaki hastaların %20,8'i evre1, %50,0'ı evre 2, %29,2'si evre 3 olarak izlenmiştir. Hastalar Ki-67 durumu açısından incelendiğinde Luminal B grubunun %100'ünde, pozitiflik saptanmıştır, ortalama ki-67 LI %18 olarak izlenmiştir. Hastalar kemoterapi tedavisi açısından incelendiğinde Luminal B grubunda 19 (%79,2) hastanın kemoterapi tedavisi gördüğü saptandı. Hastalar metastaz varlığına göre incelendiğinde Luminal B grubunda 4 (%16,7) hastada metastaz varlığı saptandı (111). Bizim çalışmamızda 72 olgu luminal B grubunda saptanmıştır. Bu gruptaki hastalarda en küçük yaşın 32, en büyük yaş 86 olduğu izlenmiştir. En küçük tümör boyutu 0,5 cm, en büyük tümör boyutu 10,5 cm

olarak saptanmıştır. Ortalama ki-67 LI %34,76 bulunmuştur. Luminal B grupta 30 hastada evreleme yapılmıştır ve 11 hasta ile en sık evre 1 olarak raporlanmıştır. Luminal B grubunda 49 hasta (%68,1) hastada invaziv duktal karsinom histolojik tipi saptanmıştır.

Luminal A hasta grubunda yaş ortalaması 55 Luminal B hasta grubunda yaş ortalaması 55, Her-2 overekspresyonu hasta grubunda yaş ortalaması 52, triple negatif hasta grubunun yaş ortalaması ise 55 olarak saptanmış olup, bulgularımız literatür ile uyumludur (112,113,114).

Çalışmamızda Triple negatif grupta 69 olgu saptanmıştır. Bu gruptaki hastalarda en küçük yaşı 24 en büyük yaşı 91 olduğu izlenmiştir. En küçük tümör boyutu 0,5 cm en büyük tümör boyutu 10,5 cm olarak saptanmıştır. Ortalama ki-67 LI %33,97 bulunmuştur. Bu grupta 35 hastada evreleme yapılmıştır ve 12 hasta evre 2A, 10 hasta evre 2B olarak raporlanmıştır. Triple negatif grupta 31 hasta (%44,9) hastada invaziv duktal karsinom histolojik tipi saptanmıştır. 5 hastada bazal benzeri karsinom, 6 hastada metaplastik karsinom, 4 hastada berrak hücreli karsinom tanısı verilmiştir. Triple Negatif meme kanserleri, diğer meme kanserlerine göre daha agresiv fenotipli olup ve daha kötü prognoza sahiptir. Rekürrens ve uzak organ metastaz oranlarının daha yüksek ve erken dönemde olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (108, 109,115).

PET-CT non invaziv olduğu için ve meme kanserleri de dahil olmak üzere birçok tümörde evreleme uzak metastazları ve aksilla dışı lenf düğümü tutulumunu göstermede etkilidir (103) Çalışmamızda 384 hastada radyolojik olarak aksiller metastaz durumu değerlendirilmiş olup, 11 hastada metastaz düşünülmüştür. 347 hastada radyolojik olarak metastaz düşünülmemiştir. 26 hastada ise radyolojik olarak metastazla uyumlu olabileceği düşünülmüştür. Ancak benign lezyonlarda 18F-FDG yüksek tutulumu olabilmekte ve bu yanlış pozitifliğe neden olmaktadır (104,105). PET CT taramada beklenmeyen bir lenf düğümünde aktivite saptanırsa mutlaka histopatolojik doğrulama önerilmektedir (106).

Gelişmekte olan ülkelerde, meme kanseri vakaları sıklıkla ileri evrede tanılanırken, Kuzey Amerika'da meme kanserli kadınların büyük bölümü evre 0 ve I'de tanılanmaktadır (107). Ülkemize gelince Doğu Anadolu'da tanı sırasındaki evrenin daha çok lokal ileri ve metastatik meme kanseri olduğunu söyleyebiliriz.

Dicle Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, evre I, II meme kanseri oranı %21, evre II, IV meme kanseri oranı ise %79'dur. İstanbul Tıp Fakültesi Meme Ünitesi'ndeki verilere göre evre I, II meme kanseri oranı %83 olup, bu oran batı ülkelerindekine benzerdir.

