



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

**KARACİĞERE METASTATİK MEME KARSİNOMLARINDA
EGFR GEN MUTASYONU VE HER2 EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Tuğba YILMAZ

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Nur AKATLI

MALATYA- 2019



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

**KARACİĞERE METASTATİK MEME KARSİNOMLARINDA
EGFR GEN MUTASYONU VE HER2 EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Tuğba YILMAZ

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Nur AKATLI

MALATYA- 2019

Bu tez İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi (BAP) tarafından
2018/1316 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Embriyolojisi	3
2.2. Memenin Anatomisi.....	3
2.3. Memenin Arterial Kanlanması	4
2.4. Memenin Venöz Drenajı	4
2.5. Memenin Lenfatik Drenajı.....	5
2.6. Meme İnnervasyonu.....	5
2.7. Meme histolojisi.....	5
2.8. Meme fizyolojisi	6
2.9. Meme Kanseri	8
2.9.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	8
2.9.2. Etyoloji.....	9
2.9.3. Meme Tümörleri (WHO 2012):.....	10
2.9.4. Meme Kanseri Evrelemesi	13
2.9.5. Meme Karsinomlarında Morfolojik Prognostik Faktörler	15
2.9.6. Moleküler Sınıflama	17
2.9.6. Histopatolojik sınıflama	18
2.10. Karaciğer embriyolojisi.....	23
2.11. Karaciğer anatomisi	23
2.12. Lenfatik Drenaj	26
2.13. Nöronal innervasyonu	26
2.14. Karaciğer histolojisi	27
2.15. Primer Malign Karaciğer Tümörleri	27

2.16. Metastatik karaciğer tümörleri	28
2.17. Meme Kanseri Karaciğer Metastazı.....	28
2.18. Her (Erb-B) Ailesi Reseptörleri Ve İntraselüler Etkileri	29
2.19. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)	30
2.20. HER2 (Cerb B2).....	32
2.21. DNA'nın Yapısı	33
2.22. Mutasyonlar	34
2.23. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. ER, PR ve HER2' nin immunohistokimyasal değerlendirilmesi	36
3.2. EGFR PCR.....	36
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	57
KAYNAKLAR	58

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük emeği geçen bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bugüne gelmemi sağlayan, her zaman saygı ve sevgi ile hatırlayacağım değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Nusret Akpolat, Prof. Dr. Neşe Karadağ, Doç. Dr. Emine Şamdancı, Doç. Dr. Hasan Gökçe. Dr. Öğr. Üyesi Saadet Alan'a ve yine eğitimimde büyük emeği olan ve tez hazırlığında büyük destek ve katkılarından dolayı tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ayşenur Akatlı ve tez hazırlığında yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Serhat Toprak'a ;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm değerli asistan arkadaşlarıma;

Asistanlığım ve özellikle tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen başta Mustafa Hüz ve Şehnaz Zengin olmak üzere İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı makroskopi, kesit, immünohistokimya, histokimya teknikleri, sekreterleri ve tüm personeline;

Hayatım boyunca ilgi, destek ve şefkatlerini esirgemeyen, tüm zorlukları beraber göğüslediğim aileme ve uzakta olmasına rağmen bana büyük destek olan sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Karaciğere Metastatik Meme Karsinomlarında EGFR Gen Mutasyonu ve Her2 Ekspresyonunun Prognostik Önemi

Amaç: Bu çalışmanın amacı meme kanserlerinin karaciğer metastazlarında EGFR gen mutasyonu, HER2 ekspresyonu ile tümörlerin hormon reseptör durumu ve klinikopatolojik parametreler arasında ilişki olup olmadığını saptamaktır.

Gereç yöntem: Çalışmamıza patoloji laboratuvarımızda 2011-2018 yılları arasında, morfolojik ve immünohistokimyasal bulgularla, meme karsinomu karaciğer metastazı tanısı almış 41 vaka dahil edilmiştir. Bu vakalarda PCR ile EGFR gen mutasyon analizi yapılmıştır.

Bulgular: PCR ile EGFR gen mutasyonu analizi yapılmış olguların hiçbirinde mutasyon tespit edilmemiştir. Primer meme tümörü HER2 durumu ve ER durumuna ulaşılabilen 23 vaka mevcut olup 9 vakada (%39,1) CerbB2 dönüşümü izlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,197$). HER2 skorlamasında, primer meme tümörü negatif iken karaciğer metastazında pozitif olan 2 vaka (%8,7), şüpheli pozitif olan 3 vaka (%13) bulunmaktadır. Primer meme tümörü HER2 ile şüpheli pozitif iken karaciğer metastazında pozitif olan 1 vaka (%4,3), negatif olan 2 vaka (%8,7) tespit edilmiştir. Primer meme tümörü pozitif iken karaciğer metastazında negatif olan vaka mevcut değildir. 4 vakada (%17,4) ER dönüşümü mevcuttur ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=1,000$). Primer tümörde ER negatif iken karaciğer metastazında pozitif olan 2 vaka (%8,7), primer tümörde ER ekspresyonu izlenen ve karaciğer metastazında negatif olan 2 vaka (%8,7) bulunmaktadır. Primer meme tümörü ve metastatik tümördeki PR durumu 22 vakada karşılaştırılabilmiştir ve ekspresyonlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). 10 vakada (%45,5) PR dönüşümü mevcuttur. Primer tümörde PR durumu pozitif iken karaciğer metastazında negatif olan 10 (%45,5) vaka bulunmaktadır, primer tümörde PR durumu negatifken karaciğer metastazında pozitive dönüşen vaka bulunmamaktadır.

Sonuçlar: PCR ile EGFR gen mutasyonu analizi yapılmış olup olguların hiçbirinde mutasyon tespit edilmemiştir. İstatistiksel olarak klinikopatolojik parametreler ile EGFR mutasyonu arasında anlamlı sonuç elde edilememiştir. Primer meme karsinomu ile karaciğer metastazları ER, PR, Her2 ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında bazı olgularda reseptör dönüşümü olduğu gösterilmiştir. Ancak istatistiksel olarak sadece PR dönüşümü anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$).

Anahtar kelimeler: EGFR, ER, HER2, meme karsinomu, karaciğer metastazı, PR

ABSTRACT

Prognostic Significance of EGFR gene mutation and Her2 Expression in Metastatic Breast Carcinomas of the Liver

Aim: The aim of this study was to determine the relationship between EGFR gene mutation, Her2 expression, hormon receptor status and clinicopathological parameters in liver metastases of breast cancers.

Materials and Method: This study included 41 patients diagnosed as breast carcinoma liver metastasis, based upon morphological and immunohistochemical findings, in our pathology laboratory from 2011 to 2018. EGFR gene mutation was analysed by PCR in these cases.

Results: EGFR gene mutation analysis was performed by PCR and no mutation was detected. Primary breast tumor HER2 status and ER status were reported in 23 cases. HER2 transformation was present in 9 cases (39,1%) but this was not statistically significant ($p = 0,197$). There were 2 positive cases (8,7%) and 3 equivocal cases (13%) in liver metastasis while the primary breast tumors were negative for HER2 for these cases. One positive case (4,3%) and 2 negative cases (8,7%) were detected for Her2 in liver metastasis while the primary breast tumor was equivocal. There was no negative case in liver metastasis while primary tumor was positive for HER2. ER transformation was present in 4 cases (17,4%) but it was not statistically significant ($p = 1,000$). Two (8,7%) of the ER negative cases of the primary tumors, became positive for ER in liver metastasis and 2 cases (8,7%) became negative for ER in the liver metastasis that had positive ER expression in the primary tumors. Primary breast tumor PR status was reported in 22 cases and it was statistically significant ($p = 0,002$). PR transformation was seen in 10 cases (45,5%). There were 10 (45,5%) cases with positive PR expression in the primary tumor that were negative in liver metastasis. There was no case that was negative in the primary tumor and became positive in liver metastasis for PR.

Conclusion: EGFR gene mutation was not detected in any of the cases by PCR analysing. Statistically no significant results were obtained between clinicopathological parameters and EGFR mutation. It has been shown to be receptor transformation in some cases when ER, PR, HER2 expression of primary tumors are compared to metastatic ones. However, only PR conversion was statistically significant ($p = 0,002$).

Key words: Breast carcinoma, EGFR, ER, PR, HER2, liver metastasis

KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

CK	: Sitokeratin
DAG	: 1,2- Diaçilgliserol
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EMA	: Epitelyal membran antijeni
EMT	: Epitelyal mezenkimal geçiş
ER	: Östrojen reseptörü
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
IVC	: İnför vena kava
İDK	: İnvaziv duktal karsinom
İLK	: İnvaziv lobüler karsinom
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PIP2	: Fosfaidilinozitol- 4.5- bifosfat
PIP3	: Fosfaidilinozitol- 3.4.5- trifosfat
PI-3K	: Fosfaidilinozitol-3 kinaz
PLC- γ	: Fosfolipaz C- γ
PKC	: Protein Kinaz C
PR	: Progesteron reseptörü
TGF α	: Transformö edici büyüme faktörü alfa

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Meme anatomisi	4
Şekil 2.2. Karaciğer segment anatomisi.....	26
Şekil 2.3. EGFR reseptör ailesi.....	30
Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan PCR cihazı	40
Şekil 4.1. İnvaziv duktal karsinom karaciğer metastazı.....	46
Şekil 4.2. Olgularımızdan invaziv lobüler karsinom karaciğer metastazı.....	46
Şekil 4.3. İnvaziv duktal karsinom karaciğer metastazı.....	47
Şekil 4.4. A-B Mikropapiller morfoloji gösteren invaziv meme karsinomu	47
Şekil 4.5. Medüller morfoloji gösteren invaziv meme karsinomu.....	48



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. WHO 2012 meme tümörleri sınıflaması	11
Tablo 2.2. Meme kanseri evrelemesi	13
Tablo 2.3. Patolojik Evreleme	14
Tablo 3.1. HER2 ekspresyonunun immühistokimyasal derecelendirilmesi	36
Tablo 3.2. DNA Konsantrasyonu Hesaplanması.....	39
Tablo 3.3. PCR cihazı ile tespit edilen EGFR mutasyonları	41
Tablo 4.1. Primer tümör ve metastazlarının ER, PR, HER2 yüzde ve oranlarının karşılaştırılması	43
Tablo 4.2. Karaciğer metastazlarının ER, PR, HER2 durumları ile klinik parametrelerin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.3. Primer tümör/ karaciğer metastazı HER2 reseptör dönüşümü	45
Tablo 4.4. Primer tümör/ karaciğer metastazı ER dönüşümü.....	45
Tablo 4.5. Primer tümör/ karaciğer metastazı PR dönüşümü	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup akciğer kanserinden sonra en sık ölüme sebep olan kanserdir (1). Globacan 2012' ye göre meme kanserinin dünyada ortalama insidansı 100.000' de 38-40 iken, Avrupa da bu oran 100.000' de 66-67, ülkemizde ise ortalama 100.000' de 40 civarındadır (2).

