



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
YÖNTEMLE MOLEKÜLER SUBTİPLENDİRME VE PROGNOSTİK
DEĞERLENDİRME**

Dr. Asuman Kilitci

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BOLU 2014

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLE MOLEKÜLER
SUBTİPLENDİRME VE PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME

Dr. Asuman Kilitci

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Gülzade Özyalvaçlı

BOLU 2014

Bu tez Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2014.08.19.710 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Patoloji eğitimim süresince büyük emeği olan saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Fahri Yılmaz, Prof. Dr. Çetin Boran, Yrd. Doç. Dr. Gülzade Özyalvaçlı, Yrd. Doç. Dr. H. Müzeyyen Astarıcı'ya; tez seçiminde yol gösteren Uz. Dr. Esra Zeynep Coşkunoğlu'na,

Tez çalışmamın istatistik kısmını anlamamda yardımcı olan Kardiyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Alim Erdem'e;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm laboratuvar personeline,

Destegini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER:	1
2.1. Anatomi	1
2.2 Meme Histolojisi	3
2.2.1 Duktal sistem	3
2.2.2 Meme lobülleri.....	3
2.2.3 Meme stroması.....	4
2.2.4 Meme başı ve areola	5
2.3 Normal Meme Dokusunda İmmünohistokimyasal Boyanma Özellikleri	5
2.4 Meme Tümörü Gelişiminde Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
2.5 Etyoloji	6
2.6 Sınıflama	9
2.7 Meme Karsinomlarında Morfolojik Prognostik Faktörler	21
3. MATERYAL METOD	26
3.1 Olgu seçimi ve klinikopatolojik parametrelerin belirlenmesi	26
3.2 İmmünohistokimyasal Boyama	27
3.3 İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi	27
3.4 İmmünohistokimyasal Boya Sonuçlarına Göre Olguların Alt tiplere Ayrılması	27
3.5 İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR	28
4.1 Olguların Klinik Ve Histopatolojik Özellikleri	28
4.2 İmmünohistokimyasal Çalışma Sonuçları ve Olguların Moleküler Alt tiplere Ayrılması	30
4.3 Moleküler Alt tiplerin Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi	39
5. TARTIŞMA	47

6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	55
EKLER.....	63
EK-1: TABLOLAR DİZİNİ.....	63
EK-2: ŞEKİLLER DİZİNİ	64
EK- 3: RESİMLER DİZİNİ	65

KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer - Amerikan Birleşik Kanser Komitesi

BBA: Büyük büyütme alanı

BRCA1: Breast cancer type 1

BRCA2: Breast cancer type 2

CK: Sitokeratin

DKİS: Duktal Karsinoma İn situ- İnsitu Duktal Karsinom

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor - Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

EMA: Epithelial membrane antigen

ER: Östrojen Reseptörü

GEP: Gen ekspresyon profili

GSK: Genel Sağlıkım

H&E: Hematoksilin & Eozin

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Human Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2

HMWCK: High Molecular Weight Cytokeratin - Yüksek Molekül Ağırlıklı Sitokeratin

HR: Hormon Reseptörü

HSK: Hastalıksız Sağlıkım

İDK: İnvaziv Duktal Karsinom

İHK: İmmunhistokimya

İLK: İnvaziv Lobüler Karsinom

LCIS: Lobular Carcinoma In situ - İnsitu Lobüler Karsinom

LMWCK: Low Molecular Weight Cytokeratin - Düşük Molekül Ağırlıklı Sitokeratin

NE: Nöroendokrin

PR: Progesteron Reseptörü

SMA: Smooth muscle actin (düz kas aktini)

TDLU: Terminal Duktal Lobüler Ünite

TMA: Tissue Microarray - Doku Mikroarray

WHO: World Health Organization - Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Meme kanseri oldukça sık görülen bir hastalıktır ve farklı biyolojik davranışlar sergileyen heterojen bir tümördür. Yaş, histolojik derece, tümör boyutu, östrojen reseptör (ER) durumu gibi klinik ve patolojik prognostik faktörler hastaların adjuvan hormon tedavisi, radyoterapi ve kemoterapiye ihtiyaçları olup olmadıklarını belirlemek için kullanılmaktadır. Fakat bu geleneksel prognostik faktörler, bireysel farklılıklar ve meme tümörlerinde gözlenen heterojenite nedeniyle her hastada prognozu belirlemede, tedaviyi yönlendirmede, lokal rekürrens ve mortaliteyi önlemede yeterli başarıyı gösterememektedir.

Henüz kabul edilmiş kesin sınırlar olmamakla birlikte çalışmalarda en sık kullanılan moleküler sınıflama 5 alttipi içerir. Bunlar 'lüminal A, lüminal B, human epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) eksprese eden, bazal-like ve null tip'dir.

Bu çalışmada, kliniğimize gelen invaziv meme karsinom tanısı almış 79 olgunun retrospektif olarak immünohistokimyasal boyanma profillerinin analizini yapmak yolu ile moleküler alt tiplerinin belirlenmesi ve bu subtiplerin prognostik faktörlerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Tüm olgulara ait seçilmiş tümör bloklarında immünohistokimyasal olarak, ER, PR, HER2 ve CK5/6 ekspresyonları değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, en sık görülen histolojik tip İnvaziv Duktal Karsinomdu. Lüminal A, en sık moleküler subtipi. Lüminal A'ların çoğunun grade'i II iken, bazal-like tümörlerin tamamı grade III olarak bulundu. Grade I olguların çoğu lüminal A tipindeydi. Olguların yarısına yakınında tanı anında tümör çapı 2-5 cm arasındaydı. İstatiksel olarak moleküler subtipler ve prognostik faktörlerle anlamlı ilişki saptanamamıştır. Ancak literatürle uyumlu olarak, 2 cm'den küçük tümör oranı lüminal A tipte fazlaydı. 2 adet medüller karsinom olgusu literatürle uyumlu olarak bazal-like tip olarak bulundu. Bazal-like grupta tümör grade'inin diğer tiplere göre daha yüksek olduğunu gözlemledik.

SUMMARY

Breast cancer is a very common disease and heterogeneous tumor that exhibits very different biological behavior. Some clinical and pathological prognostic factors such as age, histological grade, tumor size and estrogen receptor (ER) status are used for patients to determine whether the needs of adjuvant hormonal therapy, radiotherapy and chemotherapy. However, for each patient, this traditional prognostic factors can not demonstrate sufficient success; determining the prognosis, choice of treatment, to prevent local recurrence and mortality due to individual differences, and the heterogeneity observed in breast tumors.

Although, there is not adopted strict limits yet, classification of 5 subtype is used most commonly in studies. These are 'luminal A, luminal B, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) overexpressing, basal-like and null type.'

In this study, it is aimed to evaluate the relation between prognosis and these subtypes. We analyzed retrospectively by immunohistochemical staining profiles of molecular subtyping of 79 invasive breast carcinomas in our clinic.

ER, PR, HER2 and CK5/6 were stained to all of the tumors by immunohistochemically.

Finally, the most common histological type was invasive ductal carcinoma. Luminal A was the most frequent subtype. While most luminal A tumors were grade II, most basal-like tumors were grade III. The majority of grade I tumors were luminal A. Nearly half of the patients had tumors between 2-5 cm in diameter at diagnosis. A statistically significant correlation with prognostic factors and molecular subtype could not be determined. However, similar to the literature, tumors rate smaller than 2 cm was also higher in luminal types. Two medullary carcinoma is consistent with the literature found in the basal-like type. In basal-like group, the tumor grade was higher than in other groups.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER:	1
2.1. Anatomi	2
2.2 Meme Histolojisi	3
2.2.1 Duktal sistem	3
2.2.2 Meme lobülleri	3
2.2.3 Meme stroması	4
2.2.4 Meme başı ve areola	5
2.3 Normal Meme Dokusunda İmmünohistokimyasal Boyanma Özellikleri	5
2.4 Meme Tümörü Gelişiminde Etyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.5 Etyoloji	6
2.6 Sınıflama	9
2.7 Meme Karsinomlarında Morfolojik Prognostik Faktörler	21
3. MATERYAL METOD	26
3.1 Olgu seçimi ve klinikopatolojik parametrelerin belirlenmesi	26
3.2 İmmünohistokimyasal Boyama	27
3.3 İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi	27
3.4 İmmünohistokimyasal Boya Sonuçlarına Göre Olguların Altıplere Ayrılması	27
3.5 İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	28
4.1 Olguların Klinik Ve Histopatolojik Özellikleri	28
4.2 İmmünohistokimyasal Çalışma Sonuçları ve Olguların Moleküler Altıplere Ayrılması	31
4.3 Moleküler Altıpların Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi	40
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	56
EKLER	64
EK-1: TABLOLAR DİZİNİ	64
EK-2: ŞEKİLLER DİZİNİ	65
EK- 3: RESİMLER DİZİNİ	66

1.GİRİŞ

İnvaziv meme kanseri komşu dokulara invazyon ve uzak metastaz yapma eğilimi ile karakterize bir grup malign epitelyal tümördür. Bu tümörlerin büyük bir kısmı adenokarsinomdur ve meme parankim epitelinden, özellikle de terminal duktal lobüler ünite hücrelerinden geliştiği bilinmektedir.

Yaş, histolojik derece, tümör boyutu, östrojen reseptör (ER) durumu gibi klinik ve patolojik prognostik faktörler hastaların adjuvan hormon tedavisi, radyoterapi ve kemoterapiye ihtiyaçları olup olmadıklarını belirlemek için kullanılmaktadır. Fakat bu geleneksel prognostik faktörler, bireysel farklılıklar ve meme tümörlerinde gözlenen heterojenite nedeniyle her hastada prognozu belirlemede, tedaviyi yönlendirmede, lokal rekürrens ve mortaliteyi önlemede yeterli başarıyı gösterememektedir (1).

Son yıllarda gerek DNA mikroyarray, gerekse immunohistokimya (İHK) yöntemleriyle yapılan çalışmalarda biyolojik ve klinik yönden meme kanserinin heterojen bir hastalık olduğu gösterilmiştir. Henüz kabul edilmiş kesin sınırlar olmamakla birlikte çalışmalarda en sık kullanılan sınıflama 5 alttipi içerir. Bunlar “lüminal A, lüminal B, human epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) eksprese eden, bazal-like ve null tip” tir.

Bu moleküler sınıflama ile meme kanserlerinde gözlenen heterojenitenin moleküler temeli ortaya koyulmakta, hasta takibinde ve tedavi seçiminde önemli rol oynayan prognostik bilgiler elde edilmektedir (2).

Bu çalışmada, invaziv meme karsinomlarında östrojen, progesteron, HER2 ve sitokeratin 5/6 ekspresyonlarının değerlendirilerek moleküler subtiplendirme yapılması ve klinikopatolojik prognostik faktörlerle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. Anatomi

Meme göğüs ön duvarında süperfisyal fasia içinde tubuloalveolar tipte bezlerin meydana getirdiği 15-20 lobdan oluşan, esas fonksiyonu yenidoğana süt

temini olan meme dokusu, modifiye ter bezidir (3,4). Ağırlığı 30 gr'dan az, 500 gr'dan fazla olabilir. Ağırlığı ve şeklini, dokunun çoğunu oluşturan yağ dokusu belirler (5). Orta büyüklükteki bir meme laktasyon dışında 150-400 gram ağırlığında, 10-12 cm genişlikte ve 5-7 cm kalınlıktadır. Göğüs ön duvarında yatay ekseninde sternumun lateral kenarı ile midaksiller hat arasında, vertikal ekseninde ise 2. ve 6. kostalar arasında bulunur (6). Merkezinde 6. interkostal aralık hizasında meme başı ve bunun çevresinde pigmente bir alan olan areola bulunur (3). Meme dokusunun yaklaşık 3/4 kadarı pektoralis major, kalan 1/4'lük kısmı ise lateralde serratus anterior kası üzerinde yer alır. Bazen küçük bir kısmı aksillaya doğru kuyruk şeklinde uzanır. Meme dokusu üzerini örten deriye "Cooper ligamentleri" ile tutunur (6). Meme dokusunun ana kitlesini genellikle üst yarı ve daha çok dış kadran oluşturur. Bu nedenle, meme kanseri ve başlıca benign lezyonlar daha çok bu kadranda görülür.

Meme; arteria mamma interna, arteria mamma eksterna ve arteria interkostalisler ile beslenir. Venöz drenajı, vena mamma interna ve vena interkostalisler ile aksillaya doğrudur (6,7).

Memenin lenfatiklerinin kutanöz, aksiller, internal torasik ve posterior interkostal lenfatikler olmak üzere dört ana drenaj yolu vardır. Kutanöz lenfatikler, memenin süperior, medial ve inferior kutanöz lenfatiklerinin çoğu, subareolar pleksus da dahil, aksillanın lateraline drene olur. Memenin alt sınırından rektus abdominalis kılıfındaki epigastrik pleksusa, buradan subdiafragmatik ve subperitoneal lenfatik pleksusa boşalır. Akım daha sonra karaciğere ve karın içindeki lenfatiklerle devam edebilir ve bu yolla meme kanseri metastazı karaciğere ulaşabilir (6).

Meme lenfatiklerinin %75-97'si aksiller lenf nodlarına, %3-25'i internal torasik lenfatiklere drene olur. Aksilladaki lenf nodülleri 6 gruptur ve hepsi kostokorokoid fasianın altında yer alır. İnternal torasik bölgeye ait lenfatik damarlar içe dönerek pektoralis major kasını ve interkostal kasları delip internal meme nodüllerine ulaşırlar. Posterior interkostal lenfatikler toraks içinde, kosta ve vertebraların birleşim yerlerinin önündeki posterior interkostal lenf nodüllerine açılır. Sinirleri: 2-6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral dallarıdır (6).

2.2 Meme Histolojisi

Meme dokusu, 6-10 ana duktus sisteminin dallanması ve bunların herbirinin lobüllere ayrılmasından oluşan tübüloalveoler bez yapısındadır. Arada fibröz bağ dokusu, yağ dokusu, kan ve lenf damarları, periferik sinirler ve üzerinde deri, meme başı bulunur. Meme 15-20 lob içerir. Her bir lob, ana duktus ile meme ucuna açılır (8).

2.2.1 Duktal sistem

Meme ucundan sırası ile majör laktiferöz duktus, laktiferöz sinus, laktiferöz segmental duktus, subsegmental duktus, terminal duktus ve onun lobül içi dallarından oluşur. Her bir majör laktiferöz duktus, orifis oluşturarak meme başının deri yüzeyine açılır. Duktus orifisinin küçük bir bölümü çok katlı yassı epitel ile döşelidir, daha sonraki bölümü, laktiferöz sinus iki tabakalı küboidal epitel ile devam eder. Laktiferöz sinusdan sonraki duktuslar içte, silindirik ya da küboidal tek sıralı epitel ile döşelidir. Tüm duktal sistem iki tip parankimal hücre tabakasından oluşmaktadır. Bunlar, içte lüminal hücre tabakası ve bazal membran üzerinde lokalize, düz kas ve epitelyal özellikler gösteren myoepitelyal hücrelerle karakterize bazal hücre tabakasıdır. Myoepitelyal hücreler her zaman belirgin olmayabilir, bu durumlarda immun belirleyiciler ile (vimentin, S-100, aktin...) gösterilir (8).

Ekstralobüler duktusların çevresinde elastik lifler bulunur, buna karşın intralobüler terminal duktus ve asinusların çevresinde bulunmaz. Yaş arttıkça, büyük duktusların çevresindeki elastik lifler de artar (8).

2.2.2 Meme lobülleri

Meme lobülü, her bir terminal duktusun küçük bir bölümü ve onun tomurcuklanması ile oluşan asinuslardan (duktüller) oluşur ve bu bölüm terminal duktüler lobüler ünit (TDLU) adını alır ve patolojik lezyonların çoğunun geliştiği bölgedir (Şekil 1). Meme lobüllerinin boyutu ve lobül içindeki asinusların sayısı oldukça değişkendir. Asinuslar gebelik ve laktasyon dışında fonksiyon göstermezler. Asinuslar içte tek sıralı küboidal, dışta myoepitelyal hücreler ile döşelidir ve en dışta bazal membran bulunur (8).

Endometriumda olduğu gibi, her menstrüel siklusda memede az da olsa değişiklikler görülür. Foliküler fazda, lobüller göreceli olarak sakindir. Ovulasyondan sonra, progesteron düzeyindeki artışa bağlı olarak lobüllerin boyutu, her bir lobüldeki asinüs sayısı, bazal vakuolizasyon ve epiteldeki mitoz sayısı artar. Lobül stroması ödemli ve gevşek hale gelir, stromal lenfositik infiltrasyon artar, genelde memede premenstrüel dönemde hissedilir büyümeye yol açar. Menstrüasyonda, östrojen ve progesteron düzeyinin düşmesini epitel hücre ölümü (apoptoz) izler, stromal ödem, lenfositik infiltrasyon kaybolur, lobülün boyutu küçülür (8).

Gebelikte, hem morfolojik hem de fonksiyonel aktivite birliktedir. İlk 20 haftasında proliferatif aktivite, 2. yarısında ise sekretuar ve laktasyonel değişiklikler artar, hücrelerde lipid ve sekretuar materyal belirir, miyoepitelial hücreler azalır. Gebeliğin sonunda, meme dokusunun hemen hemen tümü, ince bağ dokusu stroma ile birbirinden ayrılmış lobüllerden oluşur. Doğumdan hemen sonra, prolaktin etkisi ile süt sekresyonu başlar. Asinüslerin epiteli içinde ve lümende sekresyon birikir (8).

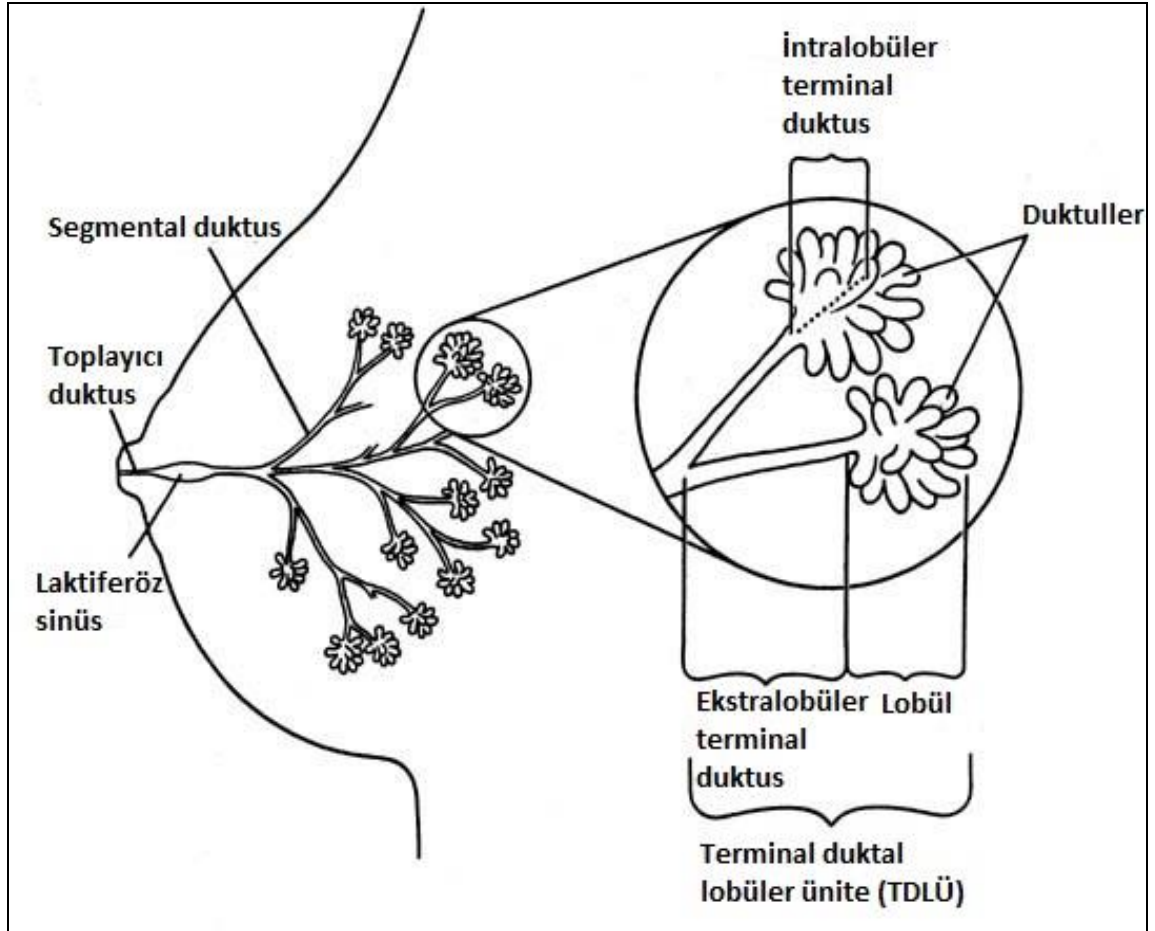
Laktasyonun bitiminden sonra, meme lobüllerinde geri dönüş (involüsyon) başlar, lobüller atrofiye uğrar, bu değişik sürede ve memede farklılıklar göstererek sürer. Lobül stromasında fibröz dokuda artış, hyalinizasyon, epitelde düzleşme, intralobüler stromada yağ ve bağ dokusu, lenfosit ve makrofajlarda artış görülür. Bazen tam regresyon olmayabilir, lobüllerde sayısal artış ve büyüklük kalabilir (8).