Antalya ve İzmir'de de erken evre meme kanseri oranı %50'den fazladır. Bu bölgesel farklılık, eğitim, ekonomik nedenler, muayene ve mamografi olanaklarının daha fazla olması, menapoz klinikleri ve halkın öncelikleri ile ilgili olabilir. Ülkemizde, 5.000'in üzerinde genel cerrahi uzmanı, 1.500'e yakın radyolog, 1000 civarında patoloğ, 200 kadar medikal onkolog, 400 kadar radyasyon onkoloğ u vardır. Özellikle medikal onkolog sayısı belirgin olarak azdır. Bu hekimlerin ülke genelinde dağılımı da oldukça heterojendir (ISBN: 978-975-590-300-2 Bakanlık Yayın Numarası: 777 Aralık 2009). Bizim çalışmamızda elimizde hastaların yaşadığı şehir ile ilgili net bilgi olmamasına karşın Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji bölümü çevre illere oranla daha etkin olanaklara sahip olduğundan gelen hastaların vakalarımızın sadece Antalya verileri olmadığı belirtmek isteriz.

Meme karsinomuna bağlı mortalite oranlarında belirgin azalmanın sağlandığı ülkelerde, tarama programları ile olguların erken evrelerde tanı aldığı dikkati çekmektedir (109).

6. SONUÇLAR

Çalışmaya 01 Ocak 200-31 Aralık 2010 tarihleri arasında 10 yıllık sürede meme karsinomu tanısı alıp patoloji raporu yazılan 503 vaka dâhil edilmiştir. Meme karsinomu tanısı alan en genç hasta 24 yaşında olup en yaşlı hasta 92 yaşındadır. Ortalama yaş 54,34 bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 503 olgunun 4'ü (%8) basit mastektomi, 18'i (%3,6) iğne biopsi (sadece kor biyopsisi olan), 105'i (%20,8) konsültasyon blokları, 107'si (%25,4) lumpektomi ve 269'u (%53,5) modifiye radikal mastektomi materyallerinden oluşmaktadır.

Çalışmadaki 503 hastanın 408'inin (%97) menapoz durumu hakkında veri bulunmaktadır. 254 (%50,5) hastanın tanı anında menapozda olduğu saptanmıştır. 234 (%46,5) hastanın tanı anında menapozda olmadığı saptanmıştır. 15 hastanın menapoz durumu ile ilgili olarak veri bulunamamıştır.

Histopatolojik tanıları incelenen 503 hastada tümör tipi sayı ve dağılımı 298 (%59,5)'i invDK, 40 (%8) hasta int.DK ve 27 hasta (%5,4)'si inv.LK ve azalan oranlarda BBK, inv.mpK, MK, inv.MK, NEK, mic.invK, BHK, ind.PK, ind.mpK, MxK, MuK, PK, inv AK, ASK, TYHK, TuK, uk, FT, Paget hastalığı olarak saptanmıştır.

503 meme karsinomlu hastanın 378'inde ek tanı verilmiştir. 287 hastada (%57,1) intDK ve 32 (%6,4) hastada FA, ve daha az oranlarda PASH, LN, metaplastik karsinom, invLK, AP, TYHK, invDK, MuK izlenmiştir. İnvaziv tümör tanısı alanlarda en sık eşlik eden intDK olduğu görülmüştür.

503 hastanın 34 (%6,8)'ünde tümör multisentrik yerleşimli saptanmış olup, 469 (%93,2) hastada tümör boyutu makroskopik ve mikroskopik saptanmıştır. En küçük tümör boyutu 0,5 cm, en büyük tümör boyutu 12,5 cm, ortalama tümör boyutu ise 2 cm olarak saptanmıştır.

Gönderilen materyallerden meme karsinom tanısı olan 503 hastanın 369'unda lenf düğümü metastazı açısından veri bulunmuştur. 369 hastanın 201 (%54)'inde lenf düğümü metastazı saptanırken, 167 (%45), 29 hastada lenf düğümü metastazı izlenmemiştir. Yalnızca 1 (%1) hastada mikrometastaz görülmüştür. Çalışmamızda

konsultasyon blokları ve iğne biopsilerinin sayısı fazla olduğu için lenf düğümü sayısı çalışmaya dahil edilmemiştir.