Meme kanserli kadınların % 30- 40 kadarında metastatik hastalık gelişmektedir. Metastatik hastalık, küratif değildir palyatif olarak tedavi edilir. HER (ErbB) ailesi reseptörlerinin büyüme, proliferasyon, sağkalım gibi birçok etkileri vardır. Reseptör aktivasyonu ve sellüler sinyaller normal hücrelerde sıkıca regüle edilir. HER sinyal yolu zamansız aktive edildiği zaman kanser hücrelerin büyüme ve yayılmasıyla sonuçlanmaktadır. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonu meme kanserlerinde nadirdir. Ancak triple negatif kanserlerde yüksek amplifikasyon görülür (Tüm meme kanserlerinin % 10-17' si). Bu kanserler genellikle yüksek derecelidir ve daha sık karaciğer ve beyin metastazları gösterir. Bir çalışmada EGFR amplifikasyonu; Östrojen reseptörü (ER) ekspresyonu, rekürrens ve uzak metastaz ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak yüksek dereceli tümörlerde amplifikasyonun olduğu gösterilmiştir. HER2 amplifikasyonu ise büyük tümör boyutu, ileri klinik evre, lokal rekürrens ve uzak metastaz ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada EGFR ve HER2 koamplifikasyonu belirgin kısa hastalıklı sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (3). ErbB2 aşırı ekspresyonunun proliferasyonda artma, invazivlik, nüks ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. EGFR ve HER2 yalnız prognostik değil aynı zamanda hedefe yönelik tedavi seçiminde de önemlidir (4). Çalışmalar 'reseptör dönüşümü' denilen bir sürecin varolduğunu ortaya koymuştur. HER2 durumu primer tümör ile metastazda farklı olabilir. Klinik önemi; HER2 durumu pozitifleşen olgular tedaviden yoksun kalmaktadır. Çalışmalarda dönüşüm gösteren hastaların oranı %50 ile % 58,3 arasında değişmektedir (5). Meme karsinomlarında EGFR ve HER2 koamplifikasyonunu belirgin kısa hastalıklı sağkalım ve metastaz ile ilişkili bulan çalışmalar mevcuttur. Çalışmalar daha çok beyin metastazı ve lenf nodu metastazı örneklerinde uygulanmış olup karaciğer metastazlarındaki EGFR protein sentezi, mutasyonu ile HER2 protein sentezinin durumunu araştıran çalışmaya literatür taramasında rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı meme kanserlerinin karaciğer metastazlarında EGFR gen mutasyonu,

HER2 ekspresyonu ile tümörlerin reseptör durumu ve klinikopatolojik parametreler arasında ilişki olup olmadığını saptamaktır



2. GENEL BİLGİLER

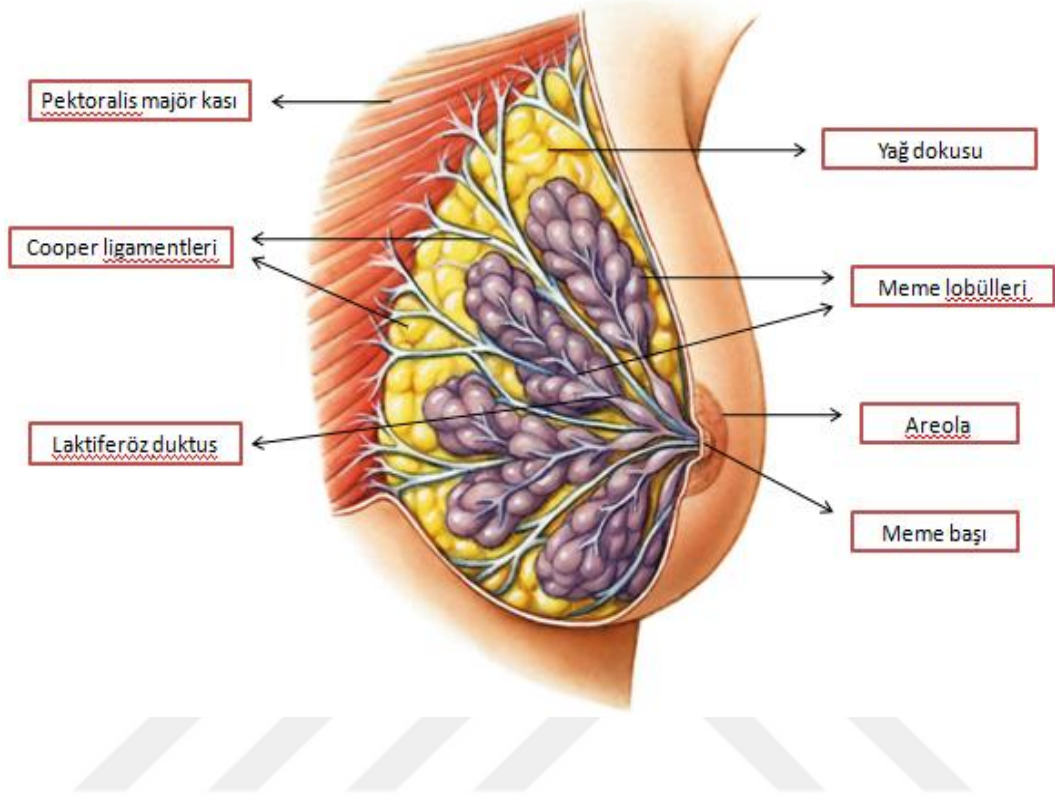
2.1. Meme Embriyolojisi

Meme dokusu embriyolojik olarak gestasyonel hayatın 5. haftasında oluşmaya başlar. Fetusun ventral yüzündeki ektodermin kalınlaşması ile aksilladan inguinal bölgeye uzanan 2 ventral bant halinde uzanır. Süt çizgisi olarak da bilinen bu kalınlaşmalar 7. haftadan sonra pektoral bölgenin küçük bir alanı dışında geriler. Meme gelişiminin en erken evreleri seks steroid hormonlarından bağımsızdır. Gebeliğin 15. haftasından itibaren testosterona geçici duyarlılık gösterir. Testosteronun etkisi altında mezenşim, göğüs duvarı üzerindeki bir epitelyal kol boyunca yoğunlaşır ve meme bezi gelişim bölgesi olan meme tomurcuğunu meydana getirir. Daha sonra bu tomurcuktan 15-20 adet ikincil tomurcuğun gelişimi oluşur. Bu ikincil tomurcuklardan epitelyal şeritler gelişir ve çevredeki meme dokusuna doğru uzanır. Memenin lobüloalveoler gelişimi 32 ile 40. haftalar arasında oluşur ve bu evrede spesifik hormonal değişikliklerden bir miktar bağımsızdır. Doğuma yakın dönemde fetal meme dokusu maternal ve plasental steroidlerden ve prolaktinden etkilenir ve kolostrum sekresyonu ortaya çıkar. Doğumla beraber maternal seks steroidleri ve prolaktinin geri çekilmesi ile yaşamın ilk aylarında bu sekresyon son bulur ve daha sonra glandlar basit duktus organizasyonuna dönüşür. Bu aşamadan sonra meme dokusunun gelişimi ve farklılaşması, peptid hormonlara, steroid ve büyüme faktörlerine bağlıdır. Pubertenin başlaması ile birlikte östrojen ve progesteronun siklik salgılanması sonucunda meme gelişimi başlar (6).

2.2. Memenin Anatomisi

Meme aslında gelişim açısından bakıldığında, deriye bağlı apokrin bir bez olup bununla birlikte reproduktif sistemin fonksiyonel bir parçasıdır. Meme cilt, cilt altı yağ dokusu, meme dokusu olmak üzere 3 yapıdan oluşur. Normal matür bir kadın memesi ağırlığı 50-400 gram arasında olup ortalama 10-12 cm uzunluğunda ve 5-8 cm kalınlığındadır. Yetişkin bir kadında pektoralis majör kasının önünde 2-6. kaburgalar arasında yüzeysel fasya içerisinde yerleşmiştir. Cooper ligamentleri denilen fibröz bantlarla septalara ayrılmıştır ve bu bağlar cilt ile yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası arasında dik bir şekilde uzanarak meme parankimini sarar (Şekil 2.1). Bu ligamentlerin klinik önemi, tümör hücreleri tarafından infiltre edilmesi, fibrozis sonucu kısılması ve

deride çekilmelere sebep olması, ciltte malign tümörlere spesifik bir görüntü olan “Portakal kabuğu” görüntüsüne neden olmasındır (7).



Şekil 2.1. Meme anatomisi (8)

2.3. Memenin Arterial Kanlanması

İnternal mammarian arterin perforan dalları memenin ana arteriyel dolaşımını sağlar. Torakoakromial, lateral torasik arterler, interkostal, subskapular ve torakodorsal arterlerin dalları da memenin kanlanmasına katkıda bulunur (9).

2.4. Memenin Venöz Drenajı

Memenin venöz drenajı genel olarak arterlerine paralel seyreder. Yüzeyel meme venleri anastomozlaşarak, daha sonra memenin medial tarafındaki internal torasik vene drene olacak olan areola etrafında Haller'in vasküler ağını oluştururlar. Ayrıca bir kısım yüzeyel ven suprasternal çentiğe doğru ilerleyip boynun yüzeyel venlerine drene olur. Derin venöz drenaj çoğunlukla internal torasik venin perforan dalları olmak üzere aksiller ven dalları ve III-V. posterior interkostal venlerin perforan dalları ile sağlanır (9) .

2.5. Memenin Lenfatik Drenajı

Memenin lenfatik drenajı; aksiler, kutanöz, internal torasik ve posterior interkostal lenfatikler ile oluşur. Kutanöz lenfatik drenaj sistemi, dermiste bulunan lenfatiklerin superfisyal pleksusundan ve subareolar bölgede meme lenfatikleri ile bağlantılı daha derin bir lenf kanalları ağından oluşmaktadır. Kutanöz sistem çoğunlukla ipsilateral aksillaya, göğüsün alt kısmındaki kutanöz lenfatikler epigastrik pleksusa, karaciğerin lenfatik kanallarına ve intra-abdominal lenf nodlarına drene olur. Meme parankiminin en önemli lenfatik drenaj yeri aksilladır. İkincisi internal torakal lenfatik yol memeden gelen lenf akımının %10'undan daha azını taşır ve sonunda internal mammarian lenf düğümlerinde son bulur. Üçüncüsü posterior interkostal lenfatik drenaj posterior interkostal lenf nodlarına drene olur. Memenin lenfatik drenajının anlaşılması, sentinel lenf nodu biyopsi yapılmasının önemini daha iyi açıklar (6).

Metastatik yayılımı belirlemek için aksiller lenf nodları üç düzeye ayrılmıştır; ilki aşağı aksilla olup pektoralis minörün dış kenarına lateral yerleşmiş nodlar, ikincisi orta aksilla olup pektoralis minörün medial ve lateral kenarlarının arkasında ve arasındaki nodlar, üçüncüsü üst aksilla olup pektoralis minörün medial kenarının medialinde ve bu kasın superiorunda kalan nodlardır. Bu nodlar subklaviküler, intraklaviküler veya apikal nodları da içerir (10).

2.6. Meme İnnervasyonu

Memenin innervasyonu 2-6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları ile sağlanır (11).

2.7. Meme histolojisi

Meme dokusu yüzeyinde deri, posteriorda pektoral faysa arasında yerleşmiştir. Terminal duktus ve asinuslardan oluşan terminal duktal-lobüler birim ve büyük duktus sisteminden oluşur. Terminal duktal-lobüler birim, subsegmental duktus ile bağlantılıdır. Subsegmental duktus, segmental duktus ve sonrasında toplayıcı (laktiferöz ya da galaktoferöz) duktus olarak devam eder ve meme başına açılır. Meme başı altında “laktiferöz sinus” bulunur. Laktiferöz sinüs fusiform genişlemiş kolektör ve segmental duktuslardır. Memenin lobüler yapısı miksoid görünümde, hormona duyarlı, elastik doku içermeyen özel bir bağ dokusuna sahiptir. Büyük duktusların çevresinde ise özel

bağ dokusu daha az miktarda olup iyi gelişmiş elastik bir doku tabakası bulunmaktadır (12).

Memenin duktal-lobüler sisteminde 2 tip hücre bulunur. İç tabakada sekretuar ve absorbtif fonksiyonlu epitel hücreleri, dışta ise miyoepitelyal hücreler olarak sıralanmıştır. Bu iki hücre tipi ultrastrüktürel ve immunhistokimyasal olarak birbirinden oldukça farklıdır. Epitel hücreleri sitokeratin (CK8/18 ve CK19), epitelial membran antijen (EMA), alfa-laktalbumin eksprese ederler. EMA aktif sekretuar hücrelerin apikal kısmında güçlü pozitifdir. Miyoepitelyal hücreler ise CK5, CK14, S100, düz kas aktin, kalponin, kaldesmon ve P63 eksprese ederler. Pankkeratin epitelial ve miyoepitelyal hücrelerin her ikisinde de boyanır. Normal meme dokusunda seyrek endokrin hücre toplulukları bulunabilir ve kromogranin ile reaksiyon verir. Tüm glandüler epitelial sistemde hücrelerin dayanağı olan, devamlılık gösteren, histokimyasal olarak retikülün ile pozitif boyanan, immunhistokimyasal olarak da laminin ya da Tip 4 kollajen ile reaksiyon veren bir bazal membran vardır. Tip 4 kollajen, miyoepitelyal hücrelerde güçlü, terminal duktus epitelial hücrelerinde daha zayıf olarak boyanma gösterir (12).