Meme dokusunda üçüncü dekattan sonra başlayan, menapozdan sonra daha da artan atrofi olur, lobüldeki asinüslerin epitel ve myoepitel hücreleri azalır, lümen daralır, bazal membran kalınlaşır, çevresinde kalın sklerotik, hyalinize bağ dokusu bulunur, daha sonra lobül içi stroma hyalinize nodüle dönüşür, memede yağ dokusu artar. Bazen meme dokusunda birkaç duktusda hafif, orta düzeyde kistik yapı gelişir ve “kistik atrofi” olarak adlandırılır. Birçok yaşlı meme dokusunda, miyoepitelial hücrelerde belirginleşme, hipertrofi ve hiperplazi görülür (8).

2.2.3 Meme stroması

Memenin interlobüler geniş alanlarında, yağ dokusu ve yoğun kompakt fibrokonnektif doku bulunur. Lobül içi bağ dokusu ise daha gevşek, daha hücrelidir,

bu stromanın özelleşmiş ve meme stromasının hormona duyarlı bölümü olduğu düşünülür, ince bir bant biçiminde duktusların çevresinde de devam eder (8).



Şekil 1: Memenin duktal - lobüler sistemi

2.2.4 Meme başı ve areola

Çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Epidermisde saydam hücreler bulunur, bu hücreler Paget hücreleri ile karıştırılmamalıdır. Areolada çok sayıda sebase bezler (Montgomery bezleri) vardır ve bunlar laktiferöz duktuslar ile ilişkilidir. Meme başında ayrıca duktuslar çevresinde düz kaslar, sinir uçları, Meissner korpüskülleri, bazen meme asinusları bulunur (8).

2.3 Normal Meme Dokusunda İmmünohistokimyasal Boyanma Özellikleri

Luminal epitelyal hücreler tipik olarak CK8, CK18 ve CK19 gibi düşük molekül ağırlıklı (LMW) sitokeratinler (CK) ile, ayrıca heterojen olarak CK34BE12 (K-903) ve CK5/6 gibi yüksek molekül ağırlıklı (HMW)-CKler ile immünreaktivite

gösterirler. Myoepitelyal hücrelerin çoğu ise LMW-CKlerle negatif (veya sadece fokal ve zayıf pozitif) reaksiyon verir (9,10).

Myoepitelyal hücreler CK5/6 veya CK34BE12 gibi HMW-CK'lerle heterojen immünreaktivite göstermektedir. Aktin (düz kas aktini veya kasa spesifik aktin); düz kas myozini ağır zinciri, kalponin, S100 protein, p63, CD10, 14-3-3 sigma ve benzeri proteinlere karşı antikorlarla görülebilmektedir (9,10).

Östrojen reseptörleri (ER), progesteron reseptörleri (PR) ve androjen reseptörleri (AR) sporadik olarak lüminal hücrelerde pozitif (bazı alanlar ER, PR, AR ile tamamen negatif olabilir) iken myoepitelyal hücrelerde hemen her zaman negatiftir (9,10).

2.4 Meme Tümörü Gelişiminde Etyoloji ve Risk Faktörleri

2.5 Etyoloji

Meme kanserinin etyolojisi multifaktoriyeldir ve genetik, diyet, üreme faktörleri, hormonal dengesizlik gibi pekçok faktöre bağlıdır. Yapılan çalışmalar meme kanserinin fiziksel egzersizin az olduğu ancak yüksek kalorili, hayvansal yağlar ve proteinlerden zengin olan "Batılı" yaşam tarzı ile arttığını göstermiştir (11).

Meme kanseri gelişiminde çeşitli risk faktörlerinin rol oynadığı bilinmektedir (Tablo 1) (12). Ancak meme kanseri olan kadınların büyük bir çoğunluğunda spesifik risk faktörlerini belirlemek mümkün değildir (13,14).

Genetik ve Ailesel öykü: Meme kanseri diğer kanserlere göre çok daha fazla ailesel kümelenme gösterir. Meme kanserlerinin ortalama %5-10'unun spesifik herediter mutasyonlarla ilgili olduğu kabul edilmektedir. Herediter meme kanserli kadınların ortalama yarısı BRCA1 geninde (kromozom 17q21.3'de lokalize) mutasyonlara sahiptir ve ayrıca 1/3'ünde BRCA2'de mutasyonlar (kromozom 13q12-13'te) söz konusudur. Bunlar büyük kompleks yapıya sahip tümör supressör geni özelliğinde genlerdir ve bu genlerin karsinogenezisteki rolü ve meme kanserine ilişkin rölatif spesifitesi hala tam olarak açıklığa kavuşmuş olmamakla birlikte, bu genlerin ikisinin de DNA tamirinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. (10,11,15).

Bir hipoteze göre hücrelerin proliferasyon hızı arttıkça bu hücrelerde genetik hataların ortaya çıkma olasılığı artmaktadır. Hücre bölünmesi sırasında tek iplik haline geçen DNA çeşitli hasarlara karşı çift iplikli DNA'dan daha hassastır. Hedef hücrelerde mutasyon bir kez meydana geldiğinde, östrojenler genetik hataları taşıyan hücrelerin oluşturduğu klonların replikasyonunu arttırmaktadır (16).

Cinsiyet: En önemli risk faktörüdür. Meme kanserlerinin sadece %1'i erkeklerde görülmektedir (17).

Yaş: Yirmi beş yaşından önce meme karsinomu çok nadir olup ortalama görülme yaşı 61'dir. Genç kadınlardaki meme karsinomlarının yarısında kötü prognostik özellikler olan, ER negatifliği veya HER2 pozitifliği dikkati çekmektedir. Östrojen reseptörü negatif ya da HER2 pozitif tümörler aynı zamanda 40 yaş üzerindeki kadınlarda görülen tümörlerin de 1/3'ünü oluşturmaktadır (17).

Reproduktif dönem: Erken menarş (11 yaşından önce) ve geç menopoz meme kanseri riskini artırmaktadır. Gebelik, süt üreten lüminal hücrelerin terminal diferansiasyonuna neden olmakta ve bu hücreleri kanser öncülü potansiyel havuzundan uzaklaştırmaktadır. Hiç doğum yapmamış kadınlarda ilk gebeliğini 20 yaşından önce tamamlamış kadınlara göre meme kanseri riski iki kat artmaktadır. Benzer şekilde laktasyon da ovulasyonu baskıladığı ve lüminal hücrelerin terminal farklılaşmasını tetiklediği için, emzirme süresi arttıkça meme kanseri gelişim riski azalmaktadır (11,17,18).

Aile hikayesi: Birinci dereceden akrabalarında meme kanseri varlığında, kişide meme kanseri gelişme riski artmaktadır (17).

Atipik hiperplazi: Meme biyopsisinde atipik hiperplazi gözlenen hastalarda invaziv meme karsinom riski artmaktadır. Atipi içermeyen proliferatif meme lezyonlarında ise risk artışı daha az olmaktadır (17).

Östrojen maruziyeti: Menopoz sonrası hormon yerine koyma tedavisi, meme kanseri riskini 1.2 ile 1.7 kat artırmaktadır. Tedaviye progesteronun eklenmesi bu riski daha da arttırmaktadır. Ooferektomi ile endojen östrojenin azalması, östrojenin

etkisini ve östrojen yapımını önleyen ilaçlar, ER pozitif meme kanseri riskini azaltmaktadır (17).

Radyasyon maruziyeti: Göğüs duvarına radyasyon maruziyeti, özellikle genç yaşta ve yüksek dozda olduğunda, meme kanseri gelişim riskini artırmaktadır (17).

Karşı meme veya endometriumda karsinom varlığı: Meme kanseri olan kadınlarda, karşı memede de kanser gelişme riski düşüktür. Ancak, BRCA1 ve BRCA2 gibi germline mutasyonları içeren kadınlarda bilateral meme kanseri gelişme riski artmaktadır. Hem endometrium hem de meme kanserinde uzamış östrojen uyarısı gibi ortak risk faktörleri bildirilmektedir (17).

Obezite: Kırk yaşından önce obez olan kadınlarda, düşük progesteron seviyesi ve anovulatuvar sikluslar nedeniyle, meme kanseri gelişim riski azalmakta ancak postmenopozal dönemde obez olan kadınlarda yağ depolarından östrojen sentezi nedeniyle bu risk artmaktadır (11,17).

Tablo 1: Meme kanseri gelişiminde etyoloji ve risk faktörleri

FAKTÖR	RELATİF RİSK
İyi tanımlanmış etkenler	
Coğrafik faktörler	Farklı bölgelerde değişken
Yaş	>30 yaşta artar
Aile hikayesi	
Meme kanseri olan birinci dereceden akraba	1.2-3.0
Premenopozal	3.1
Premenopozal ve bilateral	8.5-9.0
Postmenopozal	1.5
Postmenopozal ve bilateral	4.0-5.4
Menstrual durum	
Menarş yaşı <12 yaş	1.3
Menopoz yaşı >55 yaş	1.5-2.0
Gebelik Durumu	
İlk canlı doğum yaşı 25-29 yaş	1.5
İlk canlı doğum yaşı >30 yaş	1.9
İlk canlı doğum yaşı >35 yaş	2.0-3.0
Nulliparite	3.0
Benign meme hastalıkları	
Atipisiz proliferatif hastalık	1.6
Atipik hiperplazili proliferatif hastalık	>2.0
Lobüler in situ karsinom	6.9-12.0
Daha az tanımlanmış etkenler	
Egzojen östrojen	
Oral kontraseptifler	
Obesite	
Yüksek yağ içerikli beslenme	
Alkol tüketimi	

2.6 Sınıflama

2.6.1 Morfolojik sınıflama

Meme tümörlerinde günümüzde en çok Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği sınıflama kullanılmaktadır (Tablo 2) (11).

Tablo 2: Memenin epitelyal tümörlerinin morfolojik sınıflaması (WHO 2012)

Mikroinvaziv Karsinom

İnvaziv meme karsinomu

İnvaziv karsinom, başka türlü sınıflandırılmayan (NST)

Pleomorfik karsinom

Osteoklastik dev hücreler içeren karsinom

Koryokarsinomatöz özellikler içeren karsinom

Melanotik özellikler içeren karsinom

İnvaziv lobüler karsinom

Klasik lobüler karsinom

Solid lobüler karsinom

Alveoler lobüler karsinom

Pleomorfik lobüler karsinom

Tübülolobüler karsinom

Mikst lobüler karsinom

Tübüler karsinom

Kripriform karsinom

Müsinöz karsinom

Medüller özellikler içeren karsinom

Medüller Karsinom

Atipik Medüller Karsinom

Medüller özellikler içeren invaziv karsinom (NST)

Apokrin diferansiyasyon içeren karsinom

Taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu içeren karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom

Metaplastik karsinom, NST

Düşük gradeli adenoskuamöz karsinom

Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom

Skuamöz hücreli karsinom

İğsi hücreli karsinom

Mezenkimal diferansiyasyon içeren metaplastik karsinom

Kondroid diferansiyasyon

Osseöz diferansiyasyon

Diğer mezenkimal diferansiyasyon tipleri

Mikst metaplastik karsinom

Myoepitelyal karsinom

Nadir tipler

Nöroendokrin özellikler içeren karsinom

İyi diferansiye nöroendokrin tümör

Kötü diferansiye nöroendokrin karsinom, küçük hücreli karsinom

Nöroendokrin diferansiyasyon içeren karsinom

Sekretuar Karsinom

İnvaziv papiller karsinom

Asinik hücreli karsinom

Mukoepidermoid karsinom

Polimorföz karsinom

Onkositik karsinom

Lipidden zengin karsinom

Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom

Sebasöz karsinom

Tükrük bezi / derinin adneksiyal tip tümörleri

Silindroma

Şeffaf hücreli hidroadenom

2.6.1.1 İnvaziv Meme Karsinomu

İnvaziv meme kanserleri, komşu dokulara invazyon gösteren ve uzak bölgelere metastaz yapmaya eğilim gösteren tümör grubudur. İnvaziv meme karsinomlarının yaklaşık %70-80'i invaziv duktal karsinomlardır (11).

İnvaziv Duktal Karsinom: İnvaziv duktal karsinom (İDK) grubu, invaziv meme karsinomları içerisinde en sık görülen grubu oluşturmaktadır. İnfiltratif duktal karsinom; spesifik tipi olmayan invaziv duktal karsinom; başka türlü sınıflanamayan invaziv duktal karsinom diğer isimlendirmeleridir. Tümörü oluşturan hücreler, birbirleri ile devamlılık gösteren adalar ve kordonlar oluşturmaktadır. Tümör hücrelerinin görünümü çok çeşitli olmakla beraber genellikle bol eozinofilik sitoplazmalı, tek düze veya birden fazla nükleol içeren pleomorfik nükleuslardan oluşmaktadır. Mitoz değişen sayılardadır. %80 vakada genellikle komedo tipte duktal karsinoma in-situ (DKİS) odakları izlenmektedir. Stromada fibroblastik proliferasyondan zengin selüler görünüm, damarlar çevresinde elastosis odakları olabileceği gibi, az miktarda bağ dokusu içerebilmekte veya belirgin hyalinizasyon görülebilmektedir. Bazen yaygın olabilen fokal nekroz odakları bulunmaktadır. Az sayıda vakada belirgin lenfoplazmositoid infiltrasyon tanımlanmaktadır (11,19). Bir tümörün İDK olarak adlandırılması için tümörün %50'den fazlasının spesifik edilemeyen paternde olması gerekmektedir. Eğer duktal komponent %10-49 oranında ve tümörün geri kalanı belli bir tipe uyuyorsa miks tipte karsinom (örneğin; Miks duktal ve lobüler karsinom) olarak adlandırılmaktadır (11). İnvaziv duktal karsinoma eşlik eden %50'den fazla pleomorfik bizar görünümde tümör dev hücrelerinin varlığında, tümör 'pleomorfik karsinom' olarak isimlendirilmiştir. Bazı meme tümörlerinin stromasında veya epitelyal komponent arasında değişen sayıda nükleus içeren, farklı boyut ve sayılarda osteoklast tipi dev hücreler gözlenebilir. Bu tümörler 'osteoklastik dev hücreler içeren karsinom' olarak isimlendirilmektedir. Dev hücrelere eşlik eden epitelyal komponent sıklıkla İDK olmakla beraber daha az oranda invaziv kripriform karsinom, tübüler karsinom, müsinöz karsinom, papiller karsinom, lobüler karsinom da olabilmektedir (11).

İnvaziv Lobüler Karsinom: İnvaziv lobüler karsinom (İLK), tüm invaziv meme tümörlerinin %14'ünü oluşturmaktadır (20). Solid, alveolar, pleomorfik,

apokrin/histiositoid, tübülolobüler alt tipleri tanımlanmış olmakla birlikte en sık klasik formda İLK görülmektedir. Klasik İLK nükleolü belirsiz, küçük yuvarlak-oval nükleuslu, santralinde mukoid inklüzyon bulunduran intrasitoplazmik lümen ve ince bir hat şeklinde sitoplazma içeren hücrelerden oluşmaktadır. Az sayıda mitoz izlenmektedir. Hücreler kollajen fasikülleri arasında tek sıralı kordonlar oluşturmakta, duktus ve damarlar çevresinde hedefe benzer şekilde dizilim göstermektedir. İnvaziv lobüler karsinomlar %70-95 ER, % 60-70 PR pozitif olup bu oranlar İDK'ya kıyasla daha yüksektir. HER2 aşırı ekspresyonu ise İDK'da görülenden daha azdır. İmmunohistokimyasal çalışmalar İLK'ların %80-100'ünde E-cadherin ekspresyon kaybı olduğunu göstermektedir (11,21).

Pleomorfik alt tipinde tümörü oluşturan hücrelerde belirgin nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısının arttığı yüksek histolojik derece saptanmaktadır. Klasik formdan farklı olarak HER2 aşırı ekspresyonu, p53 pozitifliği, bazı vakalarda ER, PR negatifliği görülmektedir ve prognozu daha kötüdür (11,21,22).

Solid paternde, klasik lobüler karsinom morfolojisindeki uniform, küçük hücreler tabakalar oluşturmaktadır. Hücreler arasında kohezyon yoktur ve klasik İLK'ya göre daha pleomorfik ve daha fazla mitoz içeren hücrelerden meydana gelmektedir. Alveolar varyantta ise tümör hücreleri, en az 20 hücreden oluşan globüler topluluklar şeklinde dizilim göstermektedir (11,21,22).

Tübülolobüler tipte klasik İLK alanlarına eşlik eden küçük çaplı tübüllerden oluşan tübüler karsinom alanları mevcuttur (11,21,22). Tüm meme tümörleri içinde en iyi prognoza sahip tip olduğu düşünülmektedir (23).

Tübüler Karsinom: Saf tübüler karsinom invaziv meme tümörlerinin %2'sinden azını oluşturmaktadır (11). İnvaziv duktal karsinom ile kıyaslandığında daha ileri yaşta görüldüğü, daha küçük boyutta olduğu ve daha az lenf bezi tutulumu yaptığı görülmektedir (24). Karakteristik özelliği tek tabakalı epitel ile döşeli, açık lümeni olan oval, köşeli tübül yapılarından oluşmasıdır. Tübüler karsinom tanısı için bu tübül yapılarının, tümörün en az % 90'ını oluşturması gerekmektedir (25). Tümör hücreleri hafif pleomorfizm içermekte olup küçük ve düzgün sınırlıdır. Çok az sayıda mitoz izlenmektedir. Tübüler karsinomun bir diğer önemli özelliği de tübüler

yapılara eşlik eden hücreden zengin dezmozplastik stroma içermesidir. Hemen her zaman ER ve PR pozitif olup HER2 ve epidermal büyüme faktör reseptörü (epidermal growth factor receptor, EGFR) negatiftir (24). Tübüllerin myoepitelyal hücre içermemesi ve tübül çevresinde devamlılık göstermeyen bazal membran bulundurmaları ile sklerozan adenozis, mikroglandüler adenozis ve radial skardan ayrılabilir (11). Saf tübüler karsinomların uzun dönem prognozlarının çok iyi olduğu bilinmektedir (22).

İnvaziv Kripriform Karsinom: İnvaziv kripriform karsinom (İKK), meme karsinomlarının %0.8 ile %3.5'ini oluşturmaktadır. Saf İKK tanısı için tümörün %90'ından fazlasında iyi sınırlı boşluklar içeren, sıklıkla köşeli tümör adalarından oluşan invaziv kripriform paterni görülmelidir. Tümör hücreleri küçüktür ve az-orta derecede pleomorfizm göstermektedir. Mitoz nadirdir. Tümörün hem intraduktal komponentinde hem de aksiller lenf bezi metastazında benzer kripriform yapılar izlenmektedir (26). İnvaziv kripriform karsinomda, ER ve PR yüksek oranda pozitifdir (27). Ayırıcı tanısında adenoid kistik karsinom, karsinoid tümör ve yaygın kripriform patern gösteren DKİS yer almaktadır (11). İnvaziv kripriform karsinomun prognozu çok iyi olup 10 yıllık sağ kalım oranları %90-100'dür (22,26,27).

Medüller Karsinom: Kullanılan tanı kriterlerinin katılığına göre tüm meme karsinomları içinde sıklığı %1 ile %7 arasında değişmektedir. Makroskopik olarak yuvarlak, iyi sınırlı, yumuşak kıvamda nekroz ve kanama odakları içerebilen tümörlerdir. Klasik olarak 5 morfolojik özellik tanımlanmaktadır (28):

1. Tümörün %75'inden fazlasını oluşturan tabakalar halinde, 4-5 hücre kalınlığında, aralarında az miktarda stroma bulunduran sinsityal büyüme paterninin olması
2. Glandüler veya tübüler yapılar içermemesi
3. Diffüz lenfoplazmositik stromal infiltrasyonun bulunması
4. Bol miktarda sitoplazma, genellikle birden fazla nükleol bulunduran veziküler nükleuslu, orta-yaygın pleomorfizm gösteren, sık mitoz içeren tümör hücrelerinden oluşması
5. Küçük büyütmede tümör sınırlarının düzgün, iter tarzda olması tanımlanan bu özelliklerden sinsityal paterne eşlik eden 2 veya 3 kriter varlığında tümör atipik

medüller karsinom veya medüller özellikler içeren İDK olarak isimlendirilmektedir (28). Günlük patoloji pratiğinde medüller karsinomun uygulanabilirliği daha yüksek olan en karakteristik özellikleri, sinsityal büyüme paterni, tübül formasyonunun olmaması, lenfoplazmositik infiltrasyon ve %25'ten az tümör nekrozunun varlığı olarak tanımlanmıştır (29).

Medüller karsinom tipik olarak ER negatiftir ve düşük oranlarda c-erbB2 artmış ekspresyonu göstermektedir (30). BRCA1 germline mutasyonu içeren hastalarda %8-13 oranında medüller karsinom varlığı bildirilmektedir. Benzer şekilde medüller karsinom tanılı hastaların %11'inde BRCA1 germline mutasyonu mevcuttur (31). Medüller karsinom, İDK'ya kıyasla daha yüksek oranda TP53 mutasyonu içermektedir (32). Farklı tanı kriterleri kullanması nedeniyle medüller karsinomun 10 yıllık sağ kalımına ait %50 ile %90 arasında değişen farklı veriler bulunmaktadır (28).

Müsinöz Karsinom: Saf müsinöz karsinom tüm meme karsinomlarının %2'sini oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı İDK'lara kıyasla daha yüksek olup 60 yaş üzeridir (33). Tipik makroskopik görünümü parlak, jelatinöz, iter tarzda sınırları olan yumuşak kıvamda kitledir (34). Fibröz septalar ile bölünmüş mukus gölcüğü içinde yüzen dar eozinofilik sitoplazmalı, tekdüze, yuvarlak nükleuslu tümör hücre gruplarından oluşmaktadır (11). Nöroendokrin farklılaşma gösterebilirler (34). Müsinöz karsinomlar yüksek oranlarda ER ve PR pozitiftir. Genel olarak saf müsinöz karsinomların prognozu çok iyi olup 10 yıllık sağ kalım oranları %80-100'dür (33).