Meme karsinomu tanısı almış vakaların 453 (%90,1)'ünde tümör invazyonu izlenmiştir. 48 (%9,5) hastada tümör non invaziv özellikte olduğu görülmüştür.

203 hastada tümörlerde evreleme yapılmıştır. 61 (%30) hasta ile tümörler evre2A olarak raporlanmıştır. 47 (%23,2) hasta Evre 1, 37 (%18,2) hasta Evre 2B etmektedir. 34 (%16,7) hasta Evre 3A, 19 (%3,4) hasta Evre 3C olarak raporlanmıştır.

457 hastada tümör dokusuna uygulanan İHKsal boyalardan ER 250 (%49,7) hastada +3 pozitif, 21 (%4,2) hastada +2, 8 (%1,6) hastada +1 pozitif izlenmiştir. 178 hastada ER tümör dokusunda negatif olarak izlenmiştir.

450 hastaya İHKsal PR boyası uygulanmıştır. 213 (%39,4) hastada +3 pozitif, 28 (%5,6) hastada +2, 9 (%1,8) hastada +1 pozitif izlenmiştir. 198 hastada PR tümör dokusunda negatif olarak izlenmiştir.

450 hastada tümör dokusuna uygulanan İHKsal boyalardan cerb b2 181(%36) hastada +3 pozitif, 44 (%8,7) hastada +2, 22 (%4,4) hastada +1 pozitif izlenmiştir. 203 hastada cerb B2 tümör dokusunda negatif olarak izlenmiştir.

451 hastada kemoterapi tedavisi açısından veri elde edilmiştir. 397 hastada kemoterapi tedavisi uygulanmıştır, 54 hasta kemoterapi almamıştır.

İHKsal Ki-67 boyası uygulanmış olgularda evre ile KI-67 LI karşılaştırılmış ve Ki-67 yüksek olguların evresinin yüksek olduğu görülmüştür.

384 hastada radyolojik olarak aksiller metastaz durumu değerlendirilmiş olup, 11 hastada metastaz düşünülmüştür. 347 hastada radyolojik olarak metastaz düşünülmemiştir. 26 hastada ise radyolojik olarak metastazla uyumlu olabileceği düşünülmüştür.

Yaşla birlikte ER, PR ve Ki-67 yüzdelerinin arttığı görülmüştür. Lenf düğümü metastazı ile menapoz durumu karşılaştırıldığında 103 postmenapozal olguda lenf düğümü metastaz oranı %52 saptanmışken, %48 olguda lenf düğümü metastazı görülmemiştir.

Hastanın en son hastaneye geldiği tarih baz alınarak progresyon göstermeyen hastalıksız sağkalım süresinin Ki-67 ile ilişkisi saptanmıştır. Ki-67 indeksi yükseldikçe sağkalım süresinin azaldığı dikkati çekmiştir.

Hastaliksız sağ kalım süresinin tümör boyutu ile karşılaştırılmasında tümör boyutu arttıkça sağ kalım süresinin azaldığı dikkati çekmektedir. Tümör boyutu ve evresi karşılaştırıldığında, tümör boyutu ile evrenin doğru orantılı artışı saptanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 503 hastanın 317 (%63,1)'sinde ER, PR ve cerb B2 çalışıldığı için yeni moleküler sınıflamaya göre değerlendirmeye alındı. 186 (%36,9) olguda hormon reseptörleri ve cerb B2 hakkında veri bulunamadı. 139 olgu luminal A, 72 olgu luminal B, 67 olgu HER2 (+), 69 olgu triple negatif olarak sınıflandırıldı.

Meme kanseri sıklığı, kadın nüfusu içerisinde ilk sıradadır. Kendi olgularımıza ait histopatolojik ve prognostik özelliklerin bilinmesi, kendi bölgemize ve ülkemize ait varsa farklılıkların ortaya çıkarılmasına yardımcı olacaktır.