Meme başı; areola tarafından çevrelenmiş kompleksin ortasında yer alır. Çok katlı skuamöz epitel meme başı ve areolayı örter. Melanositlerden zengin olduğu için meme derisinden daha koyu görünümündedir. Meme başı ve areolanın epidermis tabakası, bazal tabakadaki artmış melanin içeriği ve berrak hücreler dışında derinin epidermis tabakasına benzer. Meme başında normal meme lobülü %17 oranında bulunur. Areolar dermis çok sayıda sebaceöz bez (Montgomery bezleri) ve apokrin bezler içerir. Meme başı derisi ve subkutan doku radyal ve longitudinal dizilmiş düz kas lifleri içerir. Laktiferöz kanallar meme başı dermisi boyunca dizilir ve epidermise açılır. Kesitlerde 14-24 duktus görülebilir (13).

Meme başı mikroskopik görünümü karakteristiktir. Yüzeye açılan büyük toplayıcı duktuslar, çok sayıda sebace bezler ve yoğun fibröz stroma, erektile düz kas dokusunu içermektedir (12).

2.8. Meme fizyolojisi

Meme parankim dokusu, lobları birbirine bağlayan fibröz destek dokusu (stroma) ve aralarındaki yağ dokusundan oluşur. Bu dokuların miktarı bireysel farklılıklar gösterir. Asinüsler tek sıralı kübik veya silindirik epitel ile döşeli olup bu

hücreler süt salgısından sorumludur. Miyoepitelyal hücrelerden oluşan tabaka epitel altında bulunur ve görevi kasılarak sütü asinüslerden kanallara itmektir. Asinüsün en dışında ise bazal membran mevcuttur. Meme gelişimi ve fonksiyonu östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, kortizol, tiroid hormonları ve büyüme hormonu gibi birçok hormonun etkisi altındadır. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohüморal kontrolündedir (14).

Östrojen meme epiteli, özellikle de duktal epitelin gelişiminde etkilidir ve etkisini sitoplazma ve çekirdekdeki reseptörlere bağlanarak gösterir. Östrojen reseptörlerinin sentezini hem östrojen hem de progesteron uyarır. Prolaktinin östrojenin meme gelişimini başlatması için mutlaka gerekli olduğu düşünülmektedir. Hamilelik sırasındaki yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri prolaktin salınımını durdurur. Plasenta çıktıktan sonra progesteron ve östrojen düşüşü ile prolaktin salınımı üzerindeki baskılama son bulur ve laktasyon başlar (14).

Progesteronun ise memeye tek başına etkisi yoktur. Östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır. Prolaktin ile sinerjistik etki gösterir (14).

Menstruel siklus; Meme dokusunda menstrüel döngüye bağlı değişiklikler endometriumdaki gibi belirgin değildir. Bu değişiklikler 5 menstrüel döneme ayırmıştır.

1) Erken folliküler dönem (3-7. gün): 2-3 kat epitelle döşeli dar lümenli asinüsler ve yoğun, hücresel stroma görülür. Epitel hücreleri koyu boyanan santral nükleuslu, küçük, poligonal, soluk eozinofilik sitoplazmalıdır. Epitel hücreleri tek tiptir.

2) Geç folliküler dönem (8-14. gün): Yoğun ama daha az selüler stroma bulunur. Asinüsler 3 tip hücre ile döşelidir. Lümeni bazofilik sitoplazmalı koyu bazal nükleuslu hücreler döşer. Bazofili artan RNA ve ribozomlarla ilgilidir. Miyoepitel hücreleri şeffaf sitoplazmalı ve koyu küçük nükleusludur. Arada önceki dönemden kalan soluk eozinofilik sitoplazmalı intermediate hücreler bulunur.

3) Erken luteal dönem (15-20. gün): Gevşek stromada az miktarda sekresyon içeren belirgin lümenli asinüsler vardır. Miyoepitel tabakasında artan glikojen içeriği nedeniyle vakuolizasyon ve balonlaşma olması dönemin belirgin özelliğidir. Lobül boyutları ve asinüs sayıları artmıştır.

4) Geç luteal (sekretuar) dönem (21-27. gün): Gevşek ve ödemli büyük venüllerin bulunduğu stromada lümenleri açık, sekresyon ile dolu asinuslar bulunmaktadır. Mitozun ve lobül boyutlarının en geniş, asinüs sayılarının en fazla olduğu dönemdir. Luminal epitelyal hücrelerde aktif protein sentezi için polizomlar, kaba endoplazmik retikulum, büyük golgiler, sekretuar vakuoller bulunur. Miyoepitel hücreleri yine belirgin vakuolldr. Ayrıca soluk eozinofilik hücreler de bulunur.

5) Menstruel dönem (28-32 gün): Yoğun sellüler stromada genişlemiş ve sekresyon ile dolu asinüsler mevcuttur. Luminal epitelyal hücrelerde sitoplazma az miktarda ve hafif bazofilik olup miyoepitelyal hücrelerde glikojen içeriğinden dolayı vakuolizasyon ve balonlaşma çok fazladır. Bu dönemde epitelyal dejenerasyon ve nekroz nedeniyle lobül boyutu ve asinüs sayıları azalmaktadır (15).

Gebelik ve laktasyon; Gebelik süresince meme boyutlarında büyüme ve areolada pigmentasyon artışı olur. Tubuloalveolar diferansiasyona ikincil her loblde lobül sayısı yanı sıra asiner birim sayısında belirgin artış, dem, vasküler artış, epitelyal hücre proliferasyonu meme boyut değişiminden sorumludur. Epitelyal hücre sitoplazmalarında vakuoller, boyut ve hacminde artış, lümende sekresyon görülür, miyoepitelyal hücreleri ayırt etmek güçleşir. Doğumdan sonra epitel hücrelerin çoğu asini lümenlerine çıkıntı yapar ve iri başlı çivi görünümü oluşur. Laktasyon sona erdiğinde lobüller geriler ve normal görünümüne geri döner.

Menopoz; strojen ve progesteron geri çekilmesine bağlı olarak asinus boyut, dallanmalarında azalma ile birlikte terminal duktal-lobüler ünite atrofiye gider. Bununla birlikte bağ doku azalır, yağlı doku artar (16).

2.9. Meme Kanseri

2.9.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra 2. sırada bulunmaktadır (1). Dünyada en sık görülen kanser olup 2017 yılı kanser istatistiklerine göre toplam kanser vakalarının % 30'u, kanser ölümlerinin ise % 14' meme kanseridir (17).

Meme karsinomlarının görülme sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Kuzey Avrupa lkelerinde meme kanseri sıklığı yüksek iken

Japonya ve Afrikanın birçok ülkesinde düşük orandadır. Bu durumun sebepleri arasında, beslenme alışkanlıkları, hormon tedavileri, endüstrileşmiş modern yaşamda kadınların mensturasyonun daha erken yaşta başlaması, daha ileri doğum yaşı, menapoz yaşının gecikmesi, uzamış yaşam beklentisi gibi çeşitli faktörlere bulunmaktadır (18).

Türkiye’de de kadınlarda en sık meme kanseri görülür. Tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1’i meme kanseridir. Meme kanseri tanısı alan kadınların %45’i 50-69 yaş aralığında, %40’ı ise 25-49 yaş aralığındadır (19).

Son yıllarda etkili tarama programları, küçük tümörlerin erken saptanması ve etkili kemoterapi yöntemlerinin uygulanmasıyla meme kanseri mortalitesi düşmektedir (20).

2.9.2. Etiyoloji

Yaş: Meme karsinomu ortalama görülme yaşı 61 olup 25 yaşından önce nadirdir (21).

Cinsiyet: Meme kanserlerinin sadece %1 kadarı erkeklerde görülmektedir (21).

Aile öyküsü: Aile öyküsü meme kanseri açısından önemli bir risk faktörüdür. Birinci dereceden akrabalarında meme kanseri varlığında, kişide meme kanseri gelişme riski artmaktadır (21).

Ailesel meme kanseri olgularında özellikle BRCA-1 (17q21), BRCA-2 (13q14), daha düşük oranda TP-53 ve PTEN gen mutasyonlarının varlığı ile meme kanseri riski de artmaktadır. BRCA1 ve BRCA2 genleri tümör supressör genlerdir ve DNA hasarının onarılması ile ilişkili rollere sahiptir. Mutasyonları hereditör meme/over kanseri sendromundan sorumludur(22). Bu mutasyon genel kadın popülasyonunda meme kanser gelişme riskini 10-30 kat artırmakta, yaşam boyu meme kanser gelişimini yaklaşık %85 oranına çıkarmaktadır (23).

Hormonal ve Endokrin Faktörler:

İlk doğumun 30 yaşından sonra olması, erken menarş, menapozun 55 yaşından sonra olması, laktasyonun kısa sürmesi, ailesinde meme kanseri öyküsü olanlarda oral kontraseptif kullanmak gibi sebepler östrojen gibi üreme hormonlarına uzun süre

maruziyete sebep olduğu için meme kanseri riskini artırmaktadır. Postmenopozal dönemde hormon tedavisi alan hastalarda da meme kanseri riski artmaktadır (24).

Radyasyona Maruz Kalma:

Özellikle 30 yaşından önce radyasyon maruziyeti meme kanseri riskini artırmaktadır (25).

Vücut Kitle İndeksi (BMI):

Beden kitle indeksi 30'un üzerinde olan kadınlarda postmenapozal dönemde meme kanseri riski artmıştır. Premenopozal aşırı kilolu kadınlarda ise, risk olmayanlara oranla daha düşük risk bulunmaktadır (25).

Proliferatif Meme Lezyonları (Atipi içermeyen ve içeren):

Fibrokistik değişiklik, soliter papillom, fibroadenom gibi non-proliferatif lezyonlar meme kanseri riskini artırmazken atipi içeren proliferatif lezyonlar riski artırır. Atipi bulundurmeyen bir proliferatif lezyonda (kompleks fibroadenom, orta düzeyde veya florid hiperplazi, sklerozan adenozis, intraduktal papillom) risk artışı 1,5-2 kat iken; atipi içeren proliferatif bir lezyonda risk 3-5 kattır (25).

Dens meme yapısı:

Yoğun meme yapısına sahip kadınlarda meme kanseri riskinin 4-5 kat arttığı çalışmalarla gösterilmiştir (25).

2.9.3. Meme Tümörleri (WHO 2012):

Tüm dünyada yaygın olarak WHO sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo2.1).

Tablo 2.1. WHO 2012 meme tümörleri sınıflaması

EPİTELİYAL TÜMÖRLER: Mikroinvaziv karsinom İnvaziv meme karsinomu - Özel tipi olmayan invaziv karsinom - Pleomorfik invaziv duktal karsinom (İDK) - Osteoklastik stromal dev hücreli İDK. - Koryokarsinomatöz özellikli İDK. - Melanositik özellikli İDK. İnvaziv lobüler karsinom (İLK) - Klasik lobüler karsinom - Solid lobüler karsinom - Alveolar lobüler karsinom - Pleomorfik lobüler karsinom - Tübülolobüler karsinom - Mikst lobüler karsinom Tübüler karsinom Kribriform karsinom Müsinöz Karsinom Medüller özellikli karsinom - Medüller karsinom - Atipik medüller karsinom - Medüller özellikli invaziv karsinom Apokrin diferansiasyon gösteren karsinom Taşlı yüzük hücre diferansiasyonu gösteren karsinom İnvaziv mikropapiller karsinom Metaplastik karsinom - Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom - Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom - Skumöz hücreli karsinom - İğsi hücreli karsinom - Mezenkimal diferansiasyon gösteren metaplastik karsinom -Kondroid diferansiasyon -Osseöz diferansiasyon -Mezenkimal diferansiasyon gösteren diğer tipler -Mikst metaplastik karsinom -Miyoeptelyal karsinom Nadir tipler: - Nöroendokrin özellikli karsinom -Nöroendokrin tümör, iyi diferansiye -Nöroendokrin tümör, az diferansiye, (Küçük hücreli karsinom) -Nöroendokrin diferansiasyon gösteren karsinom - Sekretuar karsinom - İnvaziv papiller karsinom - Asinik hücreli karsinom - Mukoepidermoid karsinom - Polimorfoz karsinom - Onkositik karsinom - Lipitten zengin karsinom	- Glikojen zengin berrak hücreli karsinom - Sebaseöz karsinom - Tükürük bezi/ Deri eki tipi tümörler -Silindroma -Berrak hücreli hidroadenom EPİTELİYAL-MİYOEPİTELİYAL TÜMÖRLER - Pleomorfik adenom - Adenomiyoepitelyoma - Adenoid kistik karsinom PREKÜRSÖR LEZYONLAR - Duktal karsinoma insitu - Lobüler neoplazi - Lobüler karsinoma insitu - Klasik lobüler karsinoma insitu - Pleomorfik lobüler karsinoma insitu - Atipik lobüler hiperplazi İNTRADUKTAL PROLİFERATİF LEZYONLAR - Basit duktal hiperplazi - Flat epitelyal atipi içeren kolumnar hücre değişikliği - Atipik duktal hiperplazi PAPİLLER LEZYONLAR: - İntraduktal papillom -Atipik hiperplazili intraduktal papillom -Duktal karsinoma insitulu intraduktal papillom -Lobüler karsinoma insitulu intraduktal papillom - İntraduktal papiller karsinom - Enkapsüle papiller karsinom -İnvazyonlu enkapsüle papiller karsinom - Solid papiller karsinom -İnsitu -İnvaziv BENİGN EPİTEL PROLİFERASYONLARI - Sklerozan adenozis - Apokrin adenozis - Mikroglandüler adenosiz - Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon - Adenomlar -Tübüler adenom -Laktasyon adenomu -Apokrin adenom -Duktal adenom MEZENKİMAL TÜMÖRLER: - Nodüler fasiit - Miyofibroblastom - İnflamatuar miyofibroblastik tümör - Desmoid tip fibromatozis - Benign vasküler lezyonlar -Hemanjiom -Anjiomatosis
--	---