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom: Taşlı yüzük hücreli karsinomlar memenin müsin üreten karsinomlarının alt grubunda yer almaktadır. Nükleusu kenara iten intraselüler müsin içeren tek tek veya kordonlar yapan hücrelerden oluşmaktadır. Lobüler karsinom ile ilişkili olabilmektedir (35).

Nöroendokrin Tümörler: Meme karsinomlarının %2-5'ini oluşturmaktadır. En sık 6. ve 7. Dekadda görülmektedir. Memenin primer nöroendokrin (NE) tümörleri, gastrointestinal sistem ve akciğerdeki NE tümörlere benzer morfolojidedir. Değişen oranlarda müsin salgılayabilirler. Hücre tipine göre küçük hücreli, büyük

hücreli ve solid NE karsinom olarak alt tiplere ayrılmaktadır. Nöroendokrin karsinom tanısı için tümör hücrelerinde NE belirteçler ile %50'den fazla pozitif boyanma görülmesi gerekmektedir (11).

İnvaziv Papiller Karsinom: İnvaziv papiller karsinomlar, invaziv meme tümörlerinin %1-2'sinden azını oluşturmaktadır. Çoğu papiller karsinom, papiller DKİS'den gelişmektedir. İnvaziv komponenti papiller yapıda olabileceği gibi İDK paterninde de olabilmektedir. Ekspansil büyüyüp, iyi gelişmiş papiller yapılar içermektedir. Tümör hücreleri amfofilik sitoplazmalı, orta derecede pleomorfik nükleuslu olup apikal çıkıntılar bulundurmaktadır. Sıklıkla ER ve PR pozitifdir. Göreceli olarak iyi prognoza sahiptir (11,19,36).

İnvaziv Mikropapiller Karsinom: İnvaziv meme karsinomları içerisinde saf invaziv mikropapiller karsinom insidansı %0.9 ile %1.7 arasında olup, İDK'nın bir parçası olarak da görülebilmektedir (37). Santral fibrovasküler kor içermeyen, stromada boş lakünler içerisinde yer alan, küçük mikropapiller topluluklar oluşturmaktadır. Nükleer pleomorfizm orta derecede, mitotik aktivite düşüktür (38). EMA ve MUC1 boyaları ile bu hücre topluluklarının stromaya bakan yüzlerinde 'ters yüz olmuş' boyanma paterni görülmektedir. İnvaziv duktal karsinom ile kıyaslandığında p53 proteininin aşırı ekspresyonu bildirilmektedir. İnvaziv mikropapiller karsinom yaygın lenfovasküler invazyon ve lenf bezi metastazı yapmakta olup sağ kalım oranları düşüktür (39).

Apokrin Karsinom: Apokrin karsinom sıklığı ışık mikroskopik inceleme ile % 1-4 arasında değişmekte olup immunohistokimyasal çalışmalarda GCDFP-15'in kullanımı ile %12- 72'ye varan oranlar bildirilmektedir (11,40). Mikroskopik olarak İDK'ya benzer büyüme paterni göstermekte olup tümör hücreleri geniş eozinofilik granüler veya histiosit benzeri köpüksü sitoplazma, belirgin ve sıklıkla çok sayıda nükleol ile karakterlidir (41). ER ve PR sıklıkla negatiftir. Apokrin karsinom tanısı verebilmek için tümörün %90'ından fazlasını malign apokrin hücreler oluşturmaktadır (11). Sağ kalım oranları İDK ile benzerlik göstermektedir (42).

Metaplastik Karsinom: Metaplastik karsinom, adenokarsinom ile baskın olarak iğsi hücreli, skuamöz hücreli veya mezenkimal (kondroid, osseöz..)

farklılaşma içeren alanların birlikteliği ile karakterli heterojen bir grup neoplaziye verilen genel isimdir. Monofazik olduklarında sadece içsi hücreler içermekte olup bifazik olanlar içsi hücreler ve karsinom hücreleri beraber görülmektedir. Matriks üreten karsinom, karsinosarkom, saf adenoskuamöz ve skuamöz hücreli karsinom bu grupta yer almaktadır. İnvaziv meme karsinomlarının %1'inden azını oluşturmaktadır. Sıklıkla yüksek derecelidir. Hormon reseptör seviyeleri ve HER2 ekspresyonu düşüktür (11,43). İnvaziv meme karsinomlarının daha nadir görülen, ortak özellik olarak şeffaf sitoplazmaya sahip 'Glikojenden Zengin Şeffaf Hücreli Tümör', 'Lipidden Zengin Karsinom', 'Sekretuar Karsinom'; tükrük bezi tümörlerine benzer 'Adenoid Kistik Karsinom', 'Asinik Hücreli Karsinom'; derinin adneksiyal sebasöz glandlarına benzer morfolojide 'Sebasöz Karsinom' ve küçük eozinofilik granüller içeren geniş eozinofilik sitoplazmaları ile dikkati çeken 'Onkositik Karsinom' çeşitleri de tanımlanmıştır (11).

2.6.2 Moleküler Sınıflama ve Prognostik Önemi

Meme kanserleri, benzer histopatolojik özelliklere sahip olmalarına rağmen klinik gidişlerinin farklı olması ve çeşitli tedavilere farklı yanıtlar vermeleri nedeniyle birçok çalışmaya konu olmuştur. Araştırmacılar DNA mikroyarray yöntemi ile meme kanserlerinde biyolojik ve klinik heterojeniteyi göstermiş, gen ekspresyonlarına göre moleküler alttıplere ayırmışlardır. Bu çeşitliliğin, tümörün orijin aldığı hücrelerin birbirinden farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüş; tümör hücrelerinde, normal meme parankimindeki lüminal (glandüler) veya bazal (myoepitelyal) hücelere benzer ekspresyonlar gösterilmiştir (44-48).

DNA mikroyarray yöntemiyle yapılan çalışmalarda meme karsinomları, "lüminal A, lüminal B, erbB2 eksprese eden tip, bazal-like, normal meme benzeri tip" olarak en az beş alttip halinde sınıflandırılmışlardır. Lüminal tipte ER alfa ve ilişkili genlerin ekspresyonu esas olup içerdikleri farklı gen oranlarına göre "lüminal A" ve "lüminal B" olarak iki gruba ayrılmıştır. erbB2 eksprese eden tipte ise ER ekspresyonu mevcut olmayıp, erbB2 geninin aşırı ekspresyonu söz konusudur. ER negatif ikinci grup olan bazal-like alttipinde CK5, CK17, laminin gibi proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonu izlenmiştir. Normal meme benzeri alttipin ise çok net tanımlanmamakla birlikte bazal epitelyal genlerin yüksek, lüminal epitelyal genlerin

ise düşük miktarlarda eksprese edildiği grup olduğu söylenmektedir. Bu alttıplerin prognostik açıdan birbirlerinden önemli farkları olduğu gösterilmiştir. Bazal-like ve erbB2 eksprese eden tip prognozu en kötü olan gruplar iken lüminal A en iyi prognozlu alttıptir. Normal meme benzeri tipteki tümörlerin bazal-like olanlara göre, lüminal A tipindekilerin ise lüminal B'ye göre daha iyi prognoz gösterdikleri bildirilmektedir (44, 45).

DNA mikroarray yöntemi için tümöre ait taze dokunun gerekliliği ve kısıtlı sayıda olgu çalışılabilmesi nedeniyle araştırmacılar sınıflama için immunohistokimyasal yöntemi kullanmayı hedeflemişlerdir. Bu nedenle tümörleri hem DNA mikroarray ile hem de TMA(doku mikroarray) yöntemi uyguladıktan sonra immunohistokimyasal boyanma şekillerine göre gruplara ayırmışlar ve gen bazlı sınıflamaya benzer bir sınıflama oluşturabilmek için en doğru belirleyicileri saptamaya çalışmışlardır (46-48). Nielsen ve ark. (46) 930 invaziv meme karsinomu olgusunu kullanarak yaptıkları bir çalışmada, ER, HER2, EGFR, CK5/6 antikörlerini içeren dördümlü immunohistokimyasal panelin, bazal-like tipi belirlemede sensitivitesinin %76, spesifitesinin ise %100 olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada 56 invaziv meme karsinomu, DNA mikroarray ile sınıflandırıldıktan sonra immunohistokimyasal olarak ER, HER2, çeşitli bazal belirteçler (CK5/6, CD10, Vimentin, SMA, p63, EGFR) ve lüminal belirteç olarak bilinen CK8/18 antikoru ile boyanmıştır. Bazal-like tipteki tüm olgularda ER ve HER2 negatif belirlenmiş, bazal-like olan grubu lüminal gruptan ayırmada en yararlı myoepitelyal belirteçler CK5/6 ve EGFR olarak bulunmuştur. CK8/18 ise lüminal ve HER2 eksprese eden tiplerin tamamında boyanmasına karşın bazal-like alttipinde de yüksek oranda (yaklaşık %80) eksprese olduğundan bu iki grubu ayırmada yararlı olmadığı ileri sürülmüştür (47).

Bazı araştırmacılar sadece immunohistokimyasal yöntemi kullanarak meme kanserlerini bazal (SMA, CK5, CK14, CK17) ya da lüminal (CK7, CK8, CK18, CK19) belirleyiciler ile boyanmalarına göre 4 gruba ayırarak sınıflandırmışlardır. Sadece bazal belirteçleri eksprese eden grubu “bazal”, sadece lüminal belirteçleri eksprese eden grubu “lüminal”, her ikisini de eksprese eden grubu “mikst tip”, hiçbir belirteç ile boyanma göstermeyen grubu ise “null tip” olarak isimlendirmişlerdir (49). Kim ve ark. (50) meme karsinomlarını “HR (Hormon

Reseptörü) eksprese eden, HR+HER2 eksprese eden, HER2 eksprese eden, bazal-like ve null tip'' olarak 5 gruba ayırmışlardır. Gruplama için ER'nin yanısıra PR'yi de kullanmışlar ve diğer çalışmalarda lüminal A olarak değerlendirilen grubu ER ve/veya PR eksprese etmesi halinde ''HR eksprese eden grup'' olarak adlandırmışlardır. HR ile birlikte HER2 de pozitif olduğunda ise gruba, diğer sınıflamalarda lüminal B'ye karşılık gelen, ''HR+HER2 eksprese eden tip'' adını vermişlerdir. HR ya da HER2 negatif olan ancak en az bir bazal belirteçle (CK5, CK14, EGFR, C-kit) boyanma gösteren olguları ''bazal-like'' olarak, hiçbir antikora boyanma göstermeyen olguları ise ''null tip'' olarak sınıflamışlardır (50).

Sadece ER, PR ve HER2'yi kullanarak sınıflama yapan araştırmacılar da olmuştur. ER ve/veya PR pozitifse ''lüminal A'', ER ve/veya PR ile birlikte HER2 pozitifse ''lüminal B'', sadece HER2 pozitifse ''HER2 eksprese eden tip'', her üç belirleyici de negatifse (triple negatif) ''bazal-like tip'' olarak kabul etmişlerdir (51-53).

Sınıflamada bazal belirleyicilerin kullanılıp kullanılmaması konusunda bir uzlaşma yoktur. Cheang ve ark. (54) iki farklı şekilde sınıflama yaparak birbiriyle karşılaştırmışlardır. İlk olarak sadece ER, PR ve HER2'yi kullanmışlardır. ER ve/veya PR pozitif olanları ''lüminal'', ER ve/veya PR ile birlikte HER2 pozitifliği gösterenleri ''lüminal/HER2 eksprese eden tip'', ER ve PR negatif ve HER2 pozitif olanları ''HER2 eksprese eden tip'', triple negatif olguları ise ''bazal-like tip'' olarak gruplamışlardır. Diğer çalışmalarda lüminal B olarak tanımlanan grupta, HER2 ekspresyonunun sadece %30-50 oranında görüldüğünü öne sürerek bu olguları lüminal B yerine ''lüminal/HER2 eksprese eden tip'' olarak adlandırmayı daha uygun görmüşlerdir. Yaptıkları ikinci tip sınıflamada triple negatif olguları, ilkinden farklı olarak, bazal belirleyiciler olan CK5/6 ve EGFR'den en az biri pozitif ise ''bazal-like tip'', ikisi de negatif ise ''null tip'' olarak gruplandırmışlardır. Uyguladıkları bu iki sınıflamayı karşılaştırdıklarında ikinci yöntemin, bazal-like tipin prognozunu ve antrasiklin tedavisine yanıtını değerlendirmede, birincisinden daha üstün olduğunu belirlemişlerdir (54).

Sadece ER negatif tümörleri prognostik açıdan inceleyen bir çalışmada, HER2 eksprese eden grup bazal belirleyicilerin durumuna göre ikiye ayrılmıştır.

Bunlardan biri “pür HER2 eksprese eden tip”, diğeri ise “bazal-HER2 eksprese eden tip”tir. İkincisinde HER2 ile birlikte CK5/6, CK14 ve EGFR’dan en az birinin pozitifliği şartı konulmuştur. Bu sınıflamada bazal-HER2 eksprese eden alttipin bazal-like ve HER2 eksprese eden tiplerden daha kötü prognozlu olduğu izlenmiştir (55).

Değişik sınıflandırmalarda, antikor ekspresyonu olmayan olgular birçok araştırmacı tarafından “null tip” olarak kabul edilmektedir (49,50,54-56). Bazı yazarlar null tipin ayrı bir grup olmadığını, gösterdikleri kötü prognoza da dayanarak bazal belirteçleri fokal eksprese eden ya da yeterince eksprese edemeyen bir grup bazal-like tümör ile yeterince ER ekspresyonu gösteremeyen lüminal tipte tümörden oluştuğunu düşünmektedir. Teknik aksaklıklar nedeniyle boyanamayan tümörlerin de bu grupta yer aldığını öne sürmüşlerdir (46).

Sonuç olarak en kabul edilebilir sınıflama “lüminal A (HR+, HER2-), lüminal B (HR+ HER2+), HER2 eksprese eden tip (HR-, HER2+), bazal-like tip (HR-, HER2-, en az bir bazal belirleyici+) ve null tip” şeklindedir (50,54,56).

Her ne kadar farklı şekilde sınıflama yapılmış olsa da, çalışmaların hepsinde lüminal tip en sık görülen (yaklaşık %65–75) moleküler alttipdir. Bu grup içinde lüminal A, B’den daha sık olup, prognozu B’ye göre daha iyidir. Bazal-like (%15) ve HER2 eksprese eden (%15–20) gruplar ise daha az sıklıkta görülmekte olup daha kötü prognozlu alttiplerdir (49-51,54,57-60).

Yapılan çalışmalarda yaşa göre alttiplerin dağılımı araştırılmış ve bazal-like tip daha çok gençlerde, lüminal alttip ise daha çok yaşlılarda gözlenmiştir (51,54). HER2 eksprese eden tipin ise yaşla ilişkisi bulunamamıştır (51). Pre ve postmenopozal olgular ayrı ayrı değerlendirilmiş, sonuç olarak moleküler subtiplemenin menopoza ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (51).

Carey ve ark. (58) alttiplerin farklı etnik gruplara göre de fark gösterip göstermediğini incelemişlerdir. Amerikan-Afrikanlı grupta premenopozal kadınlarda bazal-like, postmenopozal kadınlarda lüminal tipin daha sık olduğu, Amerikan-Afrikanlı olmayan grupta ise menopoza bağlı fark gözetmeksizin lüminal tipin en sık tip olduğunu gözlemlemişlerdir (58). Yine Çin’de yapılan 1820 olguluk bir

çalışmada, en sık tip lüminal A olarak bulunmuş ve yaşlılarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır.

Tersine, bazal-like tip gençlerde daha sıktır. Ayrıca bu çalışmada subtiplendirmenin genel sağkalım (GSK) ve hastalıksız sağkalımla (HSK) ilişkili bağımsız bir faktör olduğu; bazal-like ve HER2 eksprese eden tipteki tümörlerin kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür (53). Yapılan birçok çalışmada bazal-like grubun yüksek histolojik ve nükleer grade ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (49,50,52,53,57,58). Ayrıca mitoz sayısı tek başına değerlendirildiğinde bazal-like tipte diğerlerine göre daha fazla olduğu izlenmiştir (47,58).

Histolojik tipler açısından bakıldığında, medüller karsinomlar iyi prognozlu olarak bilinmelerine karşın, yaklaşık yarısının bazal-like grupta olduğu tespit edilmiştir (49,50). Metaplastik karsinomların çoğu da bazal-like grupla ilişkilidir (50,51). Bazal-like ve HER2 eksprese eden tiplerde ortalama tümör çapının lüminal gruplara göre daha büyük olduğu belirlenmiştir (50-53). Bağımsız bir prognostik faktör olmamakla birlikte multifokalite/multisentrisitenin HER2 eksprese eden tipte, referans grup olarak alınan lüminal A'dan, 1,6 kat fazla olduğu saptanmıştır. Lüminal B'de ise multifokalite/multisentrisite ihtimali lüminal A'dan %20 daha fazladır (52).

En sık lenfovasküler invazyon yapan grubun HER2 eksprese eden tip olduğu görülmüştür (52). Lenf nodu metastazı yine en sık HER2 eksprese eden grupta görülmekle birlikte bazal-like gruptaki tümörlerin de lüminal A'ya göre daha sık lenf nodu metastazı yaptıkları bildirilmiştir (50,52-54). Aynı şekilde uzak metastazın da en sık HER2 eksprese eden grupta olduğu tespit edilmiştir (50).

Tüm meme kanserlerinin %3'ü, ailesel geçiş gösterenlerin ise %25'i BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu ile ilişkilidir (61). Moleküler çalışmalarda, özellikle BRCA1 mutasyonu tespit edilen hasta grubunda, bazal-like tipte ilişki saptanmıştır (45,62). Bu ilişki daha az olmakla birlikte BRCA2 ile de mevcuttur. Ayrıca immunohistokimyasal yöntemle gösterilen p53 ekspresyonu da BRCA mutasyonu gibi bazal-like tipte ilişkili olarak belirlenmiştir (62).

Erkek meme kanseri ile ilgili fazla veri mevcut olmamakla birlikte 42 erkek meme kanseri olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada %100 ER ekspresyonu saptanmıştır. Olguların 35'i (%83) lüminal A tipinde olup kalanlar lüminal B'dir. HER2 eksprese eden veya bazal-like tipler ise gözlenmemiştir. Bu çalışmada lüminal B'deki olguların grade'i yüksek ve lenf nodu tutulumu fazla olmakla birlikte olgu sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (60).

İnsitu karsinomlara da invaziv meme karsinomlarına benzer şekilde moleküler alttıplendirme yapılmıştır (63-65). Lüminal A, invaziv karsinomlarda olduğu gibi, insitu olgularda da en sık alttip olarak saptanmıştır(63). ER(-), HER2(-), CK5/6 ve/veya EGFR(+) olarak tanımlanan bazal-like tip DKİS olguları yüksek grade, p53 overekspresyonu ve yüksek Ki 67 indeksi ile ilişkili bulunmuştur (63). Bryan ve ark. (64) benzer sitolojik ve immunfenotipik özellikleri nedeniyle bazal-like tipteki DKİS'ların, bazal-like tipteki invaziv karsinomların öncüsü olabileceğini bildirmişlerdir.

2.7 Meme Karsinomlarında Morfolojik Prognostik Faktörler

Tümör Boyutu: Primer tümör çapı, lenf bezi metastazı ve sağ kalım oranları ile yüksek korelasyon göstermektedir. Tümör boyutu lenf bezi metastazı olmayan hastalarda tümörün yaygınlığının ve tekrarlama olasılığının en kuvvetli göstergelerindendir (66). Mikroskopik ölçülen tümör çapının prognostik önemi daha fazladır (67).

Histolojik Derece: Dereceleme en önemli prognostik faktördür (68). İlk olarak dereceleme sistemi 1928'de Patey ve Scarff tarafından oluşturulmuş (69) olup günümüzde yaygın olarak kullanılan dereceleme sistemi Elston ve Ellis tarafından modifiye edilen 'Modifiye Scarff-Bloom-Richardson' derecelendirme metodudur (70).

İnvaziv duktal karsinom ve diğer tüm invaziv meme tümörleri, tübül/gland oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı değerlendirilerek derecelenmektedir. Bu 3 bileşenin her biri için 1 ile 3 arasında sayı verilmekte ve bu sayılar toplanarak 3 ile 9 arasında bir değer elde edilmektedir (70). Değerlendirmenin nasıl yapılması gerektiği Tablo 3 ve 4'te gösterilmektedir.