7. ÖZET

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ PATOLOJİ ARŞİVİNDEKİ 10 YILLIK (2000-2010) MEME KANSERİ OLGULARININ HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Bu çalışmanın amacı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan malign meme tümörlerinin dökümünü yaparak, bunların histopatolojik ve prognostik özelliklerini sınıflamaktır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından 2000-2010 yılları arası meme tümörleri retrospektif olarak tarandı. Beş yüz üç meme karsinomlu olgu değerlendirmeye alındı. Hastaların klinik (yaş, menopoz durumu, takip süresi, radyolojik bulguları) ve histopatolojik (tümör tipi, boyutu, evresi, lenf düğümü durumu, ki67 labeling indeks, hormon reseptörleri, cerbB2 durumu) özellikleri taranarak, 2007 Microsoft Office Excel programına işlendi. Ayrıca tümörler moleküler sınıflandırmaya göre; luminal A, luminal B, cerbB2 pozitif, Triple negatif olarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçların Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı danışmanlığında SPSS-18 programı kullanılarak değerlendirildi.

Bölümümüzde son 10 yılda 503 yeni hasta meme karsinomu tanısı almıştır. Olgularımızın daha çok 50 yaşın üzerindeki hastalar olduğu saptanmıştır. Tümör boyutu, çoğunlukla 2 cm'nin üzerinde olup, en sık görülen histopatolojik tip invaziv duktal karsinomdur. Olguların %40'ında lenf düğümü tutulumu saptanmıştır. Bulgularına ulaşılabilen 203 olguda evreleme yapılmıştır. En sık 61 (%30) hasta ile tümörler evre 2A olarak saptanmıştır. En önemli prognostik parametre olarak kabul edilen lenf düğümü tutulumu ile tümörün boyutu, diferansiyasyon derecesi ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($P<0.01$).

Anahtar kelimeler: ER, PR, cerb B2, Ki/67 LI, meme tümörleri.

8. ABSTRACT

HISTOPATHOLOGIC - CLINICOPATHOLOGIC FEATURES OF BREAST CANCER CASES BETWEEN 2000-2010 IN THE PATHOLOGY DEPARTMENT OF AKDENİZ UNIVERSITY

The aim of this study was to classify malignant breast cancers diagnosed at the department of medical pathology, Faculty of Medicine, Akdeniz University, by breaking down their histopathological and prognostic features. Breast cancers between the years 2000 and 2013 were screened retrospectively and 503 breast cancers were chosen for evaluation. The patients' clinical (age, menopausal status, clinic follow up, radiological findings) and histopathological features (tumour type, size, stage, lymph node, status, Ki-67 labelling index, hormone receptors, cerbB2 status) were screened and processed on Microsoft Office Excel 2007. In addition the tumours were evaluated according to their molecular features; Luminal A, Luminal B, cerb B2, Triple negative. The results were evaluated with the help of University's Department of Biostatistics and Medical Informatics and assessed using SPSS-18 software.

In our department, 503 new patients were diagnosed with breast carcinoma over the last ten years. Most patients were found to be over the age of 50. Most tumours were over 2 cm in size and the most common histological type was invasive ductal carcinoma. Lymph node involvement was detected in 40% of cases. Staging was carried out in 203 cases and 30% of patients were found to have stage 2A tumours. Lymph node involvement and tumour size which are considered most important prognostic parameters, were found to have a statistically significant correlation with the degree of differentiation and stage.

Key words: ER, PR, cerb B2, Ki/67 LI, breast tumours.

9. KAYNAKLAR

1. Türkiye’de meme kanseri erken tanı ve tarama programlarının hazırlanması. Sağlık Bakanlığı meme kanseri erken tanı ve tarama alt kurulu raporu. The Journal of Breast Health 2009; 5(3).
2. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Dizbay Sak S, Tükün A, Yalçın B. Meme kanserlerinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. The Journal of Breast Health 2011; 7: 47-67.
3. De Laurentiis M, Cianniello D, Caputo R, Stanzione B, Arpinob G, Cinieric S, et al. Treatment of triple negative breast cancer (TNBC): current options and future perspectives. Cancer Treatment Reviews 2010; 36: 80-6.
4. Schnitt SC, Collins LC. Biopsy Interpretation of the Breast, Second Edition, Lippincott Williams and Wilkins 2013.
5. Lakhani SR, Ellis OI, Schnitt JS, Tan HP, Van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon 2012 4th Edition.
6. Hicks DG, Lester SC. Diagnostic Pathology Breast 2012, Amersys
7. Cancer Facts And Figures, American Cancer Society 2012, Atlanta
8. Ozmen V. Breast cancer in the world and Turkey. Meme Sağlığı Dergisi 2008; 4: 7-12.
9. Tavassoli FA, Deville P. Pathology & Genetics Tumors International Academy Of Pathology, tumors of female genital tract and breast. IARC Presss, Lyon, France 2003; 13-60.
10. Kast K, Krause M, Schuler M, Friedrich K, Thamm B, Bier A. Late onset Li-Fraumeni Syndrome with bilateral breast cancer and other malignancies: case report and review of the literature, BMC Cancer 2012; 12: 217-24.
11. Lerebours F, Lidereau R. Molecular alterations in sporadic breast cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2002; 44: 121-41.
12. Farooq A, Walker LJ, Bowling J, Audisio RA, Cowden syndrome, Cancer Treatment Reviews 2010; 36: 577-83.
13. Clarke RB. Steroid receptors and proliferation in the human breast. Steroids 2003; 68: 789-94.
14. O’Hanlon DM, Fitzsimons H, Lynch J, Tormey S, Malone C, Given HF. Soluble adhesion molecules (E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1) in breast carcinoma. European Journal of Cancer 2002; 38: 2252-7.
15. Gasparini G. Clinical significance of determination of surrogate markers of angiogenesis in breast cancer. Critical Reviews in Oncology: Hematology 2001; 37: 97-114.