- Atipik vasküler lezyon
- Psödoanjiomatöz stromal hiperplazi
- Granüler hücreli tümör

Benign periferel sinir kılıfı tümörü

- Nörofibrom
- Schwannom
- Lipoma

Anjiolipom

Liposarkom

Anjiosarkom

Rabdomiyosarkom

Osteosarkom

Leiomyom

Leiomyosarkom

FİBROEPİTELYAL TÜMÖRLER:

Fibroadenom

Filloides tümör

- Benign
- Borderline
- Malign
- Periduktal stromal tümör, düşük dereceli

Hamartom

MEME BAŞI TÜMÖRLERİ

Nipple adenom

Syngomatöz tümör

Paget hastalığı

MALİGN LENFOMA

Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Burkitt lenfoma

T hücreli lenfoma

-Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif

Ekstranodal malt tipi marjinal zon B hücreli lenfoma

Foliküler lenfoma

METASTATİK TÜMÖRLER

ERKEK MEME TÜMÖRLERİ:

Jinekomasti

Karsinom

- İnvaziv karsinom

- İnsitu karsinom

KLİNİK PATERNLER

İnflamatuvar karsinom

Bilateral meme karsinomu

2.9.4. Meme Kanseri Evrelemesi

Meme kanseri TNM evreleme sistemine göre tümör boyutu (T), lenf nodu metastazı varlığı (N) ve uzak organ metastazı varlığı (M) ele alınarak evrelenmektedir (Tablo 2.2) (26).

Tablo 2.2. Meme kanseri evrelemesi

T- Primer tumor:	
Tx	Saptanamayan tümör.
T0	Primer tümöre ait kanıt yok.
Tis	Karsinoma in situ.
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ.
Tis (LCIS)	Lobüler karsinoma in situ.
Tis (Paget)İnvaziv ve/veya in situ karsinomun olmadığı meme başının Paget hastalığı.	
Not: Tümör ile birlikte bulunan Paget hastalığı tümörün boyutuna ve karakteristiklerine göre sınıflandırılır.	
T1	Tümörün en büyük boyutu 2cm veya daha az.
T1mi	Mikroinvazyon tümör en büyük çapı 0,1cm veya daha az. *
T1	Tümörün en büyük çapı 0,1cm'den büyük fakat 0.5 cm'den küçük
T1b	Tümörün en büyük çapı 0,5cm'den büyük fakat 1 cm'den küçük
T1c	Tümörün en büyük boyutu 1cm'den büyük fakat 2cm'den küçük
T2	Tümörün en büyük boyutu 2cm'den büyük fakat 5cm'den küçük
T3	Tümörün en büyük boyutu 5cm'den büyük.
T4	Tümörün boyutu önemsenmeden göğüs duvarına veya deriye direkt yayılımın bulunması.
Not: *Göğüs duvarı; kaburgalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasını içerir, ancak pektoral kası içermez.	
T4a	Göğüs duvarına yayılım.
T4b	Ödem (portakal kabuğu görünüm) veya meme derisinde ülserasyon veya aynı taraf memede satellit deri nodülleri.
T4c	Yukarıda belirtilen 4a ve 4b'nin birlikte görülmesi.
T4d	İnflamatuvar karsinom.**
Not:* Mikroinvazyon: 0,1 cm'den büyük bir odağı içermeyen kanser hücrelerinin bazal membranı aşarak çevre dokulara yayılmasıdır. Multipl mikroinvazyon odağı varsa, yalnızca en büyük odağın ölçüsü alınır (tüm odakların toplamı kullanılmaz). Multipl mikroinvazyon odağı bulunuyorsa birden çok ve daha büyük invaziv karsinomlarla birlikte olabileceğinden belirtilmesi gereklidir.	
Not:** Memenin inflamatuvar karsinomu genellikle altta bir kitle olmaksızın meme derisinin erizipeloid sınırları olan diffuz belirgin lezyonu ile karakterlidir. Klinik olarak inflamatuvar karsinomun patolojik evrelemesi sırasında (T4d), eğer deri biopsisi negatifse ve lokalize ölçülebilir primer bir kanser yoksa T kategorisi evre pTx kabul edilir. Evre T4b veT4d'de belirtilenler haric, meme başının retraksiyonu veya diğer deri değişiklikleri T1,T2,T3'de de sınıflamayı etkilemez.	
N-	Bölgesel Lenf Nodları:
Nx	Bölgesel lenf nodları elde edilemiyor (örn: daha önce çıkartılmış).
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok.
N1	Aynı taraf level I, II fikse olmayan lenf nodları metastaz, hareketli.
N2	Birbirine yapışık veya fikse aynı taraf level I, II aksiller lenf nodlarında metastaz ya da klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilmiş* aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında metastaz
N2a	Aynı taraf level I, II aksiller lenf nodlarında metastaz, fikse, birbirine veya diğer dokulara yapışık.
N2b	Sadece aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak tespit edilmiş* metastaz.
N3	Level I, II aksiller lenf nodlarında tutulum olsun olmasın aynı taraf infraklaviküler lenf nodlarında metastaz (level III) veya klinik olarak level I, II aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak tespit edilmiş* aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında metastaz veya aksiller veya internal mamarian lenf nodu metastazı olsun olmasın aynı taraf supraklaviküler lenf

nodlarında metastaz.

N3a Aynı taraf infraklavikuler lenf nodu (ları) metastazı.

N3b Aynı taraf internal mamarian ve aksiller lenf nodu metastazları.

N3c Aynı taraf supraklavikuler lenf nodu (ları) metastazı

Not:* Klinik olarak tespit edilmiş denildiğinde fizik muayene ya da radyolojik (lenfosintigrafi hariç) olarak tespit edilen lenf nodu tarif edilmektedir. Lenf nodundan ince iğne aspirasyon biyopsisi ile sitolojik tetkik yapılabilir. Eğer eksizyon olmaksızın ince iğne ile metastatik hastalık tespit edildiyse (f) kısaltması kullanılır, cN3a (f) gibi

M- Uzak Metastaz

Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

M0 Uzak metastaz yok.

M1 Uzak metastaz var.

Tablo 2.3. Patolojik Evreleme

pT- Primer Tümör Primer kanserin patolojik sınıflaması için rezeksiyon sınırlarında makroskopik olarak tümör hücresi görülmemelidir. Cerrahi sınırlarda sadece mikroskopik boyutlarda tümör varsa bu olgu pT olarak sınıflanabilir.

pN- Bölgesel lenf nodları

pNx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (daha önce çıkartılmış veya hiç çıkartılmamış).

pN0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok.*

pN1mi Mikrometastazlar (0,2 mm'den büyük ve/veya 200 hücreden çok fakat hiçbiri en büyük boyutunda 2mm'den büyük değil).

pN1 Aynı taraf 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak tespit edilemeyen, ancak sentinel lenf nodu araştırılmasında internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz.**

pN1a En azından bir tanesinin en geniş boyutu 2mm'den büyük, 1-3 aksiller lenf bezinde metastaz. pN1b Klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz.

pN1c 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu incelemesinde tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz.

pN2 Aynı taraf aksiller 4-9 lenf nodu metastazı ve/veya aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın, aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında klinik olarak tespit edilmiş.

pN2a 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en az bir tanesinde çap 2 mm'den büyük.

pN2b Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak tespit edilebilen internal mamaryal lenf nodlarında metastaz.

pN3 Aynı taraf 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu veya infraklaviküler lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf internal mamaryal lenf nodu metastazı ve bununla birlikte bir veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya 3'den daha fazla aksiller lenf nodu metastazı ve bununla birlikte klinik olarak tespit edilememiş, ancak internal mamaryal lenf nodlarında metastaz veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

pN3a Aksiller 10 veya daha fazla lenf nodunda metastaz (en az bir tanesi 2mm'den büyük) veya infraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

pN3b Klinik olarak tespit edilmiş internal mamaryal lenf nodu metastazı ve bununla birlikte bir veya daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliği veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilmemiş ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş internal mamaryal lenf nodunda metastaz.

pN3c Supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

Not:* İzole tümör hücreleri rutin H&E ve immunhistokimyasal çalışmalarla tespit edilebilen 0,2mm'den daha küçük çapa sahip tek tümör hücresi veya küçük hücre kümeleridir. Tek histolojik kesitte 200 hücreden az hücre kümesi bulunması da izole tek hücre ek kriteridir. İzole tek hücreleri tipik olarak metastatik aktivite kanıtı göstermezler.

Not:** 'Klinik olarak tespit etmek' lenfanjiografi hariç diğer görüntüleme çalışmaları ile veya klinik çalışmalar ile malignite açısından yüksek riske sahip olduğu düşünülen veya iğne biyopsisi ile sitolojik incelemede patolojik makrometastaz kabul edilen, lenf nodunun tespitini tanımlamaktadır.

2.9.5. Meme Karsinomlarında Morfolojik Prognostik Faktörler

Tümör Boyutu:

Özellikle mikroskobik ölçülen primer tümör çapı, lenf nodu metastazı, rekürrens ve sağ kalım oranları ile büyük oranda ilişkilidir(27). 1 cm'den küçük tümörlü hastalarda nodal metastaz sıklığı % 10- 20 ve lenf nodu negatif 1,0 cm'den küçük tümörlü hastalarda 10 yıllık hastalıksız sağkalım yaklaşık % 90' dır (28).

Histolojik tümör tipi ve histolojik derece:

Histolojik derece ile prognoz arasında güçlü bir ilişki vardır. Dereceleme sistemi ilk olarak 1928'de Patey ve Scarff tarafından belirlenmiştir. Daha sonra Elston ve Ellis tarafından modifiye edilen 'Modifiye Scarff-Bloom-Richardson' derecelendirme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tübül/gland oluşumu (Belirgin santral lümen içeren yapılar değerlendirilmelidir): Tümörün %75'inden fazlasında ise 1, %10-75' i arasında ise 2, %10'undan azında ise 3 puanını alır.

Nükleer pleomorfizm (Memenin normal epitel hücrelerinin boyutu ve şekli ile kıyaslanarak değerlendirilmelidir): Küçük, düzgün sınırlı, uniform kromatinli nükleusa sahipse 1, orta derecede boyut artışı ve şekil farklılığı olan, açık kromatinli, nükleollü seçilebilen veziküler nükleusa sahip ise 2, belirgin boyut artışı ve şekil farklılığı olan, belirgin ve genellikle birden fazla nükleol içeren nükleusa sahip ise 3 puanını alır.

Mitoz sayısı (Tümör periferinde, birbiriyle devamlılık gösteren, 10 BBA'da sayılmalıdır): 0-5 ise 1, 6-10 ise 2, >10 ise 3 olarak skorlanır.