Tablo 3: ‘Modifiye Scarff-Bloom-Richardson’ derecelendirme metodu

Özellik				Skor
Tübül / gland oluşumu (Belirgin santral lümen içeren yapılar değerlendirilmelidir.)				
Tümörün %75’inden fazlasında				1
Tümörün %10-75’i				2
Tümörün %10’undan azında				3
Nükleer pleomorfizm (Memenin normal epitel hücrelerinin boyutu ve şekli ile kıyaslanarak değerlendirilmelidir)				
Küçük, düzgün sınırlı, uniform kromatinli nükleus				1
Orta derecede boyut artışı ve şekil farklılığı olan, açık kromatinli, nükleollü seçilebilen veziküler nükleus				2
Belirgin boyut artışı ve şekil farklılığı olan, belirgin ve sıklıkla birden fazla nükleol içeren nükleus				3
Mitoz sayısı (Tümör periferinde, birbiriyle devamlılık gösteren, 10 BBA’da sayılmalıdır. Mitoz sayısına göre verilecek skor kullanılan mikroskobun saha alanına bağlıdır)				
Mikroskop saha çapı	0.44	0.59	0.63	
Mikroskop saha alanı	0.152	0.274	0.312	
Mitoz sayısı	0-5	0-9	0-11	1
	6-10	10-19	12-22	2
	>11	>20	>23	3

Tablo 4: ‘Modifiye Scarff-Bloom-Richardson’ derecelendirme metodu

Toplam Skor	Derece	Farklılaşma Derecesi
3-5 puan	Derece 1	İyi farklılaşmış
6-7 puan	Derece 2	Orta derecede farklılaşmış
8-9 puan	Derece 3	Az farklılaşmış

Histolojik tip: İnvaziv duktal karsinom ile kıyaslandığında tübüler karsinom, kripriform karsinom, medüller karsinom, saf müsinöz karsinom, papiller karsinom ve sekretuar karsinom daha iyi prognoza sahipken, taşlı yüzük hücreli karsinom, metaplastik karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve nöroendokrin özellikler içeren karsinomlar daha kötü seyir göstermektedir (19).

Nekroz: İnvaziv meme karsinomlarında santral ve yaygın nekroz, tümörün hızlı büyüme oranını yansıttığı için prognostik olarak olumsuz bir özellik olarak kabul edilmektedir (71).

İnflamatuvar hücre infiltrasyonu: Medüller karsinomun iyi prognozu lenfoplazmositik infiltrasyona atfedilse de aynı bulgunun doğruluğu diğer invaziv karsinomlar için çelişkilidir (72).

Lenfatik ve kan damarlarında tümör embolisi: Tümör embolilerinin lenfatik damarlar içinde bulunması rekürrens, kan damarları içinde bulunması tümörün boyutu, histolojik derecesi, lenf bezi durumu, uzak metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (19).

Tümör sınırlarının tipi: Çevre dokuya iter tarzda büyüme gösteren tümörler, infiltratif büyüyen tümöre göre daha iyi prognoza sahiptir (19).

Meme başı ve deri invazyonu: Meme başının tümör hücreleri ile tutulumu aksiller lenf bezi metastaz riskini artırırken; meme derisine invazyon sağ kalım oranlarını azaltmaktadır (73).

Östrojen reseptör durumu: Bazı kaynaklar ER pozitif hastaların hastalıksız sağkalım sürelerinin daha uzun olduğunu bildirmektedir (19).

Her2-neu durumu: Bu genin artmış ekspresyonu Herceptin tedavisine cevap için ideal bir belirteç olsa da, tümör derecesiyle de ilişkili olarak özellikle aksiller lenf bezi metastazı olan hastalarda HER2-neu pozitifliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (74).

Bazal keratin ekspresyonu: Lenf bezi metastazı olmayan hastalarda bazal keratin ekspresyonunun, tümör boyutu, histolojik derece, HER2 ve ER durumundan bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmektedir. Ancak lenf bezi metastazı olan hastalarda bazal keratin ekspresyonunun prognostik faktör olarak önemi henüz açık değildir (75,76).

2.8 Meme Karsinomlarının Klinik ve Patolojik TNM Sınıflaması

Meme kanserinin evrelemesinde ‘American Joint Committee on Cancer’ın (AJCC) TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. T primer tümörü, N lenf bezi tutulumunu ve M uzak metastazı temsil etmektedir. p ön takısı TNM sisteminin klinik sınıflandırmasıyla kıyaslanabilecek patolojik sınıflandırmayı simgelemektedir (Tablo 5, 6) (11).

Tablo 5: Meme kansinonlarının klinik ve patolojik TNM sınıflaması

T/pT – Primer tümör boyutu (klinik/patolojik sınıflama) Tümör çapı hesaplanırken invaziv komponent ölçülmelidir		
(p)TX		Primer tümör değerdendirilemiyor
(p)T0		Primer tümör bulgusu yok
(p)Tis		Karsinoma in-situ, duktal karsinoma in-situ, lobüler karsinoma in-situ, meme başının Paget hastalığı
(p)T1		Tümör çapı ≤ 2 cm
	(p)T1mik	Tümör çapı 0.1 cm veya daha az, mikroinvazyon tümör (Birden fazla mikroinvazyon varlığında en büyük odağın çapı verilmelidir)
	(p)T1a	Tümör çapı > 0.1 cm, ≤ 0.5 cm
	(p)T1b	Tümör çapı > 0.5 cm, ≤ 1 cm
	(p)T1c	Tümör çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
(p)T2		Tümör çapı > 2 cm, ≤ 5 cm
(p)T3		Tümör çapı > 5 cm
(p)T4		Tümör çapı önemli olmaksızın göğüs duvarı (kosta, interkostal kaslar ve serratus anterior kasi) veya deriye direk yayılım
	(p)T4a	Göğüs duvarına yayılım
	(p)T4b	Meme derisinde ödem veya ülserasyon veya aynı memede sınırlı satellit deri nodülleri
	(p)T4c	Hem T4a, hem T4b
	(p)T4d	İnflamatuvar karsinom
N – Bölgesel lenf bezi (klinik sınıflama)		
NX		Bölgesel lenf bezi tutulumu değerdendirilemiyor
N0		Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1		Hareketli ipsilateral aksiller lenf bezi metastazı
N2		Komsu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf bezi metastazı veya aksiller lenf bezi metastazı olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görüntülenebilen, ipsilateral internal mammarian (İM) lenf bezi metastazı
	N2a	Komsu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf bezi metastazı
	N2b	Aksiller lenf bezi metastazı olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görüntülenebilen ipsilateral İM lenf bezi metastazı
N3		İpsilateral infraklaviküler lenf bezinde metastaz; veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenebilen ipsilateral İM lenf bezinde metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf bezinde metastaz
	N3a	İnfraklaviküler lenf bezi metastazı + aksiller metastaz
	N3b	İM + aksiller lenf bezi metastazı
	N3c	Supraklaviküler lenf bezi metastazı
pN – Bölgesel lenf bezleri (Patolojik sınıflama)		
pNX		Bölgesel lenf bezi tutulumu değerdendirilemiyor
pN0		Bölgesel lenf bezi metastazı yok (Lenf bezinde 0.2 mm'den büyük çapta olmayan izole tümör hücreler varlığında pN0 olarak sınıflanmalıdır)
pN1mi		Mikrometastaz (> 0.2 mm, ≤ 2 mm)
pN1		1-3 ipsilateral aksiller lenf bezinde metastaz ve/veya klinik veya makroskopik incelemede görülemeyen, sentinal lenf bezi biyopsisinde saptanan İM lenf bezi metastazı
	pN1a	En az biri 2 mm'den büyük çapta 1-3 aksiller lenf bezinde metastaz
	pN1b	Klinik incelemede görülemeyen, sentinal lenf bezi biyopsisinde saptanan İM lenf bezi metastazı
	pN1c	1-3 aksiller lenf bezi metastazı ve klinik veya makroskopik incelemede görülemeyen, sentinal lenf bezi biyopsisinde saptanan İM lenf bezinde mikrometastaz
pN2		4-9 ipsilateral aksiller lenf bezinde metastaz veya aksiller lenf bezi metastazı olmaksızın ipsilateral İM lenf bezinde klinik veya makroskopik incelemede de görülebilen metastaz
	pN2a	En az biri 2 mm'den büyük çapta 4-9 aksiller lenf bezinde metastaz
	pN2b	Aksiller lenf bezi metastazı olmaksızın ipsilateral İM lenf bezinde klinik veya makroskopik incelemede de görülebilen metastaz
pN3		10 veya daha fazla ipsilateral aksiller lenf bezinde metastaz; veya infraklaviküler lenf bezi metastazı; veya klinik veya makroskopik incelemede de görülebilen en az 1 aksiller lenf bezi metastazı ve ipsilateral İM lenf bezi metastazı; veya 3'ten fazla aksiller lenf bezi ve internal mammarian lenf bezinde mikroskopik metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf bezi metastazı
	pN3a	En az biri 2 mm'den büyük 10 veya daha fazla aksiller lenf bezi metastazı veya infraklaviküler lenf bezi metastazı
	pN3b	En az 1 aksiller lenf bezi metastazı varlığında klinik veya makroskopik incelemede de görülebilen ipsilateral İM lenf bezi metastazı; veya sentinal lenf bezi biyopsisinde saptanan İM lenf bezinde mikroskopik metastaz ve 3'ten fazla aksiller lenf bezinde metastaz
	pN3c	Supraklaviküler lenf bezi metastazı
M/pM – Uzak metastaz (klinik/patolojik sınıflama)		
(p)MX		Uzak metastaz değerdendirilemiyor
(p)M0		Uzak metastaz yok
(p)M1		Uzak metastaz

Tablo 6: Meme karsinomlarının TNM sınıflamasına göre evrelemesi

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 bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

3. MATERİYAL METOD

3.1 Olgu seçimi ve klinikopatolojik parametrelerin belirlenmesi

Bu çalışmada, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2004 ile 2013 yılları arasında, eksizyonel biyopsi, kadranektomi ve mastektomi materyallerinde invaziv meme karsinomu tanısı almış 79 adet olgu incelenmiştir. Olgulara ait H&E boyalı lamalar, patoloji raporları ile birlikte tekrar gözden geçirildi.

Olgular yaş, cinsiyet, tümörün hangi memede olduğu, nasıl bir cerrahi uygulandığı, en büyük tümör çapı, tümör odağı sayısı, histolojik grade, histolojik tip, lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu metastaz varlığı ve sayısı açısından geriye dönük olarak incelenmiş, tümörlerde immünohistokimyasal olarak ER, PR, HER2 ve CK5/6 çalışılmıştır.

3.2 İmmünohistokimyasal Boyama

İmmünohistokimyasal inceleme %10'luk formalin solüsyonunda fikse edilmiş dokuların parafin bloklarından hazırlanan kesitlerinde çalışılmıştır. Her olgudan internal kontrol olması amacıyla çevre meme doku ve tümör içeren en uygun 1 blok seçilmiştir. İmmünohistokimya için standart compact polymer teknoloji kit ile boyama yapıldı. Antijen açığa çıkarma işlemi olarak Citrat ve EDTA kullanıldı. İmmün belirleyiciler için açığa çıkarma işlemi, solüsyonlarda 100 C'de tam otomatik cihazda yapıldı. Boyanmanın görülebilmesi için DAB (diaminobenzidin) kullanıldı. Tümör içeren olguların tamamında immünohistokimyasal olarak ER (klon 6F11, Leica), PR (klon 16, Leica), HER2 (klon CB11, Leica), CK 5/6 (klon EP24/EP67, 1:100 dilution, Emergo Europe) antikorları kullanıldı.

3.3 İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi

ER ve PR için %1'in üzerinde tümöral hücrede nükleer boyanma pozitif kabul edilmiştir. HER2 ile %10'dan fazla tümör hücresinde orta veya kuvvetli membranöz boyanma pozitif (2+ ve 3+), 0 ve 1+ boyanma gösteren tümörler HER2 negatif olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinin zayıf veya kuvvetli stoplazmik ve/veya membranöz CK5/6 boyanması, pozitif kabul edilmiştir (Tablo 20) (77,78).

3.4 İmmünohistokimyasal Boya Sonuçlarına Göre Olguların Alt tiplere Ayrılması

Olgular öncelikle HR (+) ve HR (-) olarak iki gruba ayrıldı. ER ve/veya PR pozitif olan olgular HR (+) kabul edildi ve lüminal grup olarak sınıflandı. Bunların içerisinde sadece HR eksprese edenler "lüminal A"; hem HR hem HER2 eksprese eden olgular ise "lüminal B" olarak gruplandı. HR (-) olan ancak HER2 eksprese eden olgular "HER2 eksprese eden tip" olarak ayrıldı. HR ve HER2 negatif olgularda, CK5/6 ile pozitiflik gösterenler "bazal-like tip" olarak sınıflandı. Tüm antikorlarla negatif olan olgular ise null tipe alındı.

3.5 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS programı kullanıldı. İncelenen kategorik verilerin kıyası için Ki kare testi uygulandı. Anlamlı P değeri <0,05 kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Olguların Klinik Ve Histopatolojik Özellikleri

Çalışmada 79 adet invaziv meme karsinomu olgusu incelendi. Olguların tamamı (%100.0) kadındı. Kadınların yaşları 25 ile 83 arasında olup ortalama 55.07 idi. İncelenen tüm olgular içerisinde 35 yaş ve altındaki olgu sayısı 7 (%8.9), 36-50 yaş aralığındaki olgu sayısı 23 (%29.1), 51-65 yaş aralığındaki olgu sayısı 35 (%44.3), 65 yaş üzerindeki olgu sayısı 14 (%17.7) olarak bulundu.

Nihai operasyon materyali 47 hastada mastektomi, 13 hastada lumpektomi/kadranektomi, 17 hastada eksizyonel biyopsi ve 2 hastada hazır bloktu. Tümör, 50 olguda (%63.3) sol meme, 29'unda (%36.7) sağ meme yerleşimliydi. 65 olguda tümör tek odaklı olup 7 olguda multifokalite ya da multisentrisite mevcuttu.

Olgular, tümör boyutlarına göre incelendiğinde tümör çapı maksimum 12 cm, minimum 0.7 cm di. Tümör boyutu 2 cm ve altı, 2-5 cm arasında, 5 cm üzeri ve değerlendirilemeyen olmak üzere 4 gruba ayrılarak incelendiğinde 31 olgu (%39.2) ilk grupta, 38 olgu (%48.1) 2.grupta, 3 olgu (%3.8) 3.grupta ve 7 olgu (%8.9) 4. grupta saptanmıştır (Tablo 7). Multipl tümörü olan olgularda tümör çapı olarak en büyük odağın çapı esas alındı.

Tablo 7: Olguların tümör çaplarına göre dağılımı

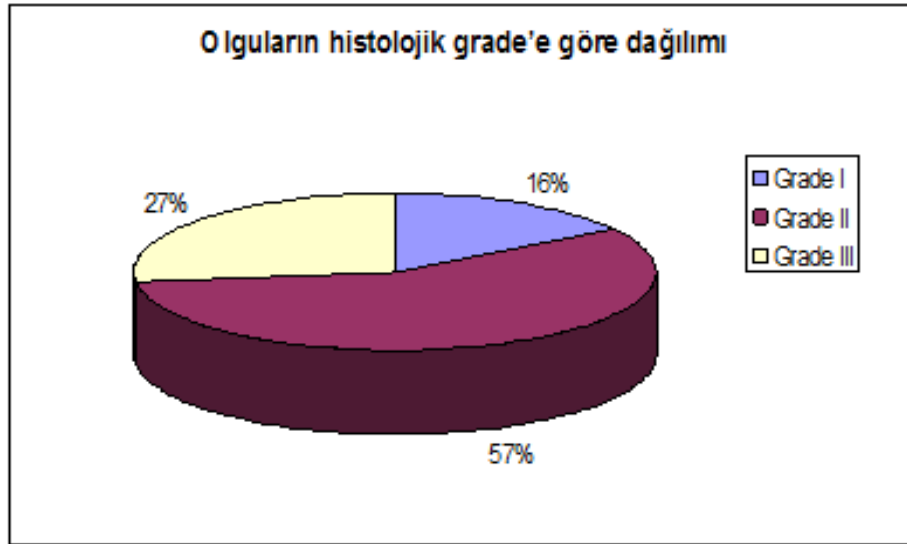
Tümör Çapı(cm)	n	%
≤2	31	39.2
2-5	38	48.1
>5	3	3.8
Bilinmiyor	7	8.9
Toplam	79	100

Tümörler histolojik tiplerine göre değerlendirildiğinde; 62'si (%78.5) İDK, 13'ü (%16.5) İLK, 2'si (%2.5) Medüller karsinom, 1'i (%1.3) İDK+İLK, 1'i (%1.3) müsinöz + lobüler karsinomdu.

63 olguda (İDK,İDK+İLK) histolojik gradelendirme için Modifiye Bloom-Richardson gradelendirme sistemi kullanıldı. 10 tümör (%15.9) grade I, 36 tümör (%57.1) grade II ve 17 tümör (%27.0) grade III'e karşılık gelmiştir (Tablo 8, Şekil 2).

Tablo 8: Olguların histolojik grade'e göre dağılımı

Grade	n	%
I	10	15.9
II	36	57.1
III	17	27.0
Toplam	63	100



Şekil 2: Olguların histolojik grade'e göre dağılımı grafiği

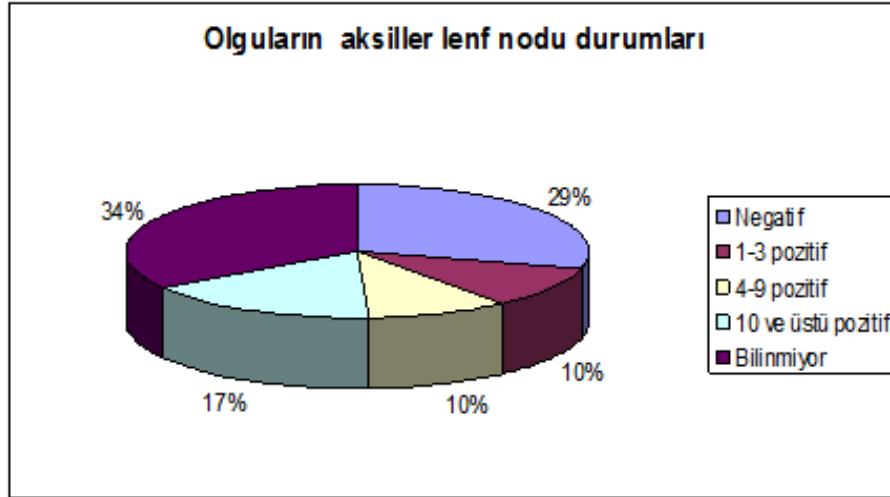
Olgular lenfovasküler tümör invazyonu durumuna göre incelendiğinde 79 olgunun 20'sinde (%25.3) lenfovasküler invazyon mevcut olup, geri kalan 59 olguda (%74.7) görülmemiştir.

23 olguda (%29.1) lenf nodu metastazı görülmezken 29 olguda (%36.7) lenf nodu metastazı görüldü. Geri kalan 27 olguda (%34.2) ise lenf nodu metastazı durumu bilinmiyordu. Metastatik lenf nodu içeren 29 olguda maksimum 45, minimum 1 adet metastatik lenf nodu görülmüştür. Lenf nodu metastazı görülen bu 29 olgu (%36.7), pozitif lenf nodlarının sayısına göre 3 grupta incelendiğinde, 4'den az sayıda metastatik lenf nodu içeren 8 (%10.1) olgu, 4-9 arasında metastatik lenf

nodu içeren 8 (%10.1) olgu ve 9'un üzerinde metastatik lenf nodu içeren 13 (%16.5) olgu mevcuttu (Tablo 9,Şekil 3).

Tablo 9: Olguların aksiller lenf nodu durumları

Lenf nodu tutulumu	N	%
Negatif	23	29.1
1-3 pozitif	8	10.1
4-9 pozitif	8	10.1
10 ve üstü pozitif	13	16.5
Bilinmiyor	27	34.2
Toplam	79	100.0



Şekil 3: Olguların aksiller lenf nodu durumları grafiği

16 (%20.3) olguda perinöral invazyon mevcutken, 63 (%79.7) olguda yoktu. Olguların 24'ünde (%30.4) nekroz görülürken, geri kalan 55'inde (%69.6) görülmemiştir.

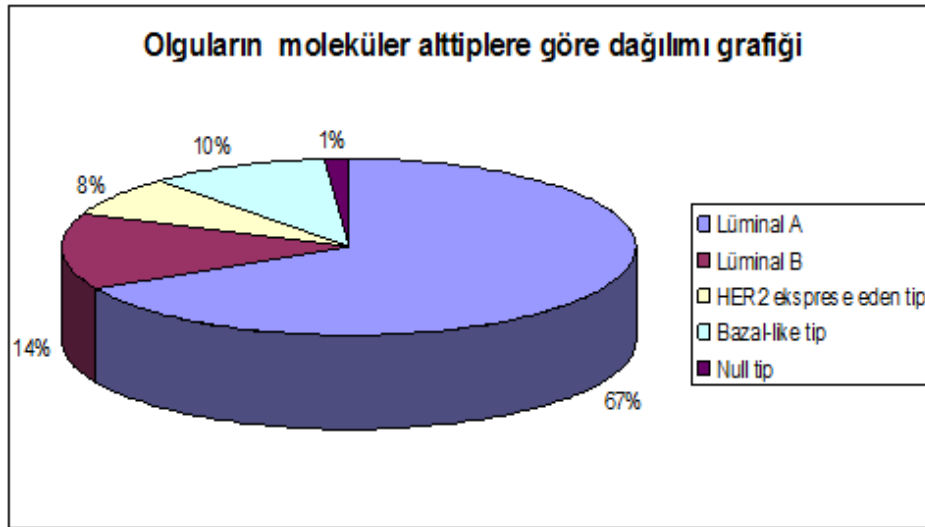
4.2 İmmünohistokimyasal Çalışma Sonuçları ve Olguların Moleküler Alt tiplere Ayrılması

79 olgunun 64'ü ER, 55'i PR ile pozitif idi. ER ve/veya PR pozitif olan 64 olgu HR(+) olup "lüminal grup" olarak sınıflandı. Bunların içerisinde HER2 eksprese etmeyen 53 olgu "lüminal A"(Resim 1), hem HR hem de HER2 eksprese eden 11 olgu ise "lüminal B"(Resim 2,3) olarak gruplandı. HR(-) olan ancak HER2 eksprese

eden 6 adet olgu ise “HER2 eksprese eden tip” olarak ayrıldı (Resim 4). HR ve HER2 pozitifliği göstermeyen (triple negatif) olgular içinde, CK5/6 ile pozitiflik gösteren 8 tanesi “bazal-like tip” olarak sınıflandırıldı (Resim 5). Bahsi geçen antikorların hiçbirini pozitif sayılacak yeterlilikte eksprese etmeyen 1 olgu ise “null tip” adı altında beşinci bir alttıpe alındı (Tablo 10,Şekil 4).