16. Vona-Davis L, Rose DP. Angiogenesis, adipokines and breast cancer, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2009; 20: 193-201.
17. Gudjonsson T, Adriance CM, Sternlicht MD. Myoepithelial cells: Their origin and Function in Breast Morphogenesis and Neoplasia. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 2005; 10: 3.
18. Deugnier MA, Teuliere J, Faraldo M, Thiery JP, Glukhova M. The importance of being a myoepithelial cells lack corresponding immuophenotypic markers. *Breast Cancer Research* 2003; 5: 151-6.
19. Boecker W. *Prenoplasia of the breast*. Munich, Elsevier GmbH press 2006; 1: 2-9.
20. Rosai J. *Rosai and Ackermann's Surgical Pathology*, 9th edition, Elsevier, China 2004; 1787-826.
21. Calle EE, Heath CW, McMahon JM, Coates RJ, Liff JM, Franceschi S, et al. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborativereanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet* 1996; 347: 1713-27.
22. Mahabir S. Association Between Diet During Preadolescence and Adolescence and Risk for Breast Cancer During Adulthood. *Journal of Adolescent Health* 2012; XXX: 1-6.
23. Dumitrescu RG, Shields PG. The etiology of alcohol-induced breast cancer, *Alcohol* 2005; 35: 213-25.
24. Terry MB, Zhang FF, Kabat C, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AU, et al. Lifetime Alcohol Intake and Breast Cancer Risk. *AEP* 2006; 16: 230-40.
25. Dabbs DJ. *Breast Pathology* 2012.
26. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rjin M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraitsof humanb breast tumors. *Nature* 2000; 406(6797): 747-52.
27. Rock CL, Byers TL, Colditz GA, Demark-Wahnefried W, Ganz PA, Wolin KY, et al. Reducing breast cancer recurrence with weight loss, a vanguard trial: The Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) Trial, *Contemporary Clinical Trials* 2012.
28. Kumar V. *Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease* 8th Edition, China 2010.
29. Bocker W, Moll R, Poremba C. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Invest* 2002; 82: 737-46.
30. Türkiye Klinikleri *J Med Oncol-Special Topics* 2012; 5 (2).
31. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(14): 8418-23.