Sonuç derecesi:

Total skor; 3-5 ise Grade 1, 6-7 ise Grade 2, 8-9 ise Grade 3 olarak tespit edilir (26).

Histolojik tip:

İnvaziv duktal karsinomun tübüler karsinom, saf müsinöz karsinom, kribriform karsinom, medüller karsinom, papiller karsinom ve sekretuar karsinom varyantları daha iyi prognoza sahiptir. Lobuler karsinomun taşlı yüzük hücreli karsinom varyantı,

metaplastik karsinom, skuamoz hücreli karsinom ve nöroendokrin özellikler içeren karsinomlar ise daha kötü prognozludur (12).

Aksiller lenf nodu tutulumu:

Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Metastatik lenf nodu sayısı arttıkça hastalığın prognozu kötü yönde ilerlemektedir. Prognoz için en iyi gruplama şu şekildedir; negatif nodlar, bir ile üç pozitif nod, dört ile daha fazla nod (12). Mikrometastazlar ve izole tümör hücrelerinin varlığı kesin olmamakla birlikte minimaldir (29).

Lenfovasküler invazyon:

Kötü bir prognostik faktör olup tümör periferinde görülmesi anlamlıdır. Artmış lenf nodu metastazı olasılığı ve uzak metastaz gelişimi ile ilişkidir (12).

Nekroz:

İnvaziv meme karsinomlarında santral ve yaygın nekroz, tümörün hızlı büyüme oranını yansıttığı için kötü prognostik faktörler arasındadır (30).

Meme bası ve deri invazyonu:

Meme başının karsinom tarafından tutulumu aksiller lenf bezi metastaz riskini artırır(12).

Hücre proliferasyonu:

Mitoz sayımı, MIB-1 (ki67) ya da benzer immün boyama ya da akım sitometri ile S faz fraksiyonunun saptanması ile tespit edilebilir. Özellikle lenf nodu pozitif olgular için önemli prognostik göstergedir (12).

Hormon reseptörleri:

İmmünohistokimyasal (İHK) yöntemlerle ER ve PR ekspresyonları incelenir. ER, östrojen hormonu tarafından aktive edilen bir nükleer transkripsiyon faktörüdür ve normal meme epitel hücrelerinin gelişimini uyarır. ER, PR ekspresyonunu düzenler bu nedenle PR varlığı östrojen-ER yolağının normal seyrinde olduğunu gösterir. ER ve PR pozitif tümörler daha iyi prognoz sahiptirler. Primer meme kanserlerinin ortalama %70'i ve meme karsinom metastazlarının da yaklaşık %45'i ER pozitifdir. ER-pozitif/PR-

pozitif tümörleri olan hastalar, ER-negatif / PR-negatif tümörleri olan hastalardan ve ER-pozitif / PR-negatif tümörleri olan hastalardan daha iyi bir prognoza sahiptir (31).

HER2 Durumu:

İmmunohistokimya ya da Floresan İn situ hibridizasyon (FISH) ile saptanan bu onkogenin aşırı ekspresyonu Trastuzumab tedavisi açısından klinik öneme sahiptir. Özellikle aksiller lenf nodu pozitif hastalarda kötü prognoz göstergesidir (32).

Neoadjuvan tedavi cevabı:

Neoadjuvan tedavi hastaya cerrahiden önce verilen alternatif bir tedavi yaklaşımıdır. Tümörün kemoterapiye cevap derecesi güçlü bir prognostik faktör olup bu yaklaşım yaşam süresini değiştirmemektedir. Tedaviye en iyi yanıt veren kanserler kötü diferansiye, ER negatif ve nekroz alanlarına sahip olanlardır (32).

2.9.6. Moleküler Sınıflama

Meme kanseri; morfolojik, prognostik ve tedaviye cevap açısından oldukça heterojen bir hastalıktır. Bu heterojenitenin nedeni farklı onkogen aktivasyonu ve/veya tümör supresor gen fonksiyon kayıplarındaki değişikliklerdir. Son 10 yılda moleküler çalışmalar ilerlemiş binlerce genin eş zamanlı olarak değerlendirilmesi mümkün kılınmıştır. Böylece meme kanserlerinde yeni moleküler klasifikasyon tanımlanmıştır. İlk olarak 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilerek meme tümörleri dört ana gruba ayrıldı: 1)Lüminal hücre benzeri, 2)Bazal hücre benzeri, 3)Normal epitel benzeri, 4)HER2 pozitif grup (33). Daha sonra lüminal hücre benzeri grup lüminal A ve lüminal B olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır (34).

Luminal A; En sık görülen prognozu çok iyi olan tiptir. ER ve PR pozitif olup HER2 negatiftir. Bu gruptaki tümörler iyi-orta derecede differansiyedir ve sıklıkla postmenopozal kadınlarda görülür. Genel olarak yavaş büyürler ve hormon tedavilerine iyi yanıt verirler. ER ile ilişkili genleri (LIV1, GATA3,HNF3A,X-bax binding protein 1) içerir (35,36).

Luminal B; ER, PR ve HER2 pozitif olup üçlü pozitif kanserler olarak bilinirler. ER/ PR luminal A ya göre daha düşük oranda pozitifdir. CK8, 18 değişken oranda pozitifdir. Proliferasyon oranı ve kemoterapiye yanıt verme olasılığı Luminal A'ya göre daha yüksektir. Lenf bezi metastazı yapmaya eğilimlidirler Proliferasyon ilişkili genleri

(Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), HER2, Cyclin E (+)) eksprese eder (35,37).

Normal meme benzeri: İnvaziv duktal karsinomların %6-10'unu oluşturmaktadır. Bu grup tümörler genellikle iyi farklılaşma göstermekte olup ER pozitif, HER2 negatiftir (35).

Her2 pozitif: Meme tümörlerinin %15-20'si bu gruptadır. HER2/neu pozitif ER ve PR negatiftir. Bu grup, genellikle histolojik derecesi 2-3 olan, daha az differansiye, yüksek proliferasyon gösteren tümörlerdir. Trastuzumab tedavisine adaydır ve kemoterapiye iyi yanıt vermektedir. Beyne metastaz sıklığı artmış olup kötü prognozlu gruptur (38).

Bazal hücre benzeri; Tüm meme tümörlerinin %15-20'sini oluşturmaktadır. Daha genç yaşta ve premenapozal kadınlarda görülmektedir. Yüksek dereceli tümör morfolojisine sahiptir. BRCA1 ilişkili tümörlerdir (38). ER, PR, HER2 negatif yani 'üçlü negatif fenotip' olarak bilinmektedir. Ancak bu tümörlerin en fazla %85'inde üçlü negatiflik bulunmuştur. Tüm bazal benzeri meme karsinomların üçlü negatif olmadığı gibi tüm üçlü negatif karsinomların da bazal benzeri alt tipinde olmadığı gösterilmiştir (39). CK5/6'nın %70, CK14'ün %41 oranında pozitif olduğu gösterilmiştir. Bazal CK'ler içerisinde en az CK17 ekspresyonu saptanmaktadır. Bazal benzeri meme karsinomlarının %62-100'ünde luminal keratinler de (CK7, CK8/18, CK19) pozitiflik göstermektedir (40). EGFR immunreaktivitesinin, bazal benzeri meme karsinomlarında %45'ten %75'e değişen oranlarda olduğu bildirilmektedir (39,40). Bu tümörlerin EGFR'yi hedef alan ajanlar, karboplatin, PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) enzim inhibitörleri ve platinum tuzlarını içeren tedavilerden fayda görebilecekleri düşünülmektedir (41).

2.9.6. Histopatolojik sınıflama

İnvaziv Meme Karsinomu, Nst (İnvaziv Duktal Karsinom):

Meme karsinomlarının % 75- 80' ini oluşturur (9). Genellikle palpe edilebilen kitle veya mammografik olarak sıklıkla mikrokalsifikasyonlu ve mikrokalsifikasyonsuz kitle olarak bulgu verir (16). Makroskobik olarak düzensiz sınırlı gri- beyaz renkli çevre meme dokusuna işinsal uzanımlar gösteren solid bir tümördür. Nekroz alanları içerebilir (9).

Mikroskopik olarak oldukça heterojen bir tümördür. Tümör hücreleri iyi oluşmuş glandüler yapılar, kordonlar, yuvalanmalar, çeşitli boyutta trabeküler yapılar ya da solid adalar şeklindedir. Hücreler normal meme epitelyal hücrelerinden hafif değişiklik gösteren tipte olabileceği gibi belirgin pleomorfizm ve nükleer atipi de içerebilir. Mitotik aktivite çok az veya çok sayıda olabilir. Stromal desmoplazi ve lenfoid ya da lenfoplasmositer infiltrasyon minimal olabileceği gibi çok belirgin de olabilir. Çoğu vakada genellikle komedo tipte duktal karsinoma in-situ (DKİS) odakları vardır (16). Ayrıca sıklıkla lenfatik damarlara, perivasküler ve perinöral alanlara invazyon gözlenir. Yapılan çalışmalara göre kan damarı invazyon sıklığı %5-50 arasında, lenfatik invazyon sıklığı %15-33 arasında, perinöral invazyon sıklığı % 10 oranlarında bulunmuştur (9).

İnvaziv duktal meme karsinomlarında prognozu belirlemek için yapılan ER, PR, HER2 çalışmalarında; % 70- 80'inde ER pozitifliği, %60- 70'inde PR pozitifliği, %10-15'inde HER2 protein over ekspresyonu ve/veya gen amplifikasyonu bulunmaktadır (12,25).

Bir tümörün invaziv duktal karsinom olarak adlandırılması için tümörün %50' den fazlasının spesifiye 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 isimlendirilmektedir (42).

İnvaziv Lobuler Karsinom:

İkinci sıklıkta görülen meme karsinomu olup sıklığı %5-15 arasındadır (26). Aynı taraf memede multifokal olması ve diğer meme karsinomlarından daha sık bilateral olması ile karakterizedir (bilateralite oranı % 6-47 arasında değişmektedir) (9,43).

Lobuler karsinoma insitu çoğu vakada invaziv lobuler karsinoma eşlik eder.

Palpabl kitle veya mammografik olarak sıklıkla mikrokalsifikasyonlu ve mikrokalsifikasyonsuz kitle olarak ortaya çıkabilir veyahut fizik muayene ve mamografik görünüm bulguları oldukça belirsiz olabilir.

Makroskopik olarak sert, kumsu, gri- beyaz renkli solid kitle şeklinde bulunabilir ya da makroskopik belirgin bir kitle seçilmeyip tümör dokusu lastiğe benzer kıvamlı

görülebılır. Ayrıca bazı vakalarda makroskopik ve palpasyonla hiçbir anormallik olmayıp sadece mikroskopide karsinom varlığı ortaya konabilir (9,16).

Mikroskopik olarak ise klasik patern; koheziv ve genellikle uniform küçük hücrelerin stromayı diffüz olarak infiltrasyonu ile karakterlidir. Tümör hücreleri tek tek dizelenen, yuvarlak, çentikli veya ovoid nükleuslu, dar sitoplazmalı, intrasitoplazmik lümen barındırabilen özelliktedir. Tümör hücreleri, duktusların çevresinde girdapvari (targetoid) büyüme paterni gösterebilir (9,25). Mitoz sık değildir. Pek çok invaziv lobüler karsinomda tümör hücrelerinin karakteristik histolojik özelliği gevşek kohezyon göstermeleridir (16).

İnvaziv lobüler karsinomların immün profili %70-95 ER pozitif, % 60-70 PR pozitif olup bu oranlar invaziv duktal karsinoma kıyasla daha yüksektir. HER2 aşırı ekspresyonu ise İDK'da görülenden daha azdır. İmmünohistokimyasal çalışmalar İLK'ların %80-100'ünde E-cadherin ekspresyon kaybı olduğunu göstermektedir (42,44).