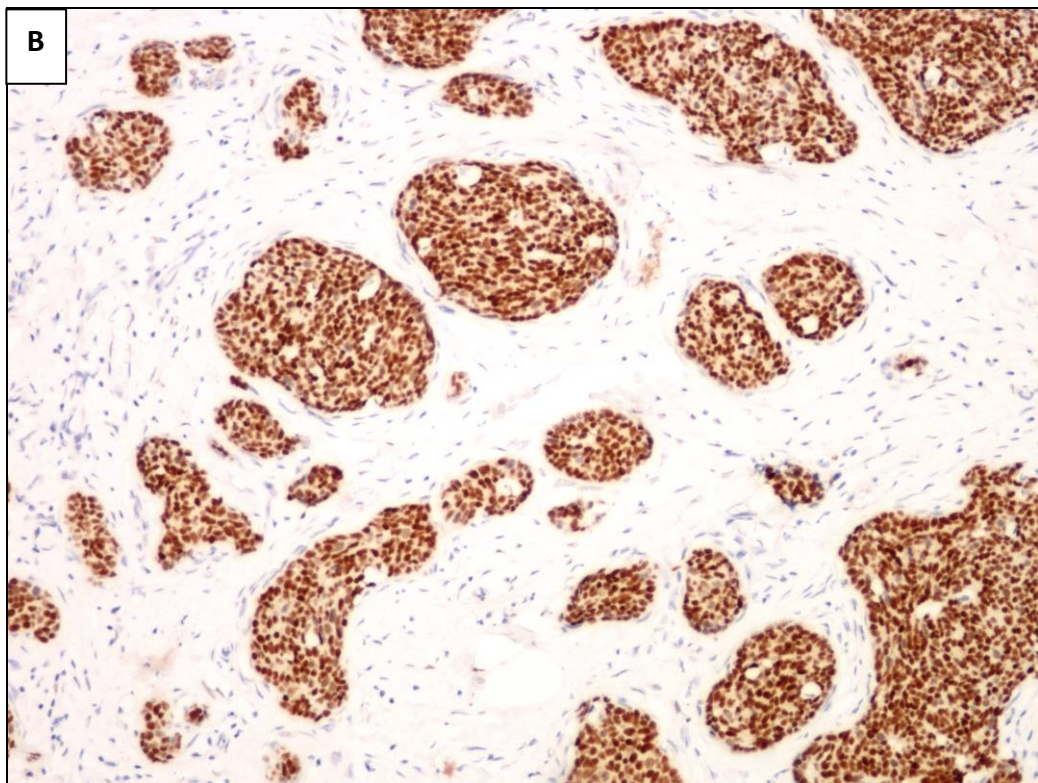
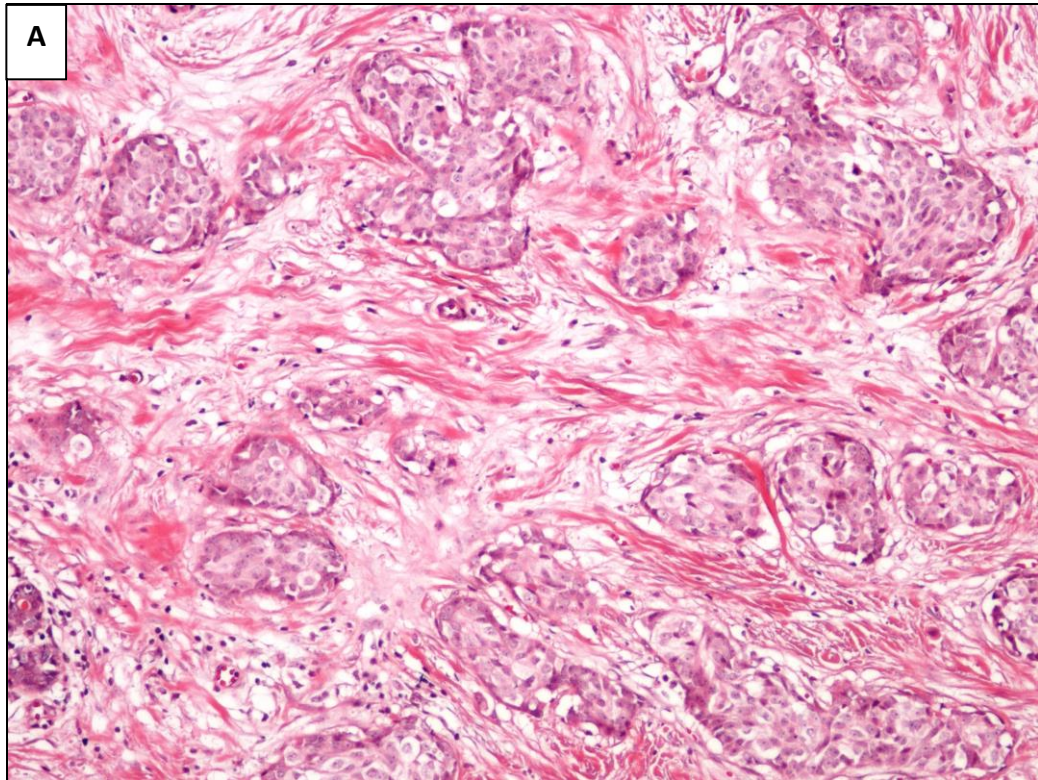
Tablo 10: Olguların moleküler alttıplere göre dağılımı

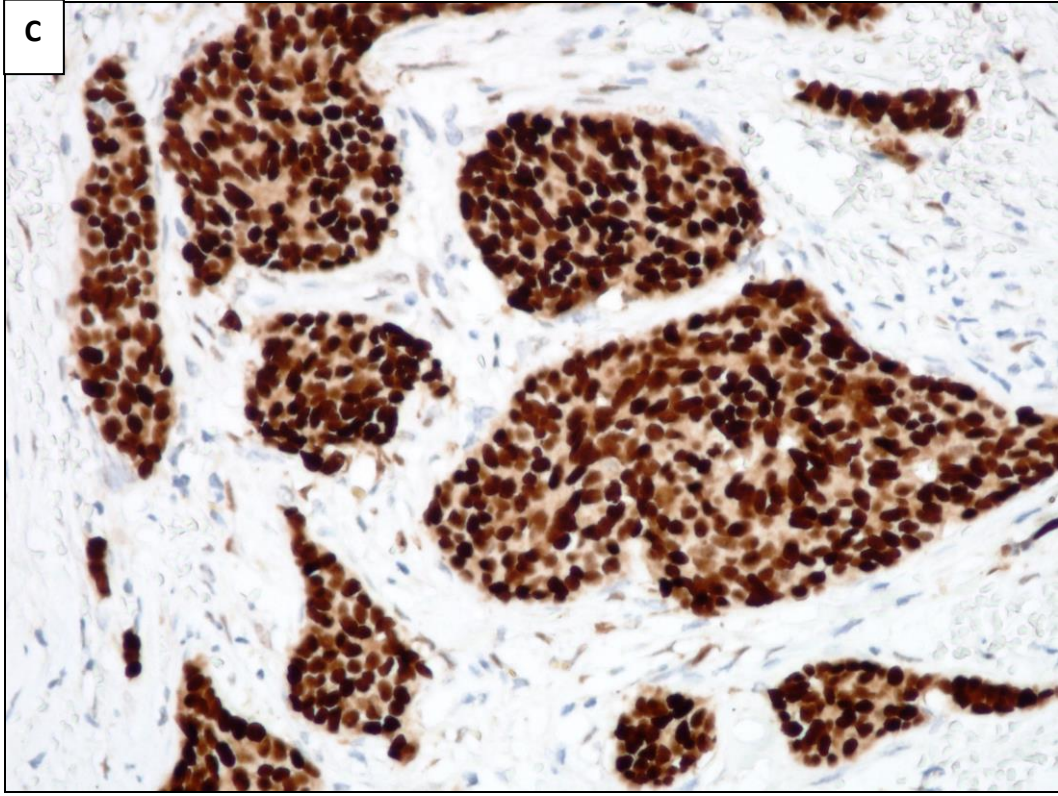
Moleküler alttıpler	n	%
Lüminal A	53	67.1
Lüminal B	11	13.9
HER2 eksprese eden tip	6	7.6
Bazal-like tip	8	10.1
Null-tip	1	1.3
Toplam	79	100.0



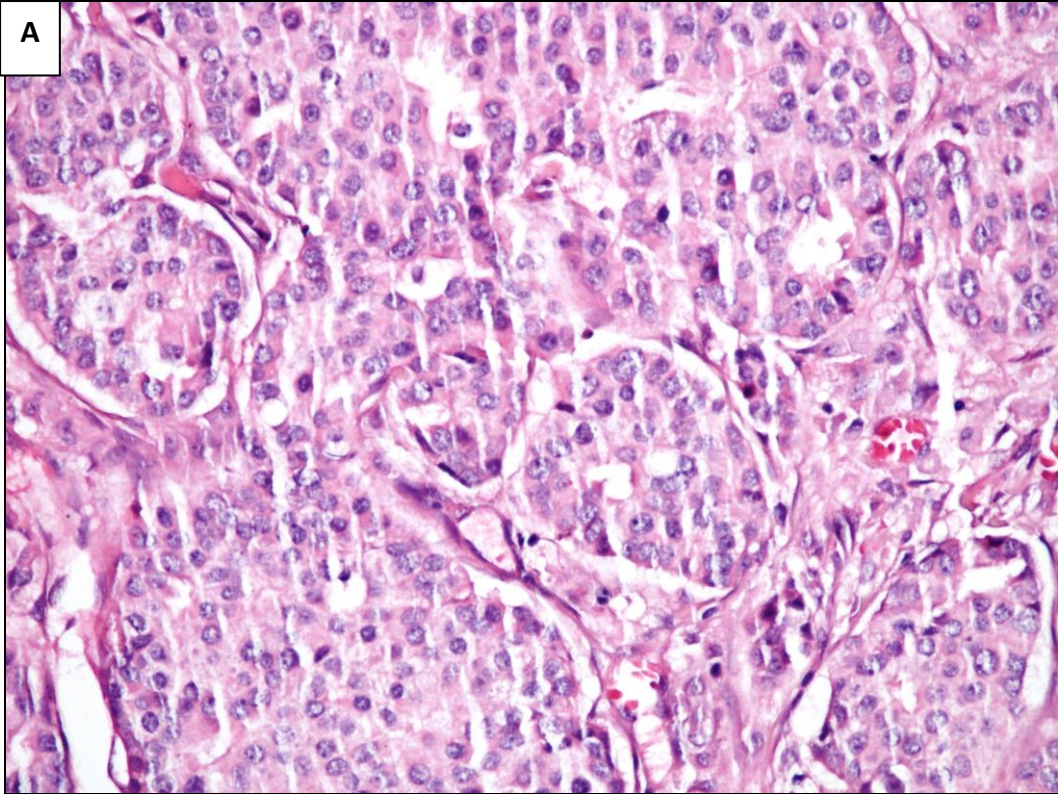
Şekil 4: Olguların moleküler alttıplere göre dağılımı grafiği

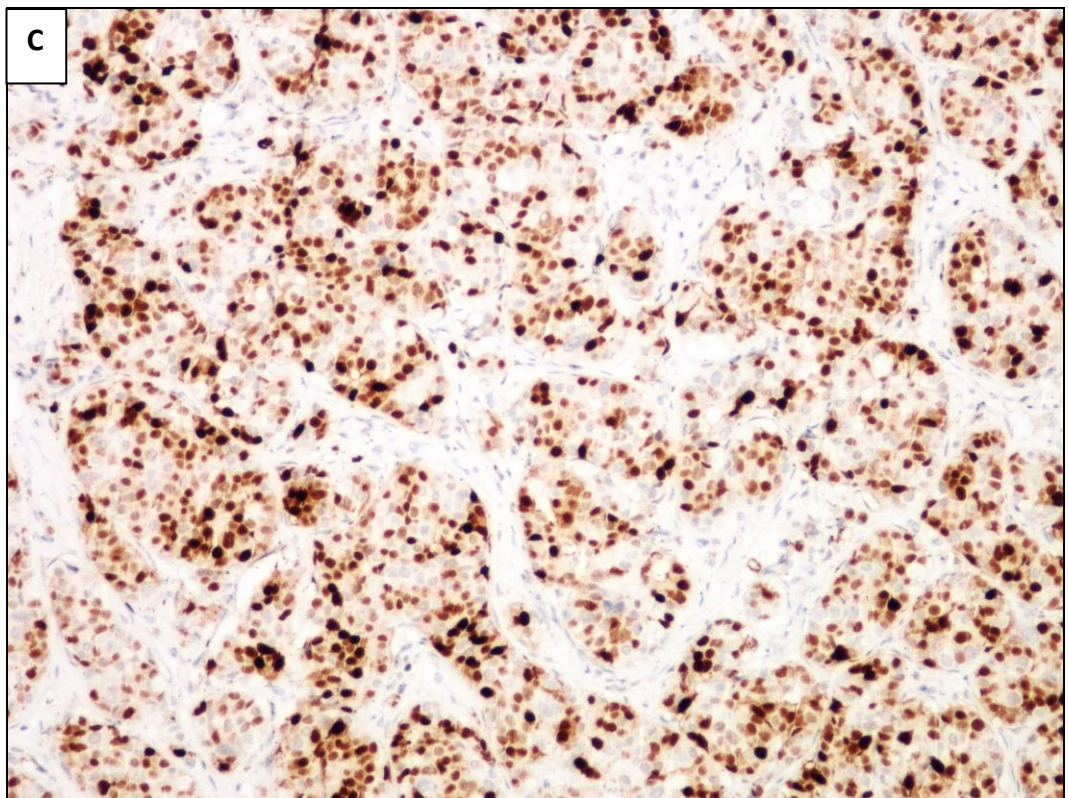
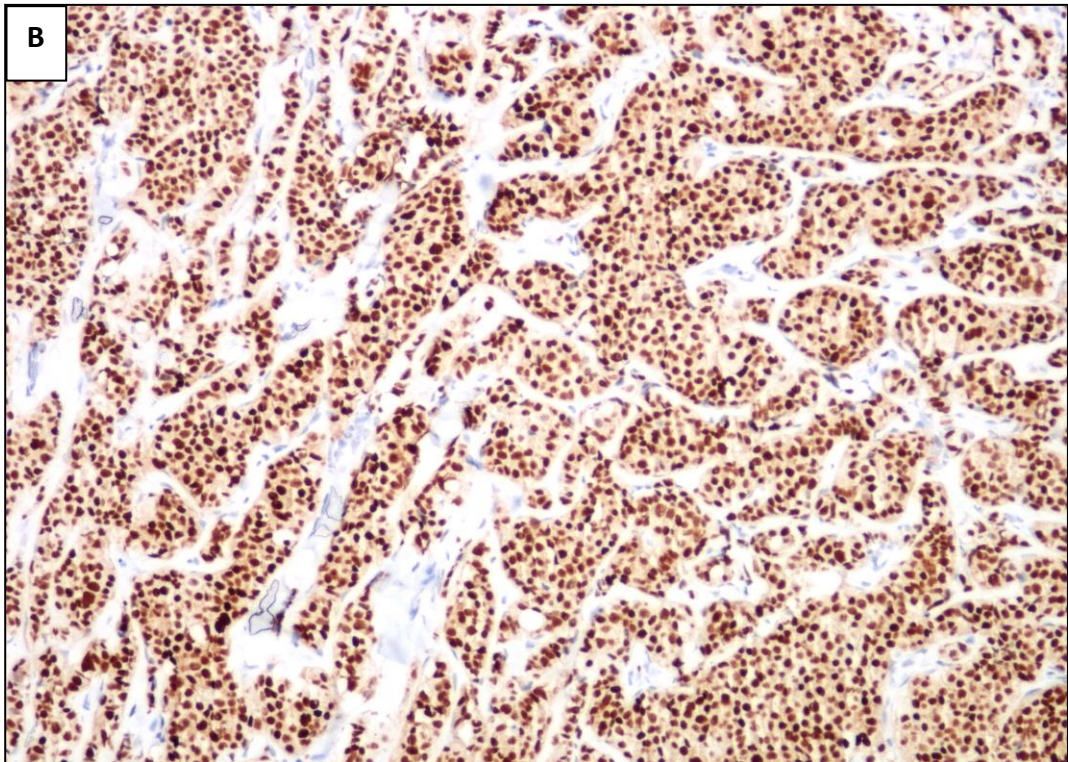
Bazal-like tipteki 8 olgunun 8’inde (%100) CK5/6 pozitifliği vardı. CK5/6’nın lüminal gruplardaki ekspresyonları değerlendirildi. CK5/6 çalışmadaki 53 lüminal A olgusunun 3 ’ünde (%5.7) ve 11 lüminal B olgusunun 1’inde (%9.1) pozitif saptandı.

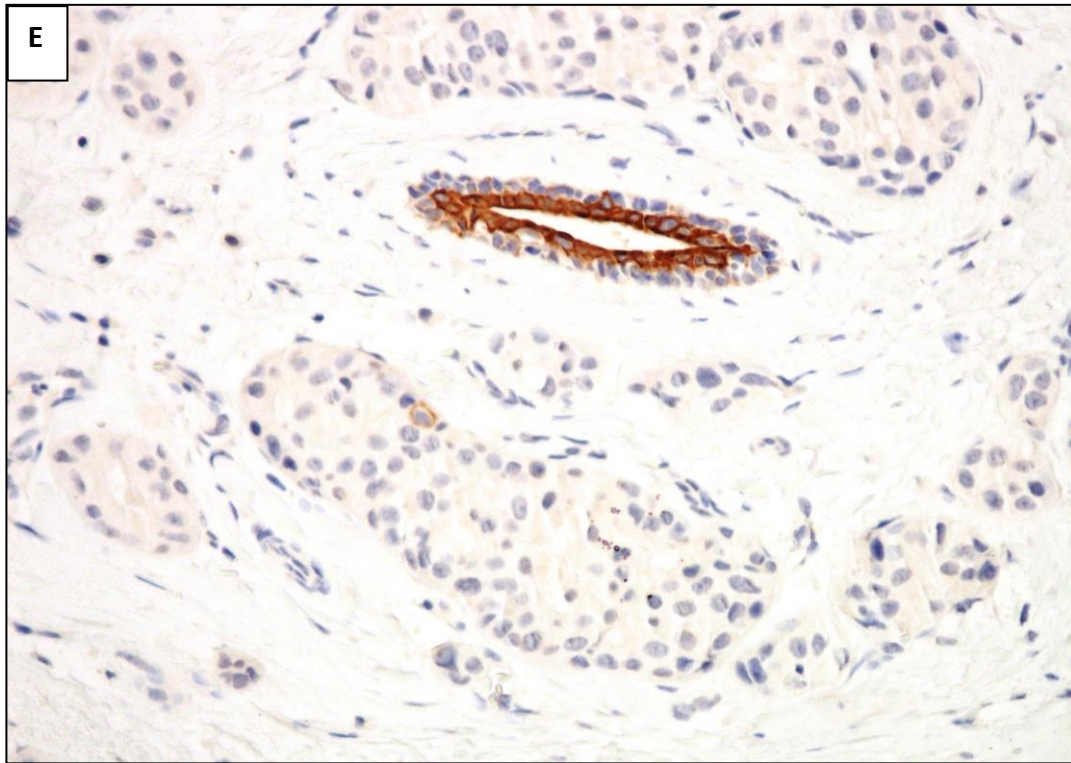
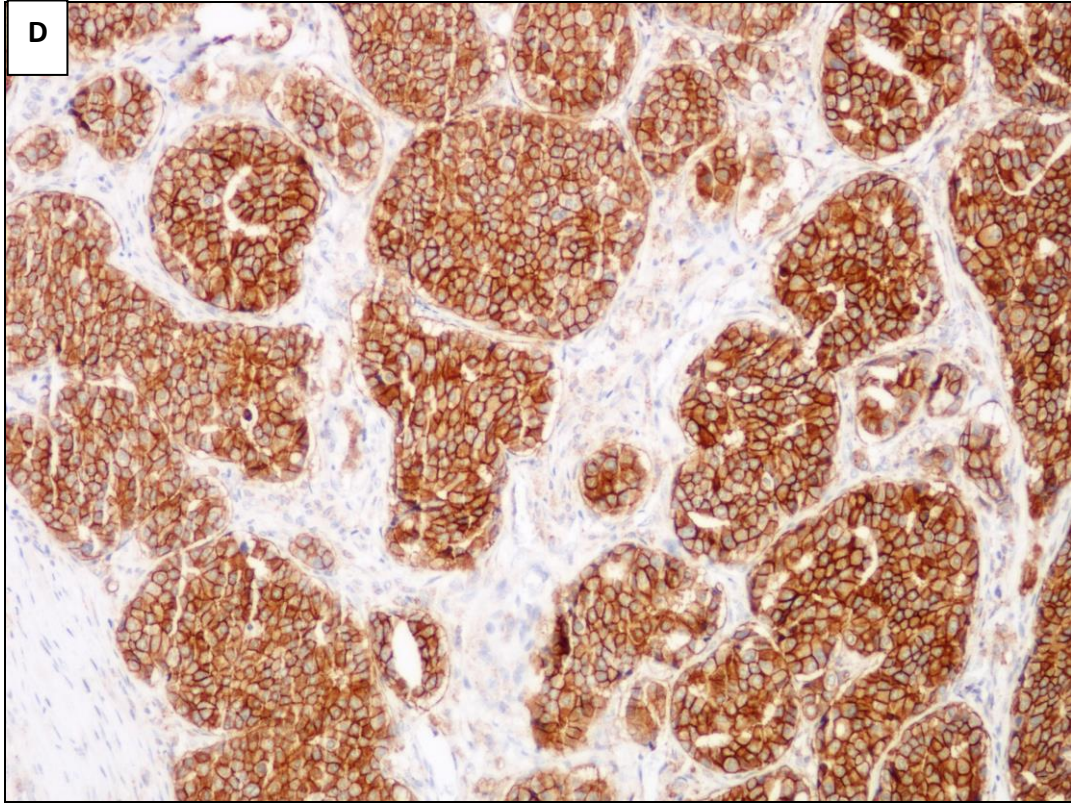