32. Reis-Filho J, Milanezi F, Steele D. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 2006; 49: 10–21.
33. TC Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı Ulusal Kansere Programı 2009-2015. Ed. Tuncer M. Türkiye kansere istatistikleri. Kadınlarda görülen ilk on kansere türü. Ankara 2009.
34. Anderson BO, Yip CH, Ramsey SD. Breast cancer in limited-resource countries: health care systems and public policy. *The Breast Journal* 2006; 12(1): 54-69.
35. Parkin DM, Fernandez LMG. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *The Breast Journal* 2006; 12(1): 70-80.
36. Smith RA, Caleffi M, Albert U. Breast cancer in limited-resource countries: Early detection and ccess to care. *The Breast Journal* 2006; 12(1): 16-26.
37. Coughlin SS, Ekwueme DU. Breast cancer as a global health concern. *Cancer Epidemiology* 2009; 33: 315-8.
38. Canda MŞ (ed). Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1995; 1(1-2): 1-53; 1999; 5(3-4): 87-148.
39. Kayar R. Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası (1997-2000). III Cilt, İzmir: Meme Hastalıkları Derneği Yayın No:1, İzmir: Duyal Basımevi 2000; 150.
40. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer* 2003; 39(12): 1718-29.
41. Freitas Jr R, Freitas NM, Curado MP, Martins E, Silva CM, RahalRM, et al. Incidence trend for breast cancer among young womenin Goiânia, Brazil. *Sao Paulo Med J* 2010; 128(2): 81-4.
42. Hadjisavvas A, Loizidou MA, Middleton N, Michael T, Papachristoforou R, Kakouri E, et al. An investigation of breastcancer risk factors in Cyprus: a case control study. *BMC Cancer* 2010; 10: 447.
43. CI Li, DJ Uribe and JR Daling. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer, *British Journal of Cancer* 2005; 93: 1046-52.
44. Türkiye Ekopatoloji Dergisi 2005; 11 (2): 59-64.
45. Balabram D, Araújo FB, Porto SS, Rodrigues JS, Sousa AS, Siqueira AL, Gobbi H. Changes in mastectomy rates at a Brazilian public hospital over 20 years (1989 to 2008). *Sao Paulo Med J* 2012; 130(6): 360-6.
46. Eisenberg ALA, Koifman S. Aspectos gerais dos adenocarcinomasde mama, estadiamento e classificação histopatológica com descriçãodos principais tipos. *Rev Bras Cancerol* 2000; 46(1): 63-77.
47. Tavassoli FA. Pathology of the breast. 2a ed. Stanford: Appleton and Lange 1999.
48. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747–52 [PubMed: 10963602].

49. Sorlie T, Perou C, Tibshirani R. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumorsubclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869–74. [PubMed:11553815].
50. Carey L, Perou C, Livasy C. Race, breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study. *JAMA* 2006; 295: 2492–502.
51. Dent RTM, Pritchard KI, Hanna WM. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429–34 [PubMed: 17671126].
52. Bauer K, Brown M, Cress R. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR) negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triplenegativephenotype: A population-based study from the california cancer registry. *Cancer* 2007; 109: 1721–8 [PubMed: 17387718].
53. Morris G, Naidu S, Topham A. Differences in breast carcinoma characteristics in newlydiagnosed African-American and Caucasian patients: A single-institution compilation comparedwith the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 2007; 110: 876–84 [PubMed: 17620276].
54. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K. Immuno histochemical and clinical characterization of the basallikesubtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367–74.
55. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE. Expression of luminal and basal cytokeratins inhuman breast carcinoma. *J Pathol* 2004; 203: 661671. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance amonggene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 560–9.
56. Lin NU, Claus E, Sohl J. Sites of distant recurrence andclinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breastcancer. *Cancer* 2008; 113: 2638–45.
57. Krishnamurthy S, Poornima R, Challa VR, Basavana YG. Goud Indian Surg Oncol (March 2012) 3(1):12–16DOI 10. 1007/s13193-012-0138-2 Triple Negative Breast Cancer - Our Experience and Review.
58. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ. Survival amongwomen with triple receptor-negative breastcancer and brain metastases. *Ann Oncol* 2009; 20: 621–7.
59. Chao TC, Wang CS, Chen SC, Chen MF. Metaplastic carcinomas of the breast. *J Surg Oncol* 1999; 71: 220-5.
60. Tavassoli FA. Classification of metaplastic carcinomas of thebreast. *Pathol Annu* 1992; 27 Pt 2: 89-11.
61. Park JH, Han W, Kim SW, Lee JE, Shin HJ, Kim SW, et al. Theclinico pathologic characteristics of 38 metaplastic carcinomas ofthe breast. *J Breast Cancer* 2005; 8: 59-63
62. Beatty JD, Atwood M, Tickman R, Reiner M. Metaplastic breastcancer: clinical significance. *Am J Surg* 2006; 191: 657-64.