Solid, alveolar, pleomorfik, apokrin/ histiyositoid ve tubulolobüler varyantları vardır. Solid varyantta, neoplastik hücreler birleşme eğiliminde tabakalar oluştururlar, minimal stroma içerirler ve diğer lezyonları, özellikle lenfomayı taklit edebilirler. Yaygın olarak, lezyon yüksek dereceli çekirdeklere sahiptir. Alveoler varyant, ince fibrovasküler bir stroma ile ayrılmış 20 veya daha fazla hücreden oluşan gruplar halindedir. Pleomorfik varyant, tümörler modifiye Bloom ve Richardson derecelendirme sistemine göre nükleus skorlaması 3 ile belirgin nükleer pleomorfizm gösterir. Tümörler daha agresif bir biyolojiye sahiptir, mitoz sıktır. Apokrin/histiyositoid varyantta tümör hücreleri histiyositlere benzer bol miktarda pembe sitoplazma ile karakterize edilir. Tubulolobüler varyantın çoğu özelliği klasik invaziv lobüler karsinom ile tubuler karsinom arasındadır. Küçük lümeneye sahip tübül yapıları ile tek tek dizelenmiş tümör kordonlarından oluşmaktadır (12,16,44).

Tübüler karsinom:

Metastatik kapasitesi sınırlı ve prognozu iyi olan özel bir tiptir.

Mamografik ve makroskopik olarak invaziv duktal karsinomdan ayırt edilemez.

Mikroskopik olarak tek tabakalı epitel ile döşeli, açık lümeni olan oval, köşeli tübül yapılarından oluşur. Tübüler karsinom tanısı için bu tübül yapılarının, tümörün en

az % 90'ını oluşturması gerekmektedir. Tümör hücreleri minimal pleomorfizm içermekte olup küçük ve düzgün sınırlıdır. Mitoz ve nekroz izlenmez. Tübüler yapılar aşlık eden hücreden zengin desmoplastik stroma önemli özelliğidir. Genellikle ER ve PR pozitif olup HER2 ve EGFR negatiftir (12,16,45).

İnvaziv kribriform karsinom:

İyi prognoza sahip iyi differansiye tümördür. Meme karsinomlarının %1- 3,5'ini oluşturur. Klinikte sıklıkla nonpalpabl tümörlerdir. Mamografide mikrokalsifikasyon içeren kitle olarak grnrlere.

Tümörün % 90'ından fazlasında iyi sınırlı boşluklar içeren, sıklıkla köşeli tümör adalarından oluşan invaziv kribriform paterni görülmelidir. Küçük ve az-orta derecede pleomorfizm gösteren hücrelerden oluşmaktadır. Mitoz nadirdir, ER ve PR pozitifliğı yüksek orandadır (16).

Müsinöz karsinom:

Mukoid, kolloid ya da jelatinöz karsinom olarak da bilinen müsinöz karsinom postmenapozal kadınlarda görülür, iyi prognozladur. Tüm meme karsinomlarının % 2' sini oluşturur. Klinikte palpabl kitle oluştururlar. Mamografide iyi sınırlı lobüler kitleler olarak grnrlere, kalsifikasyon nadirdir. Tümör hücreleri msin glcğ içerisinde, ince duvarlı damar yapıları içeren ince fibröz septalar ile ayrılmış küçük gruplar halindedir. Hücreler glandüler, trabeküler, tabaka benzeri, papiller ya da mikropapiller yapı gösterirler. Müsinöz karsinomlar yüksek oranlarda ER ve PR pozitifdir (12,16).

Medüller karsinom:

Tüm invaziv meme karsinomlarının %1' inden azını oluşturmaktadır.

Genellikle 50 yaş altında BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında sık görülür.

Palpabl kitle ve mamografide iyi sınırlı kalsifikasyon içermeyen kitleler olarak görülür. Karakteristik 5 morfolojik özellik bulunmaktadır;

1-Tümör hücrelerinde %75'den fazla oranda 4-5 hücre kalınlığında, aralarında az miktarda stroma bulunduran sinsisyal büyüme paterninin olması

2- Glandüler veya tübüler differansiasyonun bulunmaması

3- Diffüz lenfoplazmositik stromal infiltrasyonun olması

4-Büyük veziküler nükleuslu ve belirgin nükleollü, orta-yaygın pleomorfizm gösteren, sık mitoz içeren tümör hücrelerinden oluşması

5-Mikroskobik olarak tümör sınırlarının düzgün, itici tarzda olması

Bu özelliklerden sinsisyal büyüme paterne eşlik eden 2 veya 3 kriter varlığında tümör atipik medüller karsinom veya medüller özellikler içeren İDK olarak adlandırılmaktadır. Bu tümör tipik olarak ER, PR, HER2 negatiftir. Bazal keratinler CK5/6 CK14, CK17 ve EGFR ekspresyonu değişkendir. P53 tümör süpresör gendeki mutasyon da sık görülür (16,46).

Apokrin differansiasyon gösteren karsinom:

Tüm meme karsinomlarının %1-4 ünü oluşturur.

Klinik ve mamografik görünümleri invaziv karsinomlu hastalarla benzerdir. Büyük tümör hücreleri geniş asidofilik, bazen granüler sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, belirgin nükleollüdür. Granüller eozinofilik ya da altın-kahverenkli olup güçlü PAS pozitifler.

ER, PR negatiftir, HER2 overekspresyon ve/veya gen amplifikasyonu %40-50 civarındadır (12,16).

İnvaziv mikropapiller karsinom:

İnvaziv meme karsinomlarının % 0,9 ile % 1,7'sini oluşturmaktadır. İDK'nın bir parçası olarak da görülebilmektedir. Mikropapiller veya tubüler- alveoler yapılanma gösteren, berrak boşluklar içinde hücre kümeleri ile karakterizedir. Bu mikropapiller kümeler santral fibrovasküler kor içermezler. Nükleer pleomorfizm orta derecede, mitotik aktivite düşüktür (47). İnvaziv duktal karsinom ile kıyaslandığında p53 proteininin aşırı ekspresyonu bildirilmektedir. Yaygın lenfovasküler invazyon ve lenf bezi metastazı yapmakta olup prognozu kötüdür (16).

Metaplastik karsinom:

İnvaziv meme karsinomlarının %1'inden azını oluşturmaktadır. Klinik mamografik ve makroskobik görünümleri invaziv karsinomlu hastalarla benzerdir.

Morfolojik olarak heterojen grup tümörlerdir. Farklı oranlarda adenokarsinom ile birlikte iğsi hücreli, skuamoz hücreli veya mezenkimal (kondroid, osseöz) hücrelerden oluşur. Sıklıkla yüksek derecelidir. ER, PR ve HER2 ekspresyonu düşüktür (16).

Nöroendokrin özellikli karsinom:

Tüm invaziv meme karsinomlarının %1' ini oluşturmaktadır. Klinik mamografik ve makroskopik görünümüleri invaziv karsinomlu hastalarla benzerdir. Memenin primer nöroendokrin tümörleri, gastrointestinal sistem ve akciğerdeki NE tümörlere benzer morfolojik özelliktedir. ER, PR ve HER2 negatiftir (16).

2.10. Karaciğer embriyolojisi

Hepatik divertikül, distal foregut endodermin ventral tabanının kalınlaşması (pre-pattern veya yetkinlik evresi) olarak gebeliğin 4. haftasında görülür. Bu küçük hepatik divertikül, karaciğer, ekstrahepatik safra yolları, safra kesesi ve ventral pankreas gelişimi için analogdur. Daha sonra hepatik divertikül, kistik bir kısım ve içi boş bir kaudal bir bölüme ayrılır. Kranial kısım hepatik parankimi oluşturur ve hepatositlerin ve intrahepatik safra kanallarının prolifer edici kordlarına ayrılırken, daha küçük kistik kısım safra kesesi, koledok kanalı ve kistik kanalın primordiumudur (48).

2.11. Karaciğer anatomisi

Karaciğer üst abdomen yerleşimli Glisson adlı kapsül ile çevrili, yaklaşık 1500 gr ağırlığında, erişkin insanda en büyük organdır. Normal boyut ve şeklin çeşitli varyasyonları bulunmaktadır. Karaciğer anatomisi, morfolojik ve fonksiyonel anatomi olarak iki şekilde sınıflandırılır. Morfolojik sınıflama karaciğer dış görünüşünü esas almakta olup vasküler yapıların, safra kanallarının fonksiyonel özelliklerini yansıtmamaktadır. Morfolojik sınıflamaya göre; Karaciğerin diyafragmatik ve viseral olmak üzere iki yüzü vardır. Diyafragmatik yüzü, süperiorda diyafram aracılığı ile soldan sağa doğru sol akciğer bazali, kalp ve perikard, sağ akciğer alt lobu, sağ plevra ile komşudur. Posterior yüzü ise diyafram ve alt kostalar ile komşudur. Area nuda bölgesinde sağ adrenal bez ile komşudur. Viseral yüzde ise çıkan kolonun parçası olan hepatik fleksura, transvers kolonun 2/3'lik proksimal bölümü, mide, duodenum ve safra kesesi ile komşudur.

Karaciğer round ve koronar ligament ile diyaframa tutunur. Glisson kapsülünün iki yaprağı önde ve arkada anterior ve posterior koronar ligamentleri meydana getirir. Bu iki yapı sağda ve solda triangüler ligamentleri, önde içinde umbilikal ven kalıntısı olan round ligament bulunan falsiform ligamenti oluşturur. Falsiform ligament karaciğeri karın ön duvarına güçlü bir şekilde bağlamaktadır.

Karaciğer falsiform ve round ligament ile anatomik olarak sağ ve sol loba ayrılmaktadır. Couinaud sınıflaması olarak adlandırılan fonksiyonel sınıflama karaciğeri birbirinden bağımsız olarak görev yapan 8 ayrı segmente ayırmaktadır. Karaciğerin segmenter anatomisinin temelini iki major vasküler sistem oluşturur. Bunlar hepatopedal sistem (arterial ve portal venöz sistem) ve karaciğerin drenajını sağlayan hepatik venöz sistemdir. Bu sınıflamaya göre orta hepatik ven karaciğeri sağ ve sol loblara, sağ lobu ön ve arka segmentlere, sol hepatik ven de sol lobu medial ve lateral segmentlere ayırmaktadır. Bu sınıflamada, portal ven ise karaciğer üst ve alt segmentlerini birbirinden ayıran anatomik yapıdır. Bu sınıflamaya göre yapılan segment numaralandırılmasında; sol hepatik ven, sol lobu segment 4 ve segment 2-3'e ayırmaktadır. Portal ven süperiorunda kalan lateral kesim segment 2, inferiorunda kalan lateral kesim ise segment 3'ü oluşturmaktadır. Orta hepatik venin lateralinde kalan sağ lob ise sağ hepatik ven tarafından ön (segment 5 ve 8) ve arka (segment 6 ve 7) segmentlere ayrılmaktadır. Portal ven süperiorunda kalan sağ ön lob segmenti 8, arka lob segmenti 7'dir, söz konusu venin inferiorunda kalan sağ ön lob segmenti 5 iken, arka lob segmenti 6'dır. Inferior vena kava komşuluğundaki kaudat lob bu sınıflamada segment 1'i oluşturmaktadır (13,49).