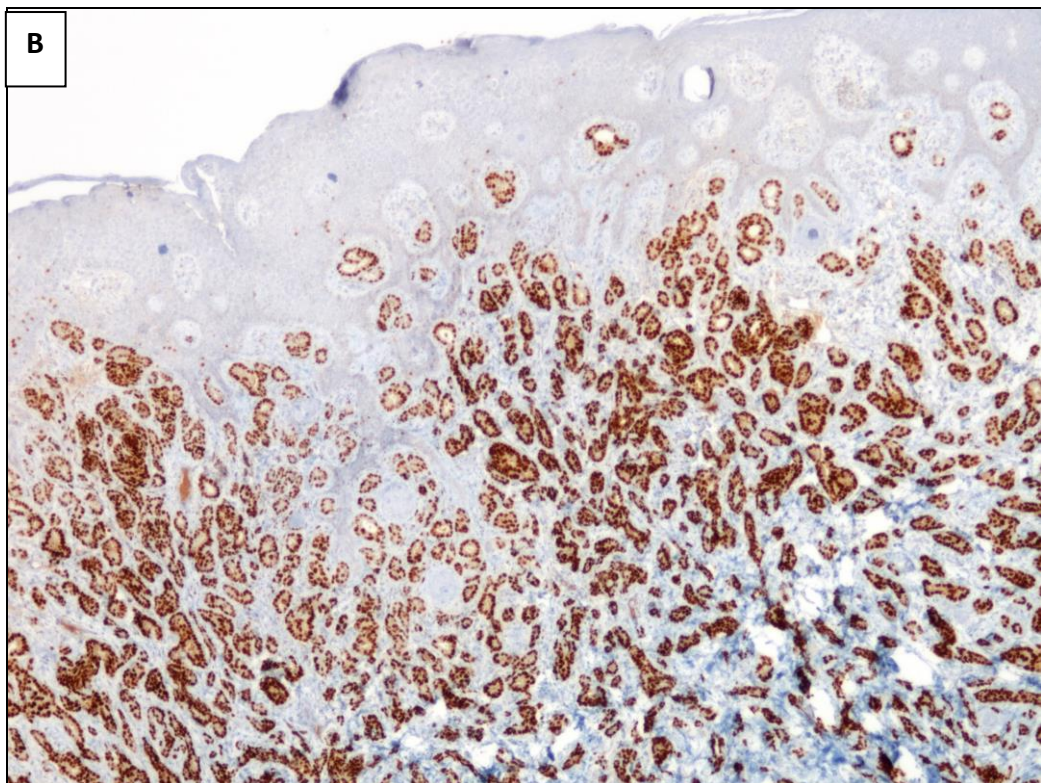
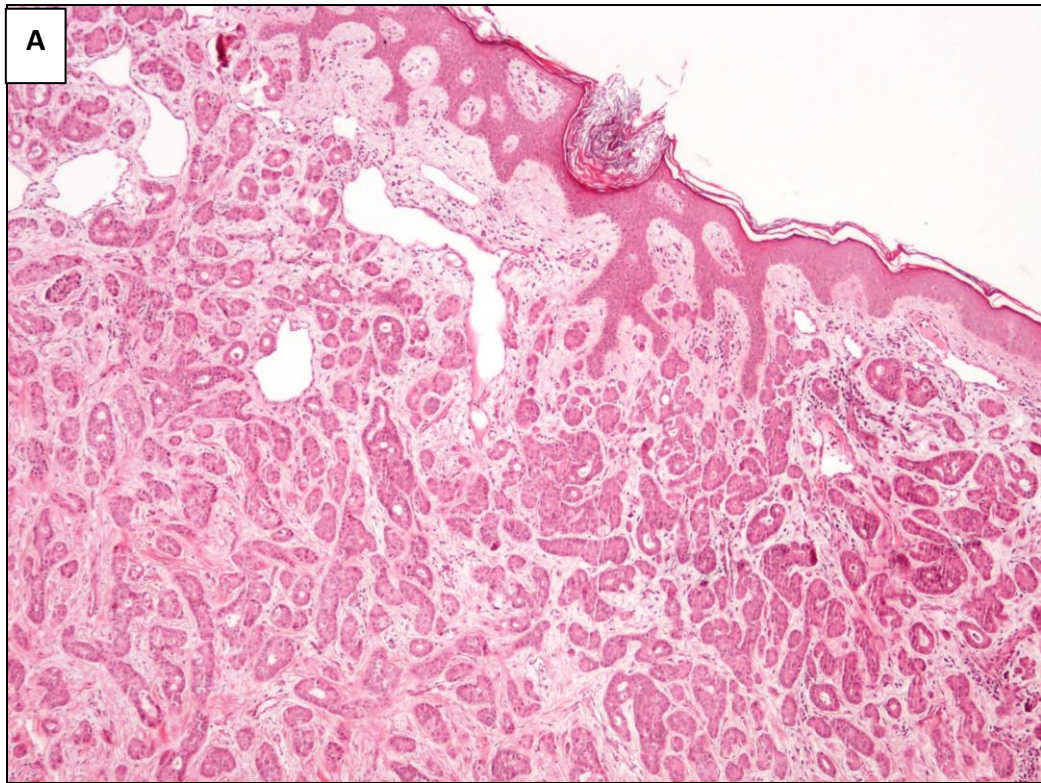
Resim 1. A) Lüminal A moleküler alttipinde nöroendokrin diferansiasyon gösteren invaziv lobüler karsinom, H&E, X100; **B)** ER, X100; **C)** PR, X200

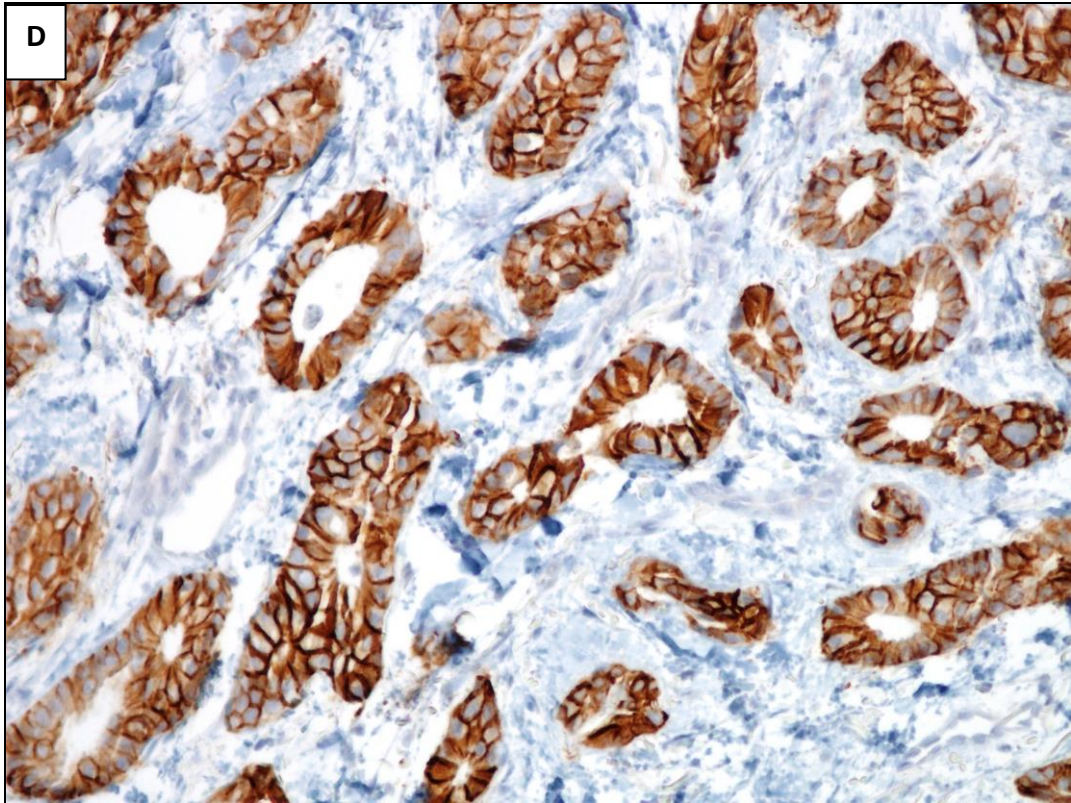
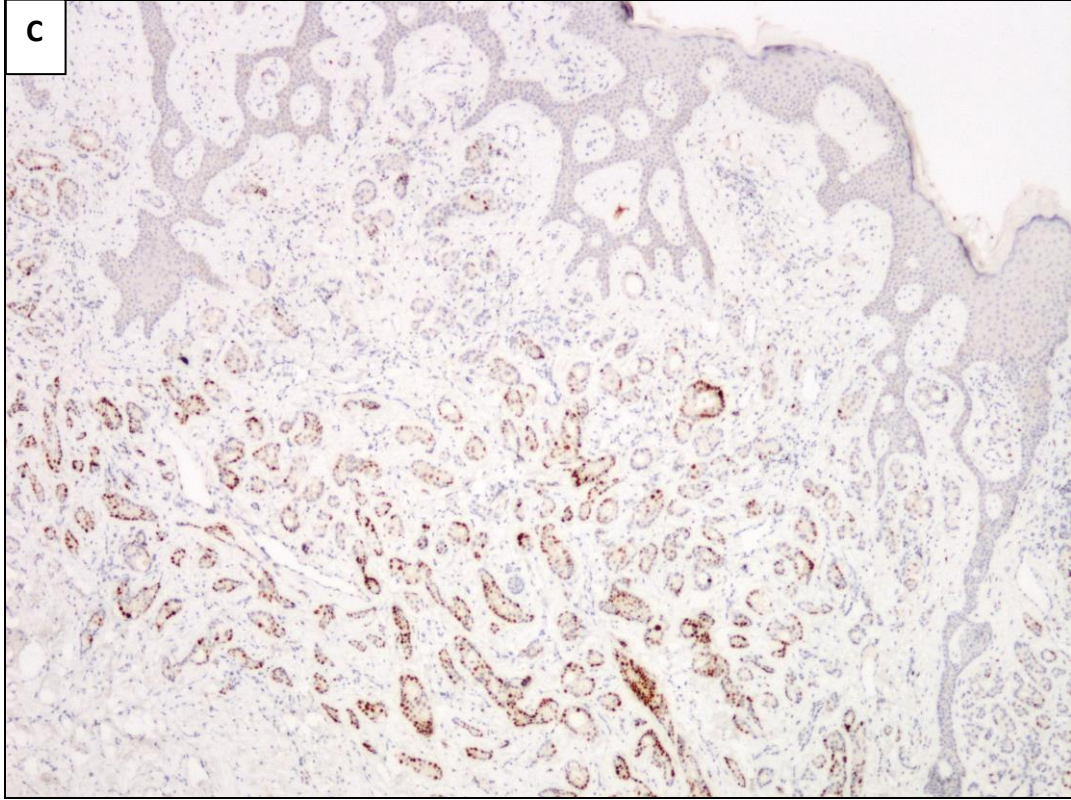




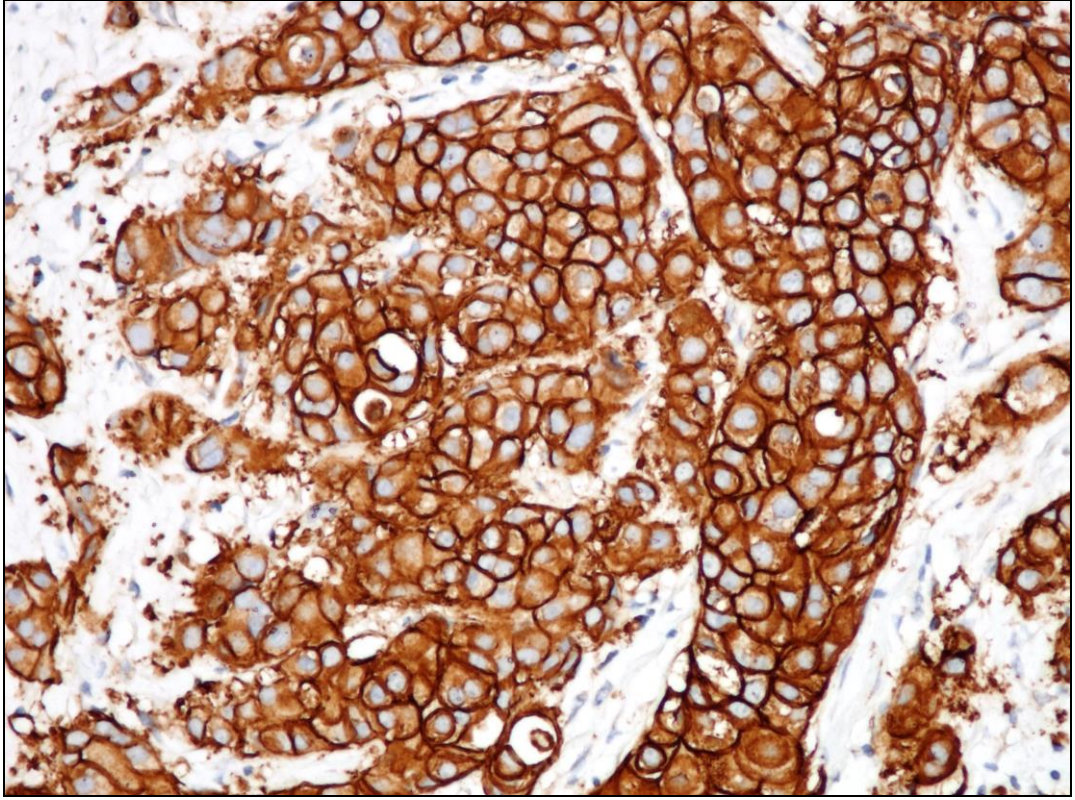


Resim 2. A) Lüminal B grubundaki grade II İnvaziv Duktal Karsinom olgusu,H&E, X200; **B)** ER ile yaygın kuvvetli pozitiflik, X100; **C)** PR ile yaygın kuvvetli pozitiflik, X100; **D)** HER2 ile komplet ve kuvvetli pozitiflik, X100; **E)** CK5/6 ile tümör hücrelerinde negatiflik, X200(Arada kalmış normal bir duktusta lüminal epitelyal hücrelerde pozitiflik)

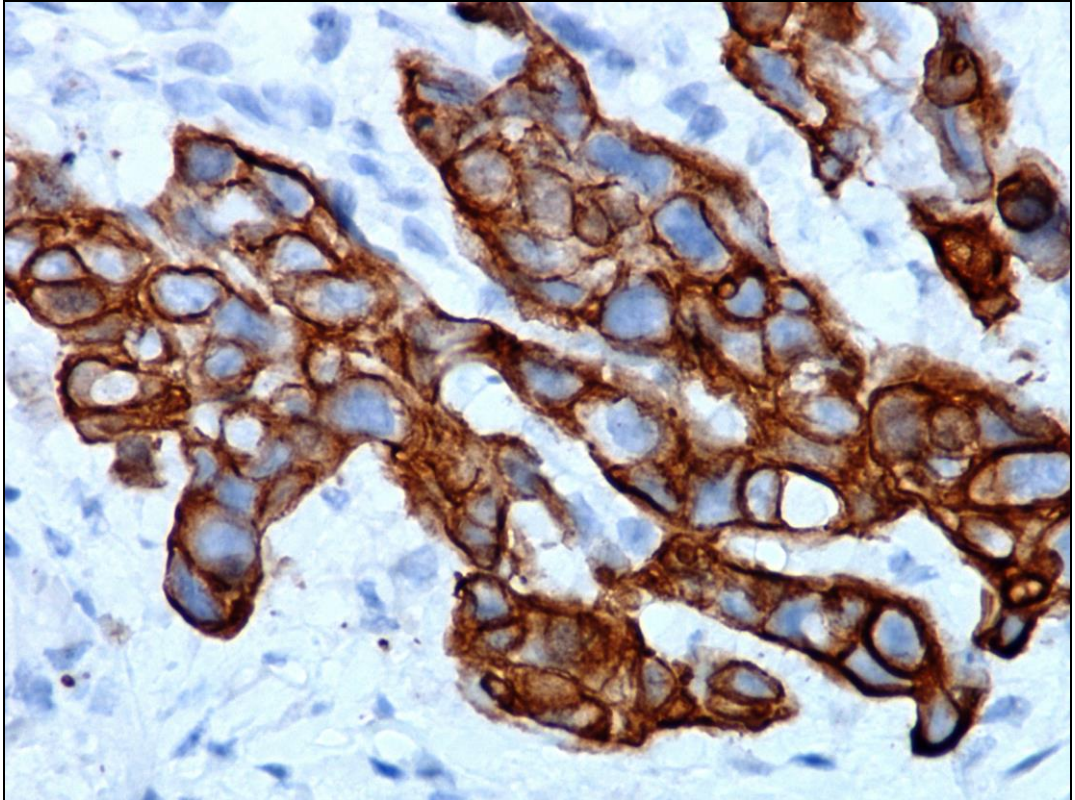




Resim 3. A) Lüminal B olgusunda dermise infiltre tümöral doku, grade I invaziv duktal karsinom. H&E, X40; **B)** ER, X40; **C)** PR, X40; **D)** HER2, X200



Resim 4. HER2 tipteki (Grade III İnvaziv Duktal Karsinom) olguda komplet ve membranöz HER2 pozitifliği, X200



Resim 5. Bazal-like tipteki olguda yaygın ve kuvvetli CK5/6 pozitifliği (Grade III İnvaziv Duktal Karsinom), X400

4.3 Moleküler Alt tiplerin Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi

Lüminal A grubundaki 53 olgunun yaşları 34–80 arasında değişmekte olup ortalama 55.3’tü. Lüminal B tipindeki olguların yaş ortalaması 51.5 olup 25–71 arasında değişmekteydi. HER2 eksprese eden tipteki olgular 31–83 yaş arasında olup yaş ortalaması 54.3’tü. Bazal-like grupta ise olguların yaşları 45–74 arasında değişmekte olup ortalama 60.3’tü. Null tipteki olgu 43 yaşındaydı (Tablo 11). Moleküler subtipler ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 11: Moleküler Subtiplerin Yaş Dağılımı

Yaş		Lüminal A	Lüminal B	HER2 eksprese eden tip	Bazal-like tip	Null-tip	Toplam
≤35	n	4	2	1	0	0	7
	%	7.5	18.2	16.7	0.0	0.0	8.9
36-50	n	16	4	1	1	1	23
	%	30.2	36.4	16.7	12.5	100.0	29.1
51-65	n	22	4	3	6	0	35
	%	41.5	36.4	49.9	75.0	0.0	44.3
>65	n	11	1	1	1	0	14
	%	20.8	9.0	16.7	12.5	0.0	17.7
Toplam	n	53	11	6	8	1	79
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Lüminal A’ların 5’inde (%9.4), lüminal B’lerin 2’sinde (%18.2) multifokalite/multisentrisite mevcuttu (Tablo 12).