63. Gutman H, Pollock RE, Janjan NA, Johnston DA. Biologic distinctions and therapeutic implications of sarcomatoid metaplasia of epithelial carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 193-9.
64. 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.
65. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Franko J, Klimberg VS, Bland K. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 166-73.
66. Wargotz ES, Deos PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20: 732-40.
67. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer* 1990; 65: 272-6.
68. Righi L, Sapino A, Marchió C, Papotti M and Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: established facts and unresolved problems. *Semin Diagn Pathol* 2010; 27: 69-76.
69. Zhang Y, Chen Z, Bao Y. Invasive neuro endocrine carcinoma of the breast: a prognostic research of 107 Chinese patients. *Noplasma* 2013; 60(2): 215-22.
70. Tian Z, Wei B, Tang F. Prognostic significance of tumor grading and staging in mammary carcinomas with neuro endocrine differentiation. *Human Pathology* 2011; 42(8): 1169-77.
71. Scoopsi L, Andreola S, Pillotti S, Bufalino R, Baldini MT, Testori A, et al. Mucinous carcinoma of the breast. A clinicopathologic, histochemical, and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 702-11.
72. Toikkanen S, Kujari H. Pure and mixed mucinous carcinomas of the breast: a clinicopathologic analysis of 61 cases with long-term follow-up. *Hum Pathol* 1989; 20: 758-64.
73. Shousha S, Coady AT, Stamp T, James KR, Alagband-Zadeh J. Oestrogen receptors in mucinous carcinoma of the breast: an immunohistological study using paraffin wax sections. *J Clin Pathol* 1989; 42: 902-5.
74. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1442-8.
75. Anan K, Mitsuyama S, Tamae K, Nishihara K, Iwashita T, Abe Y, et al. Pathological features of mucinous carcinoma of the breast are favorable for breast-conserving therapy. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 459-63.

76. Luna-More S, Gonzalez B, Acedo C. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: A new special type of invasive mammary carcinoma. *Pathol Res Pract* 1994; 1.
77. Luna-More S, de los Santos F, Breton JJ. Estrogen and progesterone receptors, c-erbB-2, p53 and Bcl-2 in thirty tree invasive micropapillary breast carcinoma. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 27-32.
78. Yiğit S, Aydın Ergun S, Kahraman A. Memenin invaziv mikropapiller karsinomu: klinikopatolojik özellikleri ve invazivduktal karsinomlarla karşılaştırılması. 2004, cilt 20, sayı 1-2; 10-13.
79. Kaya H, Midi A, Güllüoğlu B, Arıbal E. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Marmara Medical Journal* 2004; 17: 39-41.
80. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24, 740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1): 181–7.
81. Widodo I, Ferronika P, Harijadi A, Triningsih E, Utoro T. Soeripto Clinicopathological Significance of Lymphangiogenesis and Tumor Lymphovascular Invasion in Indonesian Breast Cancers *Asian Pacific J Cancer Prev* 14 (2): 997-1001.
82. Schoppmann SF, Fenzl A, Nagy K. VEGF-C expressing TAMs in lymph node positive breast cancer: impact on lymphangiogenesis and survival. *Surgery* 2006; 139: 839-46.
83. El Ghohary YM, Metwally G, Saad RS. Prognostic significance of intratumoral and peritumoral lymphatic density and blood vessel density in invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 578-86.
84. Schnitt SJ. Traditional and newer pathologic factors. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001.
85. Danko ME, Bennett KM, Zhai J, Marks JR, Olson JA Jr. Improved staging in node-positive breast cancer patients using lymph node ratio: results in 1,788 patients with long-term follow-up. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 797–805.e1, 805–7.
86. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grade for 22616 cases of breast cancer. *Cancer* 1991; 68: 2142-9.
87. Bozzini A, Renne G, Meneghetti L, Bandi G, Santos G, Vento AR. Sensitivity of imaging for multifocal-multicentric breast carcinoma. *BMC Cancer* 2008; 8: 275.
88. Rezo A, Dahlstrom J, Shadbolt B, Rodins K, Zhang Y, Davis AJ, et al. Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. *Breast* 2011; 20: 259-63.
89. Okumura S, Mitsumori M, Yamauchi C, Kawamura S, Oya N, Nagata Y, et al. Feasibility of breast-conserving therapy for macroscopically multiple ipsilateral breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 146-51.