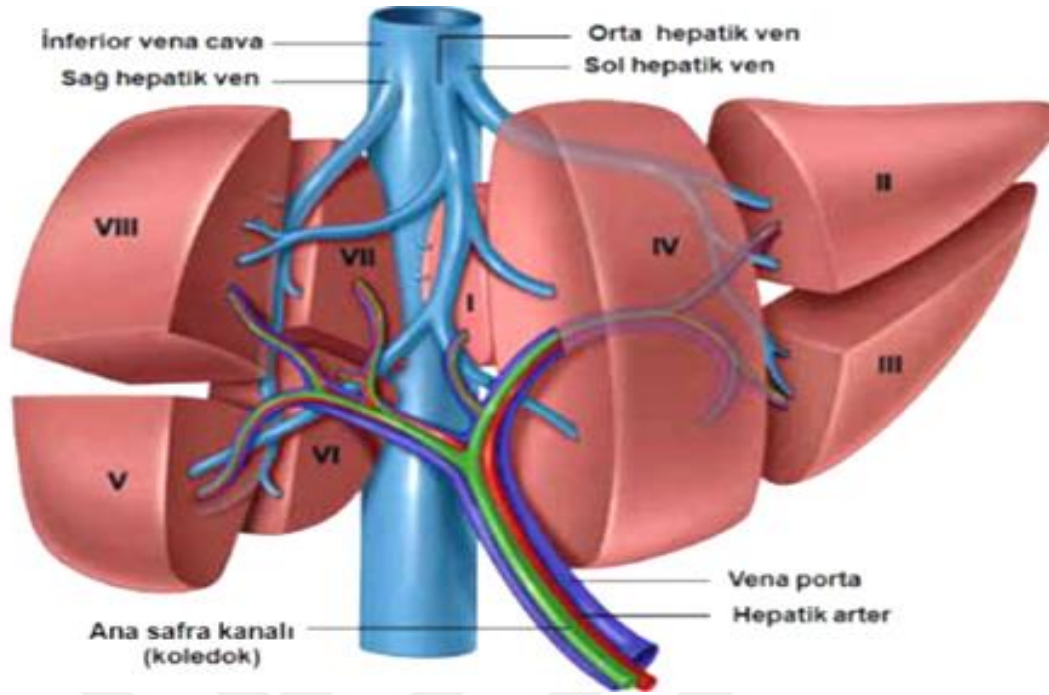
Vasküler anatomi:

Portal ven, ince barsakların, dalağın, kolonun büyük bir kısmının ve pankreasın venöz kanını karaciğere taşır. Karaciğer kan akımının %70-75'ini sağlar. Portal ven, pankreasın boynunun arkasındaki üst mezenterik venin ve dalak veninin birleşmesinden oluşur. Portal ven içine akan ek venöz dallar, koroner (sol gastrik) ven, sistik ven ve sağ gastrik ve pankreatikoduodenal damarların kollarını içerir. Ana portal ven, hepatoduodenal ligament içindeki en arka yapı olarak karaciğere doğru, karaciğer hilusuna yakın sol ve sağ portal venlere bölünür. Sol portal ven daha uzun bir ekstrahepatik seyre sahip olma eğilimindedir ve genellikle kaudat loba bir dal bırakır, ancak kaudat portal ven girişi değişkenlik gösterir ve aynı zamanda ana veya sağ portal

venden de ortaya çıkabilir. Sol portal venin enine kısmı umbilikal fissüre yaklaşır ve karaciğere girerken göbek kısmını oluşturmak için ani bir dönüş alır. Karaciğerde, sol portal venin umbilikal kısmı segment II, III ve IVa / IVb'ye dal vermektedir. Sağ portal ven genellikle sağ karaciğerin hepatik parankimine daha yakın veya onun içinde ortaya çıkar. V, VIII segmentlerine ve VI, VII segmentlerine sırasıyla anterior ve posterior dallara ayrılır (Şekil 2.2) (49).

Hepatik arter karaciğer kanının %25-30 unu alır. Ana hepatik arter klasik dallanmasında, çölyak kökten kaynaklanır ve arteria hepatica propria dalını alır, lateral olarak ilerler ve hepatik arter ile gastroduodenal artere dönüşür. Gastroduodenal arter, pilor ve proksimal duodenumu beslemek için ilerler ve pankreas içinde birkaç dolaylı dalı verir. Hepatoduodenal ligament ve porta hepatis'in medial yönündeki uygun hepatik arter, karaciğerdeki sol ve sağ hepatik arterlere bölündüğünde, hepatik lobları besler. Sağ ve sol hepatik arter dallarını vermesi popülasyonda %55- %60 oranında görülür. %40- %45 oranında ise hepatik arter varyasyonları görülmektedir. Varyasyonlardan en sık olarak sağ hepatik arterin süperior mezenterik arterden köken alması ve sol hepatik arterin sol gastrik arterden çıkması görülür (50).

Karaciğerin venöz drenajı, nihayetinde inferior vena kavanın içine drene olan üç hepatik veni oluşturan intrahepatik venlerden geçer. Sol ve orta hepatik venler doğrudan inferior vena kavaya (IVC) akabilir ancak daha sık olarak IVC'a boşaltılmadan önce kısa bir ortak trunkus oluştururlar. Sağ hepatik ven tipik olarak daha büyüktür, kısa bir ekstrahepatik seyir izler ve doğrudan IVC'a akar. Ek drenaj doğrudan kısa retrohepatik damarlar yoluyla IVC'ye ve bazen de sağ alt aksesuar hepatik ven yoluyla gerçekleşir (49).



Şekil 2.2. Karaciğer segment anatomisi

2.12. Lenfatik Drenaj

Hepatik lenflerin % 80'inin ya da daha fazlasının portal lenfatik damarlara aktığı, geri kalanı ise sublobüler ve kapsüler lenfatik damarlardan geçtiği düşünülmektedir. Karaciğerin lenfatik drenajı esas olarak çölyak ve hepatik lenf bezlerinedir.

Karaciğer lenfleri öncelikle hepatik sinüzoidlerden gelir. Hepatik lenf sıvısı, hepatositlerin oluşturduğu Remak plağı ile sinüzoidlerin arasında kalan ve potansiyel bir boşluk olan Disse aralığına, sonrasında portal traktusta yer alan lenfatiklere drene olur (51).

2.13. Nöronal innervasyonu

Karaciğerin parasempatik ve sempatik nöral innervasyonu vardır. Sinir lifleri çölyak plexus, alt torasik gangliyon, sağ frenik sinir ve vagustan elde edilir. Vagus sinirleri, torakstan batin içine doğru ilerlerken anterior (sol) ve posterior (sağ) dallara ayrılır. Anterior vagus, sefalik ve hepatik bir bölünmeye ayrılır; bunun ardından gastrohepatik ligament yoluyla karaciğeri innerve eder ve parasempatik innervasyondan sorumludur. Sempatik innervasyondan baskın olarak çölyak plexusun yanı sıra torasik splanchnik sinirler sorumludur (49).

2.14. Karaciğer histolojisi

Karaciğerin yapısal ve fonksiyonel ünitesi karaciğer lobülü ve karaciğer asinüsüdür. Klasik karaciğer lobülü, merkezinde santral ven bulunan altı portal trakttan, herbir köşesinde portal ven, hepatik arter ve safra kanalından (hepatik üçlü) oluşur. Her lobül bir ya da iki sıra halinde dizilmiş hepatositlerden oluşur. Asinüs ise portal traktı merkez alır, kenarlarda santral ven bulunur. Asinüs santralden periferine doğru periportal alan- zon 1, orta alan- zon 2, periferik alan- zon 3 olarak üç bölüme ayrılır. Hepatosit 25 mikrometre çapında çoğunlukla ortada tek nükleuslu poligonal epitelial hücredir. Hepatositler yetişkinlerde her bir yanında sinüzoid olan tek hücre kalınlığında kordonlar halinde, 5-6 yaşına kadar olan çocuklarda ise iki hücreden oluşmuş tabakalar şeklinde dizilenmiştir. Kordonlar arasında sinüzoid denilen damarlar bulunmaktadır. Böylece her hepatosit iki yüzeyden portal kana maruz kalır. Her iki hepatositin birbirine baktığı yüzde hücreler arası mesafenin diğer kısmından ve kan içeren kısımdan sıkı bileşkeler ile ayrılan safra kanalikülleri bulunmaktadır. Sinüzoidal hücreler ile hepatositler arasında Disse aralığı denilen gerçek yarıklar bulunmaktadır. Kupfer hücreleri sinüzoidlerin luminal yüzeye doğru kabarıklık oluşturan mononükleer fagositer sistemin hücreleridir. Hepatik stellat hücreler (daha önceleri ito hücreleri, yağ depolayan hücreler olarak da isimlendirilmişlerdir) Disse aralığında yerleşmiş perisinüzoidal perisitlerdir. Sitoplazmik lipid damlacıklarında A vitamini depolarlar, uygun koşullarda myofibroblast benzeri hücrelere dönüşürler. Lobülün periferindeki portal traktlar bağ dokusu, hepatik arter, portal ven, safra duktusu dallarını ve lenfatikleri içerir. Ortalama olarak her portal traktta iki interlobüler safra duktusu, iki hepatik arter ve bir portal ven bulunmaktadır (6,12).

2.15. Primer Malign Karaciğer Tümörleri

Karaciğerin en sık görülen primer malign tümörü Hepatosellüler Karsinomdur. Dünyadaki en yaygın beşinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü sebebidir (52,53).

Hepatosellüler karsinom gelişmesinde risk faktörleri olarak kronik hepatit B ve C virus enfeksiyonları, alkol, siroz, aflatoksin maruziyeti, diyabetes mellitus ve hemokromatozis sayılabilir (12).

Makroskobik olarak soliter, multinodüler, diffüz ve masif olarak adlandırılan; tek bir kitle olarak, multipl nodüller olarak, sirozu taklit eden diffüz karaciğer tutulumu

şeklinde ya da karaciğerin çoğunu kaplayan büyük bir kitle olarak ortaya çıkabilir. Tümör boyutu olgudan olguya büyük değişkenlik gösterir.

Mikroskopik olarak hepatoselüler karsinomun büyüme paterni trabeküler, solid ya da tubuler şekilde olabilir. Sinüzoidal damarlardan oluşan bir ağ tümör hücrelerini sarar, bu tanısal bir özelliktir. Ayrıca önemli tanısal özellik olarak; retikülin boyası ile daha iyi değerlendirilebilen trabekül kalınlığıdır; trabeküller ne kadar kalınsa tümör o kadar olasıdır. İyi differansiye hepatoselüler karsinomlar bol pembe sitoplazma ve dağılmış kromatin ve belirgin nükleollü yuvarlak çekirdekler içerir. Daha az differansiye tümörlerde pleomorizm belirgin, daha az ve daha bazofilik sitoplazmaya sahip hücreler ve atipik mitozlar ile tümör dev hücreleri görülür. Tümör hücreleri genellikle sitoplazmik invajinasyonların neden olduğu intranükleer psödoinklüzyonlar içerir. Sitoplazmada alkolik karaciğer hastalığına benzer Mallory hyalini, bakır, soluk cisimler veya önemli tanısal özellik olan safra pigmenti içerebilirler.

İmmünohistokimyasal olarak Hepatoselüler Karsinom, AFP, pankeratin, EMA, fibrinojen, IgG, albümin, villin, C reaktif protein, HepPar-1 ve Glipikan-3 ve Arjinaz-1 ile pozitifdir (12,54).

2.16. Metastatik karaciğer tümörleri

Karaciğer, lenf nodlarından sonra vücutta en sık metastaz alan organdır. Karaciğer vücudun tüm primer malign neoplazilerinden metastaz alabilir. Safra kesesinin, ekstrahepatik safra duktuslarının, pankreasın ve midenin primer malign tümörleri doğrudan yayılımla karaciğeri tutarlar. En sık gastrointestinal tümörler özellikle de kolon kanseri metastazları görülür. Kolorektal kanserli hastalarda, hayat boyu, yaklaşık %60 oranında karaciğer metastazı gelişir ve bu hastaların %20'sinde ölüm nedeni metastatik karaciğer hastalığıdır. Karaciğere sık metastaz yapan diğer tümörler meme, akciğer, pankreas, mide karsinomları, malign melanom, sarkomlardır. Kadınlarda en sık görülen kanser olan meme kanserinde karaciğer en sık uzak metastaz alanı olmamasına karşın, metastatik meme kanserli kadınların neredeyse yarısında karaciğer metastazı mevcuttur (55,56).