Tablo 12: Multifokalite/ multisentrisite varlığına göre moleküler subtiplerin dağılımı

Multifokalite/ multisentrisite		Lüminal A	Lüminal B	HER2 eksprese eden tip	Bazal- like tip	Null- tip	Toplam
Var	n	5	2	0	0	0	7
	%	9.5	18.2	0.0	0.0	0.0	8.9
Yok	n	44	8	4	8	1	65
	%	83.0	72.7	66.7	100.0	100.0	82.2
Bilinmiyor	n	4	1	2	0	0	7
	%	7.5	9.1	33.3	0.0	0.0	8.9
Toplam	n	53	11	6	8	1	79
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tümör çapı lüminal A grubundaki olguların 24'ünde (%45.3) 2 cm veya daha küçük, 22'sinde (%41.5) 2–5 cm arasında, 2'sinde ise (%3.8) 5 cm'den büyüktü. Lüminal B grubunda tümör, 2 olguda (%18.2) 2 cm veya daha küçük, 9 olguda (%81.8) 2–5 cm çap arasında iken 5 cm'den büyük çaplı tümör görülmedi. HER2 eksprese eden grupta tümör çapı, 1 olguda (%16.7) 2 cm veya daha küçük, 3 olguda (%50.0) 2–5 cm arasında iken 5 cm'den büyük çaplı tümör görülmedi. Bazal-like tipteki olguların 3'ünde (%37.5) tümör çapı 2 cm veya daha küçük, 4'ünde (%50.0) 2–5 cm arasında iken 1'inde (%12.5) 5 cm'den büyüktü. Null gruptaki tek olgunun tümör çapı 2 cm'den küçüktü (Tablo 13). Subtipler ve tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 13: Olguların tümör çapı ve moleküler subtiplere göre dağılımı

Tümör çapı(cm)		Lüminal A	Lüminal B	HER2 eksprese eden tip	Bazal-like tip	Null-tip	Toplam
≤2	n	24	2	1	3	1	31
	%	45.3	18.2	16.7	37.5	100.0	39.2
2-5	n	22	9	3	4	0	38
	%	41.5	81.8	50.0	50.0	0.0	48.1
>5	n	2	0	0	1	0	3
	%	3.8	0.0	0.0	12.5	0.0	3.8
Bilinmiyor	n	5	0	2	0	0	7
	%	9.4	0.0	33.3	0.0	0.0	8.9
Toplam	n	53	11	6	8	1	79
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Histolojik tiplerin moleküler subtiplere göre dağılımına bakıldığında lüminal A grubundaki olguların 39'u (%73.6) İDK, 12'si (%22.6) İLK, 1'i İDK+İLK (%1.9), 1'i (%1.9) müsinöz+lobüler karsinomdu. Lüminal B'deki olguların ise 10'u (%90.9) İDK, 1'i (%9.1) İLK idi. HER2 eksprese eden gruptaki olguların 6'sı (%100) İDK idi. Bazal-like gruptaki olguların 6'sı (%75) İDK, 2'si (%25) medüller karsinomdu. Null tipteki tek olgu ise İDK (%100.0) idi (Tablo 14).

Tablo 14: Olguların histolojik tipleri ve moleküler subtiplere göre dağılımı

Histolojik tip		Lüminal A	Lüminal B	HER2 eksprese eden tip	Bazal- like tip	Null- tip	Toplam
İDK	n	39	10	6	6	1	62
	%	73.6	90.9	100.0	75.0	100.0	78.6
İLK	n	12	1	0	0	0	13
	%	22.6	9.1	0.0	0.0	0.0	16.5
Medüller karsinom	n	0	0	0	2	0	2
	%	0.0	0.0	0.0	25.0	0.0	2.5
İDK+İLK	n	1	0	0	0	0	1
	%	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2
Müsinöz+lobüler karsinom	n	1	0	0	0	0	1
	%	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2
Toplam	n	53	11	6	8	1	79
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Lüminal A'daki tümörlerin çoğu (%70.0) grade II iken, bazal-like gruptakilerin tamamı (%100.0) grade III'tü (Tablo 15). Histolojik grade'i I olan 10 olgunun 7'si lüminal A grubunda yer almaktayken histolojik grade'i II olan 36 olgunun 28'inin luminal A grubunda olduğu görüldü. Subtiplerin histolojik grade ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 15: Olguların moleküler subtiplere ve tümör grade'ine göre dağılımı

Histolojik Grade		Lüminal A	Lüminal B	HER2 eksprese eden tip	Bazal-like tip	Null-tip	Toplam
I	n	7	3	0	0	0	10
	%	17.5	30.0	0.0	0.0	0.0	15.9
II	n	28	5	2	0	1	36
	%	70.0	50.0	33.3	0.0	100.0	57.2
III	n	5	2	4	6	0	17
	%	12.5	20.0	66.7	100	0.0	26.9
Toplam	n	40	10	6	6	1	63
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Lüminal A'ların 15'inde (%28.3), lüminal B'lerin 3'ünde (%27.3), HER2 eksprese eden tiptekilerin 1'inde (%16.7), bazal-like tipteki olguların 2'sinde (%25.0) lenfovasküler invazyon mevcuttu (Tablo 16).

Tablo 16: Olguların lenfovasküler invazyon varlığına göre moleküler subtiplerin dağılımı

Lenfovasküler invazyon		Lüminal A	Lüminal B	HER2 eksprese eden tip	Bazal-like tip	Null-tip	Toplam
Var	n	15	3	1	2	0	21
	%	28.3	27.3	16.7	25.0	0.0	26.6
Yok	n	38	8	5	6	1	58
	%	71.7	72.7	83.3	75.0	100.0	73.4
Toplam	n	53	11	6	8	1	79
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Lüminal A olgularının 14'ünde (%26.4), lüminal B'lerin 1'inde (%9.1), bazal-like tipteki olguların 1'inde (%12.5) perinöral invazyon mevcutken HER2 eksprese eden tipteki 6 olgunun tamamında ve null tipteki olguda yoktu (Tablo 17).

Tablo 17: Olguların perinöral invazyon varlığına göre moleküler subtiplerin dağılımı

Perinöral invazyon		Lüminal A	Lüminal B	HER2 eksprese eden tip	Bazal-like tip	Null-tip	Toplam
Var	n	14	1	0	1	0	16
	%	26.4	9.1	0.0	12.5	0.0	20.3
Yok	n	39	10	6	7	1	63
	%	73.6	90.9	100.0	87.5	100.0	79.7
Toplam	n	53	11	6	8	1	79
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Lüminal A olgularının 11'inde (%20.8), lüminal B'lerin 4'ünde (%36.4), HER2 eksprese eden tip'lerin 3'ünde (%50.0) ve bazal-like tipteki olguların 6'sında (%75.0) nekroz mevcutken null tipteki olguda yoktu (Tablo 18).

Tablo 18: Olguların nekroz varlığına göre moleküler subtiplerin dağılımı

Nekroz		Lüminal A	Lüminal B	HER2 eksprese eden tip	Bazal-like tip	Null-tip	Toplam
Var	n	11	4	3	6	0	24
	%	20.8	36.4	50.0	75.0	0.0	30.4
Yok	n	42	7	3	2	1	55
	%	79.2	63.6	50.0	25.0	100.0	69.6
Toplam	n	53	11	6	8	1	79
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Aksiller lenf nodu tutulumu 52 olguda değerlendirildi. Lüminal A olgularının 22'sinde (%41.5) lenf nodu tutulumu varken, 12 olguda (%22.6) tüm lenf nodları negatifti. Lüminal B'lerin 3'ünde (%27.3) metastatik lenf nodu mevcutken 5'inde (%45.5) görülmedi. HER2 eksprese eden tipteki olguların 1'inde (%16.7) lenf nodu tutulumu varken, 1'inde (%16.7) tüm lenf nodları negatifti. Bazal-like olguların 3'ünde (%37.5) lenf nodu pozitifken, 4'ünde (%50.0) lenf nodu tutulumu yoktu. Null

tipteki tek olguda lenf nodu metastazı görülmedi (Tablo 19). Moleküler subtipler ve metastatik lenf nodu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 19: Aksiller lenf nodu tutulumunun moleküler subtiplere göre dağılımı

Lenf nodu pozitifliği		Lüminal A	Lüminal B	HER2 eksprese eden tip	Bazal-like tip	Null-tip	Toplam
Negatif	n	12	5	1	4	1	23
	%	22.6	45.4	16.7	50.0	100.0	29.1
1-3	n	5	2	0	1	0	8
	%	9.4	18.2	0.0	12.5	0.0	10.1
4-9	n	6	0	0	2	0	8
	%	11.3	0.0	0.0	25.0	0.0	10.1
10 ve üstü	n	11	1	1	0	0	13
	%	20.8	9.1	16.7	0.0	0.0	16.5
Bilinmiyor	n	19	3	4	1	0	27
	%	35.8	27.3	66.6	12.5	0.0	34.2
Toplam	n	53	11	6	8	1	79
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tablo 20: Olguların immünohistokimyasal boyama sonuçları

		Lüminal A	Lüminal B	HER2 eksprese eden Tip	Bazal- like tip	Null- tip	Toplam
ER	Pozitif	53	11	0	0	0	64
	Negatif	0	0	6	8	1	15
PR	Pozitif	46	9	0	0	0	55
	Negatif	7	2	6	8	1	24
Cerb B2	Skor 0	33	0	0	4	0	37
	Skor 1	20	0	0	4	1	25
	Skor 2 (+)	0	4	0	0	0	4
	Skor 3 (+)	0	7	6	0	0	13
CK5/6	Pozitif	3	1	1	8	0	13
	Negatif	50	10	5	0	1	66

79 olgunun 44'ünde (%55.7) invaziv karsinoma in situ karsinom eşlik ediyordu (Tablo 21).

Tablo 21: Olguların eşlik eden in situ karsinom varlığına göre histolojik tiplerin dağılımı

Eşlik eden insitu karsinom varlığı		İDK	İLK	İDK+İLK	Medüller karsinom	Müsinöz+Lobüler karsinom	Toplam
Var	n	34	8	1	0	1	44
	%	54.8	61.5	100.0	0.0	100.0	55.7
Yok	n	28	5	0	2	0	35
	%	45.2	38.5	0.0	100.0	0.0	44.3
Toplam	n	62	13	1	2	1	79
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

5. TARTIŞMA

Meme kanserinin sistemik tedavisini ve prognozunu belirlemek için tümör boyutu, histolojik tip, histolojik grade, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, ER, PR, HER2 durumu ve hastanın yaşı gibi çeşitli klinikopatolojik parametreler kullanılmaktadır. Fakat bu parametreler bazen bireyler arasındaki farkları saptamada yetersiz kalmaktadır. Benzer morfolojik ve immünohistokimyasal özellikler, tümörlerin moleküler heterojenitesini yansıtmamakta ve bu tümörlerin tedaviye yanıtı ve sağkalımı farklı olabilmektedir.

Mikroarray tabanlı gen ekspresyon profili, gösterdikleri farklı gen ekspresyonlarına göre, meme tümörlerinin subtiplere ayrılmasına olanak sağlamaktadır. İlk olarak Sorlie ve ark. (44,45) bu yöntemle meme tümörlerini, luminal A, luminal B, HER2 pozitif, bazal-like ve normal meme benzeri olarak gruplandırmışlardır. Ardından yapılan birçok çalışmada da meme kanserlerini moleküler özelliklerine göre subtiplendirmenin prognostik ve prediktif olarak öneme sahip olduğu ortaya konmuştur (79).

Meme karsinomlarını tanımlamada altın standart gen ekspresyon profilleri (GEP)nin tespiti olmasına rağmen; rutin uygulamada elverişsiz olması, taze veya dondurulmuş dokuya ihtiyaç duyulması gibi nedenlerle birçok araştırmacı bu tekniğin yerini tutabilecek immünohistokimyasal paneller önermektedir (80). Alt tipleri tespit edebilmek amacıyla daha kolay ve ucuz olan immünohistokimyasal çalışmalar yapılmış, eş zamanlı DNA mikroarray yöntemiyle yapılan sınıflandırma karşılaştırılarak sınıflamada kullanılabilecek en uygun antikorlar belirlenmeye çalışılmıştır (46-48). Hem DNA mikroarray hem de immünohistokimyasal çalışmalarda sınıflamanın temelini ER ve HER2 pozitifliği oluşturmaktadır. ER pozitifliği gösteren olgular normal meme parankimindeki lüminal (glandüler) hücrelere benzer ekspresyonlar gösterdiği için ‘lüminal tip’ olarak adlandırılmıştır. Lüminal tip immunohistokimyasal ve moleküler bazlı çalışmalarda farklı gen ekspresyonları gösteren ve farklı prognostik özelliğe sahip 2 gruba ayrılmıştır. ER pozitif HER2 negatif ise “lüminal A”, her ikisi de pozitif ise “lüminal B” olarak adlandırılmışlardır (44,45,51-53,56,58,60).

Son zamanlarda, Lüminal A tümörlerini Lüminal B tümörlerinden ayırmak için yeni bir yaklaşım önerilmiştir. Cheang ve ark. (81), 357 tümör olgusu içeren çalışmalarında, lüminal A ve lüminal B ayrımında Ki-67'yi kullanarak gen ekspresyon profilinin immünohistokimyasal yöntem korelasyonunu araştırmıştır. %14 ya da daha yüksek Ki-67 indeksine sahip ve ER+, HER2- tümörleri Lüminal B olarak, %14 den düşük olanları da Lüminal A olarak sınıflandırmışlardır. Daha sonra bu %14 cut-off değeri, ER+ ve sağkalım bilgileri olan 2000 tümörde de kullanılmıştır. Bu çalışma geniş serili bir çalışma olmasına rağmen bu iki lüminal tümörün sınıflandırması için pratikte Ki-67'ye başvurmanın olumsuz yönleri vardır. Kısaca belirtmek gerekirse; Ki-67 primer antikörlerinin farklı klonları ile farklı sonuçlar alınmakta, yine yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranları yüksek olabilmektedir.

Cheang ve ark. (54) diğer araştırmacıların lüminal B olarak tanımladığı tümörlerin sadece %30–50'sinde HER2 pozitifliği olduğunu ileri sürerek bu grubu “lüminal+HER2 eksprese eden tip” olarak adlandırmışlardır. Benzer şekilde Kim ve ark. da (50) lüminal A yerine “HR pozitif tip”, lüminal B yerine “HR+HER2 eksprese eden tip” adlandırmasını tercih etmişlerdir. HR pozitifliği olmayan ancak kuvvetli HER2 pozitifliği gösteren olgular “HER2 eksprese eden tip” olarak adlandırılmıştır (44-47,49-57,60).

Bazal-like tip de adını normal meme parankimindeki bazal (myoepitelyal) hücrelerden almaktadır. Kötü prognostik özelliği nedeniyle önemli olan bu grubu en doğru tanımlayacak antikoru bulmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bazı yazarlar ER, PR, HER2 negatifliği durumunda olguyu bazal-like olarak değerlendirmektedir (52,53,56). DNA mikroyarray ile eş zamanlı yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda bazal-like tipin ER ve HER2 ile %100 negatif olduğu gösterilmiştir (47). Birçok araştırmacı olgunun bazal-like sayılabilmesi için en az bir bazal belirteçle pozitiflik göstermesi gerektiğini savunmaktadır (47,50,54,55,60). Livasy ve ark. (47) CK5/6 ve EGFR'nin sınıflamada kullanılabilecek en yararlı myoepitelyal belirteçler olduğunu tespit etmişlerdir. Biz de çalışmamızda bazal-like tipi saptamada sensitivite ve spesifitesi yüksek bir belirteç olan CK5/6'yı kullandık.

Son olarak bazı araştırmacılar, ER, PR, HER2 negatif olup, uygulanan bazal anikörler ile de boyanmayan olguları ‘null tip’ olarak adlandırmıştır (49,50,54-56). Nielsen ve ark. (46) null tipin ayrı bir grup olmadığını, myoepitelyal belirteçleri fokal ya da zayıf eksprese eden bazal-like tümörler ve yeterli ER ekspresyonu gösteremeyen lüminal tipteki tümörlerden oluştuğunu düşünmektedirler. Teknik aksaklıklar nedeniyle boyanamayan tümörlerin de bu grupta yer aldığını ileri sürmüşlerdir (46).

Biz bu çalışmamızda 79 invaziv meme karsinomu olgusunu immünohistokimyasal yöntemle ‘‘lüminal A (ER ve/veya PR pozitif), lüminal B (ER ve/veya PR+HER2 pozitif), HER2 eksprese eden tip (HER2 pozitif), bazal-like (ER, PR, HER2 negatif; CK5/6 pozitif) ve null tip’’ olarak 5 moleküler alttıpe ayırdık. İmmünohistokimyasal değerlendirme sonucunda olgularımızın büyük çoğunluğunun (%67.1) literatürle uyumlu olarak lüminal A tipinde olduğunu tespit ettik (51-53,56). Bunu sıklık sırasıyla lüminal B (%13.9), bazal-like tip (%10.1), HER2 eksprese eden tip (%7.6) ve null tip (%1.3) izlemekteydi.

Bazı araştırmacılar bazal-like tipin daha çok gençlerde, lüminal tipin ise yaşlılarda görüldüğünü ileri sürmektedirler (51,54,59). Dawood ve ark. (82), 1279 kadın olguda bazal-like tipin gençlerde daha fazla görüldüğünü bulmuşlardır. Caldarella ve ark. (83) ise bazal like tipin yaşlılarda daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Olgularımız içinde yaş ortalaması en yüksek grup genel olarak literatürle uyumlu olmamakla birlikte bazal-like tipti (60.4). Onu sırasıyla, lüminal A (55.3), HER2 eksprese eden tip (54.3) ve lüminal B (51.45) izliyordu. Lüminal A olgularının %62.3’ü, HER2 eksprese eden tiptekilerin %66.7 si, bazal-like tiptekilerin %87.5’i 50 yaşın üzerinde iken lüminal B tipindeki olguların çoğu (%54.6) 50 yaşın altındaydı. Null tipteki tek olgumuzun da yaşı 50’den küçüktü.

Meme kanserlerinde birden fazla odağın olması bağımsız bir prognostik parametre olmamasına rağmen multifokalite/multisentrisite gösteren olgularda lenf düğümü metastazı riskinin arttığı bildirilmektedir (84). Ayrıca multipl tutulumun hastaya uygulanacak olan meme koruyucu cerrahi veya mastektomi kararında önemli olduğu vurgulanmaktadır (52).

Wiechmann ve ark. (52) 6072 olguluk bir çalışmalarında multifokalite/multisentrisite varlığının subtiplerle ilişkili olduğunu ve HER2 eksprese eden grupta diğerlerine göre anlamlı olarak fazla görüldüğünü tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda multifokalite/multisentrisite yönünden 79 olgunun 72'si değerlendirilebildi. Multifokalite/multisentrisite saptanan 7 olgunun 5'i (%9.4) lüminal A, 2'si (%18.2) ise lüminal B grubundaydı. Diğer gruplarda multifokalite/multisentrisite izlenmedi. Bu sonuç, literatür ile uyumlu olmayıp istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmalarda tümör çapı arttıkça lenf bezi metastazı ihtimalinin arttığı ve sağ kalım oranlarının azaldığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, hızlı proliferasyon kapasitesi olan bazal like tipteki ve HER2 tipteki tümörlerin çaplarının daha büyük olduğu bildirilmektedir (50,85-87). Bizim çalışmamızda, subtipleri tümör çaplarına göre karşılaştırdığımızda, tümör çapı değerlendirilebilen 72 olgunun 3'ünde tümör çapı 5 cm ve üzerindeydi. Lüminal B, HER2 eksprese eden tip ve null tipteki olguların tamamında tümör çapı 5 cm'nin altındaydı. 2 cm altındaki tümörlerden 24'ü (%45.3) lüminal A, 3'ü (%37.5) bazal-like, 2'si lüminal B (%18.2) tipteydi. Tek null tip olgusu da 2 cm'nin altındaydı. Tümör çapı küçük olan olguların çoğu lüminal A grubunda olup bu bulgu literatür ile uyumluydu.

Tümörün histolojik tipinin moleküler subtiplerle ilişkisi de araştırılmıştır. Caldarella ve ark. (83) çalışmalarında duktal, lobüler, müsinöz, tubüler ve kribriform histolojik tipteki tümörlerin çoğunu luminal A grubunda belirlerken medüller karsinom olgularının tamamını bazal like tipte saptamıştır. Bertucci ve ark. da (88) 22 medüller karsinom olgusunun %95'inin gen ekspresyon profilinin bazal-like tipte olduğunu tespit etmiştir. Çalışmamızdaki 2 adet medüller karsinom olgusu literatürle uyumlu olarak bazal-like tip olarak bulundu.

Literatürde bazal-like karsinomların %75-100 oranında histolojik gradelerinin 3 olduğu gösterilmiştir (47,50,54,58,85,89). Diğer çalışmalara uygun olarak bazal-like grupta tümör grade'inin diğer tiplere göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. Lüminal A tipindeki tümörlerin çoğunun (%70.0) grade'i II iken, bazal-like

gruptakilerin tamamının (%100.0) grade'i III'tü. Grade I olgumuz sadece 10 tane olup bunların 7 tanesi lüminal A tipindeydi.

Lenfovasküler invazyon, meme karsinomlarında prognozla ilişkili parametre olarak kabul edilmiştir. Wiechmann ve ark. (52) ile Munjal ve ark. (79) en sık lenfovasküler invazyonun HER2 eksprese eden grupta olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda en çok lenfovasküler invazyon gösteren tip lüminal A (%28.3) olup bunu sırasıyla lüminal B (%27.3) bazal like tip (%25.0) ve HER2 (%16.7) eksprese eden tip takip etmekteydi. Olgu sayımız az olmakla birlikte bu sonuç literatürle uyumlu bulunamadı.

Perinöral invazyonun subtiplerle ilişkisini araştıran bir literatür bulunamamıştır. Olgularımızda en sık perinöral invazyon lüminal A (%26.4) grubunda izlenirken HER2 ve null tipte izlenmemiştir.

Lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktörlerden biridir ve birçok araştırmacı lenf nodu metastazı ile moleküler alttipler arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir. En sık lenf nodu metastazının görüldüğü grup HER2 eksprese eden tip olarak bildirilmektedir (50,52-54). Kim ve ark. (50) lenf nodu metastazının HER2 eksprese eden tipte bazal-like gruba oranla daha sık görüldüğünü, ancak evrelerini değerlendirdiklerinde aralarında fark olmadığını tespit etmişlerdir. Yine Dawood ve ark. (82) lenf nodu metastazının HER2 eksprese eden tipte en sık olduğunu ardından bazal-like tipteki tümörler geldiğini, bazal-like tümörlerin de lüminal tipe göre daha fazla lenf nodu metastazı gösterdiğini saptamıştır. Literatürden farklı olarak çalışmamızda lenf nodu pozitifliği gösteren olguların çoğu 22 (%41.5) lüminal A grubundaydı. Olgu sayımızın az olması ve lenf nodu durumu bilinmeyen tümörlerin varlığı nedeniyle lenf nodu invazyonu ile subtipler arasında sağlıklı karşılaştırma yapılamamıştır.