90. Mohammed RAA, Martin SG, Mahmmud AM, Macmillan RD, Gren AR, Paish EC, et al. Objective assessment of lymphatic and bloodvascular invasion in lymph node negative breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow-up. *Journal of Pathology* 2011; 223(3): 358.
91. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary. *Breastcancer Semin Oncol* 1988; 15: 20-5.
92. Fisher B, Jeong JH, Bryant J. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004; 364 (9437): 858–68.
93. Gancberg D, Järvinen T, di Leo A. Evaluation of HER-2/NEU protein expression in breast cancer by immuno histochemistry: an interlaboratory study assessing thereproducibility of HER-2/NEU testing. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 74: 113-20.
94. Aryandono T, Harijadi, Soeripto. Survival from Operable Breast Cancer: Prognostic Factors in Yogyakarta, Indonesia *Teguh Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2006; Vol 7.
95. Aryandono T, Harijadi, Ghazali A. Correlation of clinical, pathological status, hormone receptor and c-erbB-2 oncoprotein in breastcancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000; 2: 600-6.
96. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, Ortmann O. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139(2): 539-52. doi: 10.1007/s10549-013-2560-8. Epub 2013 May 16
97. Spyrtas F, Ferrero-Pouss M, Trassard M, Hache`ne K, Phillips E, Tubiana-Hulin M, Le Doussal V. Correlation between MIB-1 and other proliferation markers: clinical implications of the MIB-1 cutoff value. *Cancer* 2002; 94(8): 2151.
98. Brown RW, Allred CD, Clark GM, Osborne CK, Hilsenbeck SG. Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2(3): 585–92.
99. Kontzoglou K, Palla V, Karaolani G, Karaikos I, Alexiou I, Pateras I, Konstantoudakis K, Stamatakis M. Correlation between Ki67 and Breast Cancer Prognosis. *Oncology* 2013; 84(4): 219–25. doi:10.1159/000346475
100. Aleskandarany MA, Green AR, Benhasouna AA, Barros FF, Neal K, Reis-Filho JS, Ellis IO, Rakha EA. Prognostic value of proliferation assay in the luminal, HER2-positive, and triple negative biologic classes of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012; 14(1): R3.

101. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 26(34):5569-5575.doi: 10.1200/JCO.2008.17.0829
102. Jacquemier J, Charafe-Jauffret E, Monville F, Esterni B, Extra JM, Houvenaeghel G, et al. Association of GATA3, P53, Ki67 status and vascular peritumoral invasion are strongly prognostic in luminal breast cancer. *Breast Cancer Res* 2009; 11(2): R23. doi: 10.1186 / bcr2249
103. Podoloff DA, Advani RH, Allred C. NCCN Task Force report: Positron Emission Tomography (PET)/Computed Tomography (CT) scanning in cancer. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2007; 5(1): S1-S22.
104. Cook ĞJR, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* 2004; 34(2): 122-33.
105. Ulurluer G, Kibar M, Yavuz S, Kuzucu A, Serin M. Received 20 December 2012; Accepted 11 February 2013.
106. Ataergin S, Arslan N, Ozet A, Ozguven MV. Abnormal 18F-FDG uptake detected with positron emission tomography in a patient with breast cancer: a case of sarcoidosis and review of the literature. *Case Reports in Medicine* 2009, Article ID 785047, 4 pages.
107. Anderson BO, Braun S, Carlson RW. Overview of breast health care guidelines for countries with limited resources. *The Breast Journal* 2003; 9(2): 42-50.
108. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative earlystage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5652-7.
109. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancerstatistics, 2002. *Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
110. Dees EC, Shulman LN, Souba WW, Smith BL. Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? An algorithm for assessment of impact of axillary dissection. *Ann Surg* 19; 226: 279-86.
111. Volkan T, Mehmet Y, Hakan P. Meme kanserleri sub gruplarının sıklığı ve sağ kalım üzerine etkileri. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2013; 17: 88-97.
112. Dawson SJ, Provenzano E, Caldas C. Triple-negative breast cancers: clinical and prognostic implications. *Eur J Cancer* 2009; 45 (suppl 1): 27-40.
113. Lund MJ, Trivers KF, Porter PL. Race and triple negative threats to breast cancer survival: a populationbased study in Atlanta, GA. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 357-70.

- 114.** Bouchalova K, Cizkova M, Cwierka K. Triple negative breast cancer: current status and prospective targeted treatment based on HER1 (EGFR), TOP2A, and C-MYC gene assessment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009; 153: 13-7
- 115.** 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: 1721-8.