Moleküler alt tiplerin tanımlanmasından sonra, bu sınıflama ile tedavi arasındaki ilişkiler geriye dönük çalışmalar ile değerlendirilmiştir. ER pozitif tümörlerin tedavisinde tamoksifen kullanılmaktadır. Dolayısıyla lüminal tipin tedavisi de hormonoterapidir. Brenton ve ark. (90) tedavi şeklinin lüminal subtiplerde farklı olması gerektiğini, lüminal B'nin proliferasyon hızının lüminal

A'ya göre daha fazla olduğu için tedavilerine hormonoterapiye ilave olarak kemoterapinin de eklenebileceğini bildirmektedirler. HER2 tipte, Herceptin tedavisi ve antrasiklin kemoterapi uygulanmaktadır. Bazal-like tipte ise hormon tedavisi ve herceptin'e yanıt yoktur, kemoterapi yanıtı ise değişkendir.

Bu çalışmada moleküler alttıplendirmenin, hastalığın gidişatını belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede yararlı olabileceği ancak rutin uygulamaya geçirmeden önce daha geniş serilerde ve moleküler çalışmalar eşliğinde çalışılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 79 invaziv meme karsinomu olgusunu İHK yöntemiyle "lüminal A, lüminal B, HER2 eksprese eden, bazal-like ve null tip" olarak 5 moleküler alttıpe ayırdık ve klinikopatolojik özelliklerine göre birbiriyle karşılaştırdık.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre;

- Olguların çoğu 50 yaş üstüydü (%62).
- Lüminal A en sık görülen moleküler alttıpti (%67.1).
- Olguların yaşları ve moleküler subtipler arasında anlamlı ilişki mevcut olmayıp, tek null tip olgusu (43 yaş) hariç, tüm subtiplerde ortalama yaş 50'nin üzerindeydi. Bazal like tümörlerin ortalama 60.4 ile literatürden farklı olarak ileri yaşta görüldüğü saptanmıştır.
- Olguların %48.1'inde tanı sırasında tümör çapı 2-5 cm arasındaydı.
- En sık görülen histolojik tip İnvaziv Duktal Karsinom (%78.6) olup onu %16.5 ile İnvaziv Lobüler Karsinom izliyordu. Medüller karsinom (%2.5), İDK+İLK %1.2, Müsinöz+lobüler karsinom %1.2 oranında tespit edildi.
- Çalışmamızda 53 lüminal A olgusunun 39'u (%73.6), 11 lüminal B olgusunun 10'u (%90.9), 8 bazal like olgusunun 6'sı (%75.0), 6 HER2

eksprese eden tip olgusunun tamamı (%100.0) ve tek null tip olgusunun İnvaziv Duktal Karsinom olduğu bulunmuştur.

- Bazal-like tümörlerde en sık görülen histolojik tümör tipinin, literatür ile uyumlu olarak İDK olduğu bulunmuştur.
- Medüller karsinom olgularının bazal like fenotip gösterdiği belirlenmiştir.
- CK5/6, 8 bazal-like karsinom olgusunun tümünde pozitifdir. CK5/6, ayrıca 3 lüminal A, 1 lüminal B, 1 HER2 olgusunda da pozitiflik göstermiştir.
- Gradeleme yapılan 63 (İDK,İDK+İLK) olgudan 10'u (%15.9) Grade I, 36'sı (%57.1) Grade II, 17'si (%27.0) Grade III'tü.
- Lüminal A'ların çoğunun grade'i II iken, bazal-like tümörlerin tamamı grade III olarak bulundu. Grade I olguların çoğu lüminal A tipindeydi.
- Tanı sırasında olguların %36.7'sinde lenf nodu pozitifliği mevcut olup, % 34.2 sinde lenf nodu durumu bilinmiyordu.
- İncelenen morfolojik özellikler eşliğinde, hormon reseptörleri ve HER2 negatifliğinde, bazal-like tümör olasılığını akla getirmesi ve spesifik bazal belirteçler ile boyama yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bazal-like meme karsinomları rutin patikte gözden kaçan ya da farkında olunmayan fakat gelecekte yeni tedavi modelleri için aday tümör gruplarıdır.
- 79 meme karsinomunu incelediğimiz çalışmamızda çeşitli kısıtlılıklar da mevcuttu; Olgu sayımız azdı ve moleküler subtiplerdeki dağılım heterojendi. Kurumumuzda tedavi modalitelerinin eksikliği nedeniyle, hastaların daha büyük merkezlere başvurmasından dolayı klinik takipleri geniş çaplı değildi. Hastaların prognozları ile ilişkili, hastalıksız sağ kalım ve ortalama sağ kalım süreleri de çalışma kapsamında incelenememiştir. Gelecekte, çalışmamızda tariflediğimiz moleküler subtiplerin

prognozlarının birbiriyle kıyaslanarak da incelenmesi klinisyenlere ve yeni çalışmalara yol gösterici olacaktır.

- Meme karsinomlarında, moleküler subtiplendirme için altın standart olarak değerlendirilen GEP yöntemi çalışmamızda kullanılmamıştır. İleride GEP yöntemi kullanılarak planlanacak çalışmalarda ER, PR, HER2 ve CK 5/6 için daha net pozitiflik kriterleri saptanabileceği ve diğer immünhistokimyasal belirteçler ile daha yüksek istatistiksel oranlar ile duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek panellerin oluşturulabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- **Fadare O, Tavassoli FA.** The phenotypic spectrum of basal-like breast cancer: a critical appraisal. *Adv Anat Pathol.* 2007; 14: 358-73 .
- 2- **Tang P, Skinner KA, Hicks DG.** Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis: are we ready?. *Diagn Mol Pathol.* 2009; 18: 125-32.
- 3- **Tavassoli FA.** Normal development and anomalies. In: Tavassoli FA ed. *Pathology of the Breast*, 1st. ed., Norwalk CT: Appleton&Lange; 1992: 1-24
- 4- **Silverberg SG, Masood S.** The Breast. In: Silverberg SG, De Lellis RA, Frable W.J ed. *Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology*, 3rd. ed., New York: Churchill Livingstone; 1997: 575-673
- 5- **Lester SC, Cotran RS,** The Breast In: Cotran RS, Kumar V, Collins T ed. *Pathologic Basis of Disease*, 6th ed., Philadelphia: WB Saunders Company; 1999: 1093-119.
- 6- **Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins R, Dyson M.** In: *Gray's Anatomy*. 38th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone., 1995: 4217-40.
- 7- **Rosai J.** Breast. In: *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed., New York: Mosby, 1996: 1565- 1639.
- 8- **Kuzey GM.** Temel Patoloji. 1. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi Ltd.Şti., 2007: 705-719
- 9- **Moinfar F, Okcu M, Tsybrovsky O,** et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas. Potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer* 2003; 98:703–711
- 10- **Tavassoli FA.** Pathology of the breast. 2nd ed., Stamford CT: Appleton & Lange, 1999: 1-20
- 11- **Tavassoli FA, Devilee P.** World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2003: 9-112
- 12- **Bilimoria MM, Marrow M.** The Women at increased risk for breast cancer : evaluation and management strategies. *CA Cancer J Clin.*1995; 45: 263-78
- 13- **Lacey JV Jr, Kreimer AR, Buys SS, Marcus PM, Chang SC, Leitzmann MF** et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort, *BMC Cancer* 2009; 9: 84
- 14- World Health Organization WHO. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report* Lyon: IARC Press; 2008: 260.

- 15-Kumar V, Cotran RS, Stanley L.** Basic Pathology. 7th ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 2003: 191-92.
- 16-Thompson PA and Ambrosone C.** Molecular epidemiology of genetic polymorphisms in estrogen metabolizing enzymes in human breast cancer, J Natl Cancer Inst Monogr. 2000; 27: 125-34.
- 17-Kumar V AAK, Fausto N. Aster J. C,** editor. Pathologic Basis of Disease. 8th ed., Philadelphia: Saunders, 2010.
- 18-Russo J, Balogh GA, Russo IH.** Full-term pregnancy induces a specific genomic signature in the human breast. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17: 51-66.
- 19-Rosai J.** Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. In: Rosai J, editor. Breast. 9th ed., New York: Mosby; 2004: 1764-876.
- 20-Singletary SE,** Patel-Parekh L, Bland KI. Treatment trends in early-stage invasive lobular carcinoma: a report from the National Cancer Data Base. Ann Surg. 2005; 242: 281-9.
- 21-Hanby AM, Hughes TA.** In situ and invasive lobular neoplasia of the breast. Histopathology. 2008; 52: 58-66.
- 22-Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW.** Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1992; 20: 479-89.
- 23-Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW.** Invasive lobular carcinomas of the breast--the prognosis of histopathological subtypes. Br J Cancer. 1989; 60: 605-9.
- 24-Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM.** Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. Journal of Clinical Oncology. 1999; 17: 1442-8.
- 25-Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, Alexander FE, Huggins A, Muir BB,** et al. Comparative pathology of breast cancer in a randomised trial of screening. Br J Cancer. 1991; 64: 108-13.
- 26-Page DL, Dixon JM, Anderson TJ, Lee D, Stewart HJ.** Invasive cribriform carcinoma of the breast. Histopathology. 1983; 7: 525-36.
- 27-Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG.** Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. Hum Pathol. 1990; 21: 333-8.

- 28- **Rapin V, Contesso G, Mouriesse H, Bertin F, Lacombe MJ, Piekarski JD,** et al. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer*. 1988; 61: 2503-10.
- 29- **Pedersen L, Larsen JK, Christensen IJ, Lykkesfeldt A, Holck S, Schiødt T.** DNA ploidy and S-phase fraction in medullary carcinoma of the breast-a flow cytometric analysis using archival material. *Breast Cancer Res Treat*. 1994; 29: 297-306.
- 30- **Somerville JE, Clarke LA, Biggart JD.** c-erbB-2 overexpression and histological type of in situ and invasive breast carcinoma. *J Clin Pathol*. 1992; 45: 16-20.
- 31- **Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P,** et al. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer*. 1996; 77: 697-709.
- 32- **Marchetti A, Buttitta F, Pellegrini S, Campani D, Diella F, Cecchetti D,** et al. p53 mutations and histological type of invasive breast carcinoma. *Cancer Res*. 1993; 53: 4665-9.
- 33- **Scopsi L, Andreola S, Pilotti 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.
- 34- **Rasmussen BB, Rose C, Thorpe SM, Andersen KW, Hou-Jensen K.** Argyrophilic cells in 202 human mucinous breast carcinomas. Relation to histopathologic and clinical factors. *Am J Clin Pathol*. 1985; 84: 737-40.
- 35- **Merino MJ, Livolsi VA.** Signet ring carcinoma of the female breast: a clinicopathologic analysis of 24 cases. *Cancer*. 1981; 48: 1830-7.
- 36- **Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, Barton B, Fisher B.** Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). VI. Invasive papillary cancer. *Am J Clin Pathol*. 1980; 73: 313-22.
- 37- **Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH 2nd, Thor AD.** Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study. *Hum Pathol*. 1999; 30: 1459-63.
- 38- **Siriaunkgul S, Tavassoli FA.** Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol*. 1993; 6: 660-2.
- 39- **Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA.** Papillary neoplasms of the breast: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133: 893-907.
- 40- **Masood S, Rosa M.** The challenge of apocrine proliferations of the breast: a morphologic approach. *Pathol Res Pract*. 2009; 205: 155-64.

- 41- **O'Malley FP, Bane A.** An update on apocrine lesions of the breast. *Histopathology*. 2008; 52: 3-10.
- 42- **Abati AD, Kimmel M, Rosen PP.** Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. *Am J Clin Pathol*. 1990; 94: 3717.
- 43- **Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK.** Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol*. 2006; 59: 1079- 83.
- 44- **Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al.** Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869–74.
- 45- **Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al.** Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8418–23.
- 46- **Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al.** Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367–74.
- 47- **Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al.** Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19: 264–71.
- 48- **Callagy G, Cattaneo E, Daigo Y, Happerfield L, Bobrow LG, Pharoah PD, et al.** Molecular classification of breast carcinomas using tissue microarrays. *Diagn Mol Pathol* 2003; 12: 27–34.
- 49- **Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Bell J, Blamey RW, Robertson JF, et al.** Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol* 2004; 203: 661–71.
- 50- **Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G.** Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol* 2006; 37: 1217–26.
- 51- **Ihemelandu CU, Leffall LD Jr, Dewitty RL, Naab TJ, Mezgebe HM, Makambi KH, et al.** Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. *J Surg Res* 2007; 143: 109-18.
- 52- **Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, Jacks LM, Patil SM, King T, et al.** Presenting Features of Breast Cancer Differ by Molecular Subtype. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2705-10

- 53- **Zhao J, Liu H, Wang M, Gu L, Guo X, Gu F**, et al. Characteristics and prognosis for molecular breast cancer subtypes in Chinese women. *J Surg Oncol* 2009; 100: 89–94.
- 54- **Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK**, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1368–76.
- 55- **Liu H, Fan Q, Zhang Z, Li X, Yu H, Meng F**. Basal-HER2 phenotype shows poorer survival than basal-like phenotype in hormone receptor-negative invasive breast cancers. *Hum Pathol* 2008; 39: 167–74.
- 56- **Matos I, Dufloth R, Alvarenga M, Zeferino LC, Schmitt F**. P63, cytokeratin 5, and Pcadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas. *Virchows Arch* 2005; 447: 688–94.
- 57- **Kusinska R, Potemski P, Jesionek-Kupnicka D, Kordek R**. Immunohistochemical identification of basal-type cytokeratins in invasive ductal breast carcinoma-relation with grade, stage, estrogen receptor and HER2. *Pol J Pathol* 2005; 56: 107–10.
- 58- **Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K**, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama* 2006; 295: 2492–502.
- 59- **Zhao J, Liu H, Wang M, Gu L, Guo X, Gu F**, et al. Characteristics and prognosis for molecular breast cancer subtypes in Chinese women. *J Surg Oncol* 2009; 100: 89–94.
- 60- **Ge Y, Sneige N, Eltorky MA, Wang Z, Lin E, Gong Y**, et al. Immunohistochemical characterization of subtypes of male breast carcinoma. *Breast Cancer Res* 2009; 11: R28.
- 61- **Lester SC**. The Female Breast, Prognostic and Predictive Factors. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). *Robins and Kotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 1146–48.
- 62- **Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Begin LR, Goffin JR, Wong N**, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1482–5.
- 63- **Livasy CA, Perou CM, Karaca G, Cowan DW, Maia D, Jackson S**, et al. Identification of a basal-like subtype of breast ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol* 2007; 38: 197–204.
- 64- **Bryan BB, Schnitt SJ, Collins LC**. Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. *Mod Pathol* 2006; 19: 617–21.

- 65- **Tang P, Wang X, Schiffhauer L, Wang J, Bourne P, Yang Q, et al.** Expression patterns of ER-alpha, PR, HER-2/neu, and EGFR in different cell origin subtypes of high grade and non-high grade ductal carcinoma in situ. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 137-43.
- 66- **Yoshimoto M, Sakamoto G, Ohashi Y.** Time dependency of the influence of prognostic factors on relapse in breast cancer. *Cancer*. 1993; 72: 2993- 3001.
- 67- **Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, et al.** Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer*. 1998; 83: 2502-8.
- 68- **Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M.** Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer*. 1991; 68: 2142-9.
- 69- **Patey DH, Scarff RW.** The position of histology in the prognosis of carcinoma of breast. *Lancet*. 1928; 1: 801-4.
- 70- **Elston CW, Ellis IO.** Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with longterm follow-up. *Histopathology*. 1991; 19: 403-10.
- 71- **Jimenez RE, Wallis T, Visscher DW.** Centrally necrotizing carcinomas of the breast: a distinct histologic subtype with aggressive clinical behavior. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25: 331-7.
- 72- **Rosen PP.** *Rosen's Breast Pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009.
- 73- **Wertheim U, Ozzello L.** Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1980; 4: 543-9.
- 74- **Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, et al.** HER- 2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 2894-904.
- 75- **Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Haas P, Kallioniemi O, Kononen J, et al.** Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol*. 2002; 161: 1991-6.
- 76- **Laakso M, Tanner M, Nilsson J, Wiklund T, Erikstein B, Kellokumpu-Lehtinen P, et al.** Basoluminal carcinoma: a new biologically and prognostically distinct entity between basal and luminal breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 4185-91.
- 77- **Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T, et al.** Breast Cancer Index Identifies Early-Stage Estrogen

Receptor–Positive Breast Cancer Patients at Risk for Early and Late-Distant Recurrence. *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 4196-4205.

- 78- Tamimi RM, Colditz GA, Hazra A, Baer HJ, Hankinson SE, Rosner B, et al.** Traditional Breast Cancer Risk Factors In Relation To Molecular Subtypes Of Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 131: 159-167
- 79- Munjal K, Ambaye A, Evans MF, Mitchell J, Nandedkar S, Cooper K.** Immunohistochemical analysis of ER, PR, HER2 and CK5/6 in infiltrative breast carcinomas in Indian patients. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2009; 10: 773-778
- 80- Rakha E, Reis-Filho JS.** Basal-like breast carcinoma: from expression profiling to routine practice. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133: 860-8.
- 81- Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J et al.** Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancerJ *Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 736-50
- 82- Dawood S, Hu R, Homes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Connolly J, et al.** Defining Breast Cancer Prognosis Based On Molecular Subtypes: Results From A Large Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 185-192
- 83- Caldarella A, Buzzoni C, Crotti E, Bianchi S, Vezzosi V, Apicella P, et al.** Invasive Breast Cancer: A significant correlation between histological types and molecular subgroups. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 617-623
- 84- Andea AA, Bouwman D, Wallis T, Visscher DW.** Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 20–7.
- 85- Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, Paish C, Green AR, Powe DG, et al.** Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol*. 2006; 208: 495-506.
- 86- Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, Straume O, Chappuis PO, Begin LR, et al.** The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res*. 2004; 64: 830-5.
- 87- Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Honrado E, Moreno-Bueno G, Hardisson D, Calero F, et al.** Vimentin and laminin expression is associated with basal-like phenotype in both sporadic and BRCA1-associated breast carcinomas. *J Clin Pathol*. 2007; 60: 1006-12.
- 88- Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Charafe-Jauffret E, Mamessier E, Adelaide J, et al.** Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res*. 2006; 66: 4636-44.

- 89- Calza S, Hall P, Auer G, Bjohle J, Klaar S, Kronenwett U, et al.** Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res.* 2006; 8: R34.
- 90- Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C.** Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005; 23: 7350–60.

EKLER

EK-1: TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Meme kanseri gelişiminde etyoloji ve risk faktörleri	9
Tablo 2: Memenin epitelyal tümörlerinin morfolojik sınıflaması (WHO 2012)	10
Tablo 3: ‘Modifiye Scarff-Bloom-Richardson’ derecelendirme metodu	22
Tablo 4: ‘Modifiye Scarff-Bloom-Richardson’ derecelendirme metodu	22
Tablo 5: Meme karsinomlarının klinik ve patolojik TNM sınıflaması	25
Tablo 6: Meme karsinomlarının TNM sınıflamasına göre evrelemesi	26
Tablo 7: Olguların tümör çaplarına göre dağılımı	28
Tablo 8: Olguların histolojik grade’e göre dağılımı	29
Tablo 9: Olguların aksiller lenf nodu durumları	30
Tablo 10: Olguların moleküler alttiplere göre dağılımı	31
Tablo 11: Moleküler Subtiplerin Yaş Dağılımı	39
Tablo 12: Multifokalite/ multisentrisite varlığına göre moleküler subtiplerin dağılımı	40
Tablo 13: Olguların tümör çapı ve moleküler subtiplere göre dağılımı.....	41
Tablo 14: Olguların histolojik tipleri ve moleküler subtiplere göre dağılımı	42
Tablo 15: Olguların moleküler subtiplere ve tümör grade’ine göre dağılımı	43
Tablo 16: Olguların lenfovasküler invazyon varlığına göre moleküler subtiplerin dağılımı	43
Tablo 17: Olguların perinöral invazyon varlığına göre moleküler subtiplerin dağılımı	44
Tablo 18: Olguların nekroz varlığına göre moleküler subtiplerin dağılımı	44
Tablo 19: Aksiller lenf nodu tutulumunun moleküler subtiplere göre dağılımı	45
Tablo 20: Olguların immünohistokimyasal boyama sonuçları	46
Tablo 21: Olguların eşlik eden in situ karsinom varlığına göre histolojik tiplerin dağılımı	46

EK-2: ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Memenin duktal - lobüler sistemi.....	5
Şekil 2: Olguların histolojik grade'e göre dağılımı grafiği.....	29
Şekil 3: Olguların aksiller lenf nodu durumları grafiği	30
Şekil 4: Olguların moleküler alttıplere göre dağılımı grafiği	31

EK- 3: RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Lüminal A moleküler alttipinde nöroendokrin diferansiasyon gösteren invaziv lobüler karsinom.....	32
Resim 2: Lüminal B grubundaki grade 2 İnvaziv Duktal Karsinom olgusu	33
Resim 3: Lüminal B olgusunda dermise infiltre tümöral doku, grade I invaziv duktal karsinom.....	36
Resim 4: HER2 tipteki (Grade 3 İnvaziv Duktal Karsinom) olguda komplet ve membranöz HER2 pozitifliği, X200.	38
Resim 5: Bazal-like tipteki olguda yaygın ve kuvvetli CK5/6 pozitifliği (Grade 3 İnvaziv Duktal Karsinom) X400	38