2.17. Meme Kanseri Karaciğer Metastazı

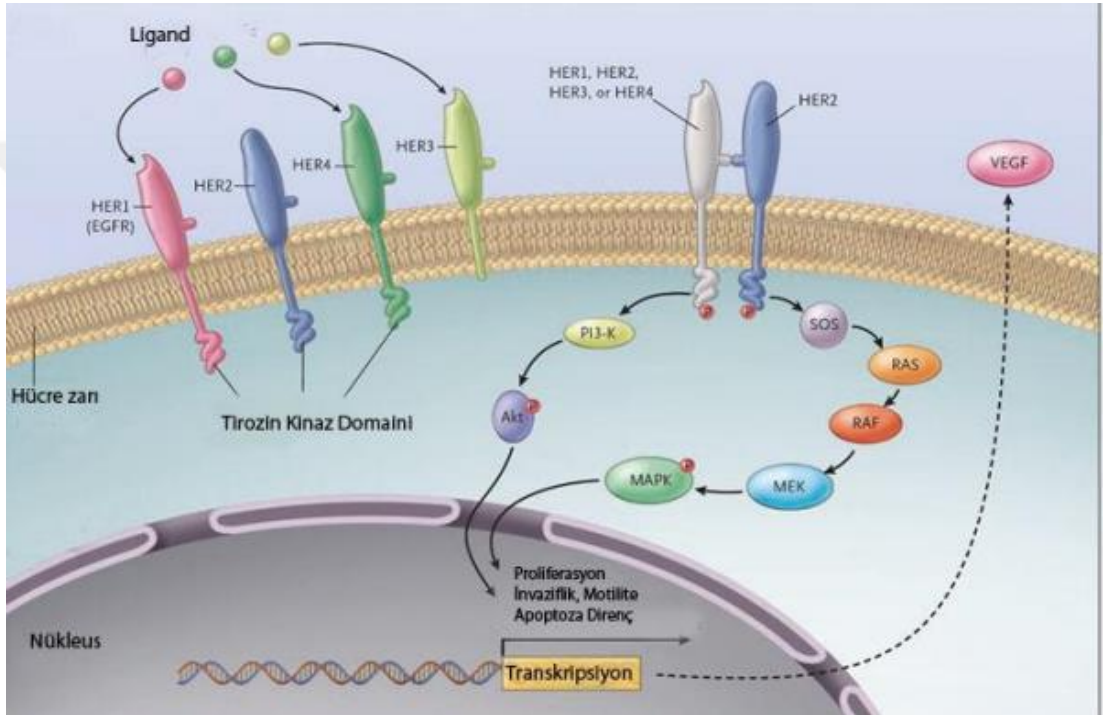
Meme kanseri esas olarak kemik iskeletine, akciğerlere, karaciğere ve dolaşım yoluyla beyine metastaz yapar; Karaciğer, solid kanserler için yaygın metastatik bir

bölgedir ve meme kanseri için üçüncü en yaygın yeri temsil eder. Metastaz olmayan meme karsinomlarında sağkalım yüksek iken metastaz varlığında sağkalımda belirgin düşüş görülür. Meme kanserinin farklı moleküler alt tipleri arasında HER2 ile zenginleştirilmiş ve bazal benzeri alt tipler tipik olarak beyine daha yüksek metastaz oranlarına sahiptir. Bazal benzeri metastatik meme tümörleri sıklıkla EGFR eksprese eder. Sonuç olarak, HER2 ve EGFR hedefli tedaviler klinikte kullanılmaktadır ve / veya beyin metastazı olan meme kanseri hastalarının tedavisi için klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Metastaz, epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT), bazal membrandan ayrılma, lokal invazyon, dolaşım sistemi içine intravazasyon, dolaşım sisteminin dış organ içine ekstrasvazasyonu, mezenkimal-epitelyal geçiş ve son olarak uzak organda kolonizasyon içeren kompleks çok aşamalı bir süreçtir (57).

2.18. Her (Erb-B) Ailesi Reseptörleri Ve İntraselüler Etkileri

Normal ve kanserli hücrelerde sellüler reseptörler sinyallerin hücre dışından hücre içine iletiminden sorumludur. Bu sinyallerin büyüme, proliferasyon, migrasyon, sağkalım gibi birçok etkileri vardır. Reseptör aktivasyonu ve sellüler sinyaller normal hücrelerde sıkıca regüle edilir. HER sinyal yolu zamansız aktive edildiği zaman kanser hücrelerin büyüme ve yayılmasıyla sonuçlanmaktadır. Birbirleriyle birkaç şekilde etkileşen HER ailesi sellüler reseptörleri yapısal olarak 4 sınıfa ayrılmaktadır; HER1 (EGFR) (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (Erb-B3), HER4 (Erb-B4). ErbB ailesinin üyeleri meme kanseri gelişimi ve progresyonunda kritik öneme sahiptir. EGF (Epidermal büyüme faktörü) ailesi reseptörleri, homodimerizasyona veya heterodimerizasyona ve ligand bağlanmasından sonra trans-otofosforilasyona uğrayan, hücre dışında ligand bağlanma parçası ve hücre içi tirozin kinaz parçası olan transmembran glikoproteinleridir (Şekil 2.3). Her biri EGF'ye homolog olan bir 6-kDa domeini içeren çeşitli polipeptit hormonların bağlanmasıyla doğrudan düzenlenir. Ligandlar, amphiregulin, betacellulin, EGF, epiregulin, heparin bağlayıcı EGF-benzeri büyüme faktörü, çeşitli nörogin formları (neuregulin-1, -2, -3 ve -4) ve transforme edici büyüme faktörü alfa'dan (TGF α) oluşur (58).

EGFR epidermal growth faktör olarak bilinir ve deri ile skuamöz epitelin korunmasında görev alır. Ailenin diğer üyeleri ise kardiyovasküler ve sinir sistemlerinin gelişimi ve gelişimi için önemlidir, aynı zamanda meme gelişiminde tamamlayıcı rol oynarlar. HER ailesi reseptörlerinin ve ligandlarının çoğu, gelişim, olgunlaşma ve involüsyonu sırasında bir süre meme bezi içinde eksprese edilir. HER reseptörlerinin başlıca katkısı puberte, gebelik ve laktasyon sürecindedir. Pubertede ve matur memede EGFR, ERBB2, gebelikte ve laktasyonda ise ERBB3 ve ERBB4 ağırlıklı görev alır (59).



Şekil 2.3. EGFR reseptör ailesi

2.19. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)

EGF ve onun reseptörü EGFR yaklaşık 40 yıl önce keşfedilmiştir. EGFR homodimerizasyona veya heterodimerizasyona ve ligand bağlanmasından sonra trans-otofosforilasyona uğrayan, hücre dışında ligand bağlanma parçası ve hücre içi tirozin kinaz parçası olan 170 kd'luk transmembran glikoproteinidir. EGFR'nin en yaygın ligandları arasında EGF, heparin bağlayıcı EGF-benzeri büyüme faktörü ve TGF α bulunur. Fosforile ve aktive edildikten sonra EGFR hücrede hayatta kalma, hücre büyümesi ve tümör ilerlemesine yol açan bir dizi aşağı akış sinyal molekülü başlatır. Sinyal iletim transdüksiyonu, EGFR ile adaptör proteinlerinin SH2 (Src Homoloji 2) alanlarından bağlanması ile başlar ve Ras, fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI-3K), fosfolipaz

C- γ (PLC- γ) dahil olmak üzere müteakip sinyalleme moleküllerinin aktivasyonunu ve Janus aktive kinaz aktivasyonunu sağlar (60).

Geleneksel Ras aracılı yolda; EGFR tarafından adaptör protein GRB2 aktive edilir ve guanin değişim faktörü Sos ve küçük GTP bağlayıcı protein Ras'ın aktivasyonuna yol açarak aktive edilebilir. Bu, protein aktivitesinde ve çekirdekte gen ekspresyonunda değişikliklere izin veren RAF, MEK ve ERK'yi aktive eden bir kinaz kaskadı oluşturur (61–63).

PI-3K yolağı, fosfatidite bağımlı kinaz ile serin / treonin protein kinaz B'nin aktivasyonu ile sonuçlanan PI-3K'nın fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfata (PIP3), fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfata (PIP₂) ardışık fosforilasyonunu içerir (64).

PLC-y yolağı; fosforile edilmiş EGFR PLC- γ ' a bağlanır, PIP₂'nin hidrolitik bölünmesi ile sonuçlanan inozitol 1,4,5-trifosfat (IP3) ve 1,2-diasilgliserol (DAG) elde edilmesini içerir. Bu ikinci haberciler, Ca bağımlı enzimleri aktive etmek için hücre içi kalsiyum salınımı, lipidler ve proteinler arasındaki etkileşimler, fosfoşekerler ve proteinler arasındaki etkileşimler ve protein kinaz C (PKC) aktivasyonu için önemlidir (61,65,66).

Aktive EGFR, STAT3 (Sinyal transduseri ve transkripsiyon aktivatörü 3) transkripsiyon faktörü ve onkoproteinini fosforile eder ve dimerizasyonuna, çekirdekte translokasyona ve gen ekspresyonunun düzenlenmesine yol açar. STAT3 yedi adet STAT üyesinden oluşan büyük STAT ailesine aittir. İnaktif STAT' lar sitoplazmada bulunur ve EGFR veya bir tirozin kalıntısında JAK2 tarafından fosforilasyonuyla aktive olurlar. Bu, daha sonra çekirdeğe girebilen, hedef gen promoterlerinde spesifik elementlere bağlanan ve apoptoz, hücre büyümesi, tümör progresyonu ve farklılaşması için önemli olan genlerin ekspresyonunu düzenleyen iki STAT proteininin homo- ve hetero-dimerizasyonuna yol açar (67,68).

EGF ve reseptörlerinin aşırı ekspresyonu birçok meme kanserinde gösterilmiştir ve daha yüksek metastaz insidansı ile ilişkili bulunmuştur.

ErbB reseptörleri hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve göçünü etkiler. Kanser hücresi migrasyonu ve invazyonu, tümörün etraftaki dokulara yayılmasına ve metastaz üreten dolaşımına izin verir, bu da kötü prognozun belirgin bir göstergesidir (69). Kanserde Epitelyal mezekimal geçiş (EMT), invazivite, metastaz yapma yeteneği,

tedaviye direnç ve muhtemelen kök benzeri kanser hücrelerinin oluşumu gibi özellikleri sağlayarak tümör progresyonunu indükler. Yapılan çalışmalar EGFR sinyalleşmesinin EMT' nin başlangıç basamaklarına aracılık ettiğini ve EGFR inhibisyonunun bazı hücrel bağlamlarda EMT'yi kısıtlayabileceğini düşündürmektedir (70,71).

İntegrinler, fokal adhezyon kinaz ve Rho GTPazlar (Rho, Rac, Cdc42) mezenkimal tipte migrasyonda önemli düzenleyicilerdir ve EGFR sinyalleşmesinden etkilenebilirler. Gerçekten de, ErbB sinyalleşmesi, örneğin FAK veya Rho GTPazların modülasyonu yoluyla hücre yapışmasını ve göçünü indükler (72).

İnsan karsinom hücre dizilerindeki EGFR aktivasyonu, aynı zamanda, tümör invazyonuna karşı ECM bariyerlerinin parçalanmasını kolaylaştırarak in-vitro hücre invazyonunu arttıran matriks metalloproteinaz-9 aktivitesini de arttırmaktadır (73).

Tümörlerde EGFR saptanması immünohistokimyasal olarak, Western blot, ELİSA (enzime bağlı immünosorbent tayini), Floresan aktivasyonlu hücre sınıflama, ligand bağlama yöntemleri kullanılarak protein tayini ile veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), Southern blot, Floresan in situ hibridizasyon yöntemleri ile gen amplifikasyon tayini yapılarak tespit edilebilir.

2.20. HER2 (Cerb B2)

HER2, 17q12'de yerleşimli HER2 / neu geni tarafından kodlanan bir 185 kDa transmembran proteindir. HER2, HER3 ve HER4'e kıyasla EGFR ile daha yakından ilişkilidir (74). Bugüne kadar HER2'ye bağlanan bilinen bir ligand tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, HER2, ligand ile aktive edilmiş EGFR veya HER3 ile etkileşimler sonucunda aktive edilebilen fonksiyonel bir tirozin kinaz alanına sahiptir. (89) Aktive edilmiş HER2 (hetero- ve homo-dimer), EGFR'ye benzer şekilde fosforilasyon olaylarını başlatır ve hepsi meme kanseri progresyonunda rol oynayan çeşitli sinyal yollarının aktivasyonuna yol açar. Bu yollar ile apoptozu tetikleyen proteinlerin inaktivasyonu ve tümör hücrelerinin proliferasyonuna izin veren genlerin aktivasyonu ortaya çıkar (75,76).

HER2' nin aşırı ekspresyonu, invaziv meme kanserlerinin% 15-35'inde bulunur ve sinyalleme, sağkalımı azaltmaya ve metastaz gelişme olasılığını artırır (77,78). HER-2 durumunu değerlendirmek için, immünohistokimya ve floresan in situ hibridizasyon

yöntemleri ve daha yeni olarak, kantitatif real-time reverz transkripsiyon-PCR (Q-RT-PCR) kullanımıyla, HER-2 mRNA seviyeleri ölçümü kullanılabilir

2.21. DNA'nın Yapısı

DNA kalıtsal bilginin taşıyıcısı, zincir şeklinde bir moleküldür. DNA nükleotid olarak adlandırılan moleküllerden oluşur. Bir nükleotidin üç bileşeni vardır; azot baz, şeker grubu ve fosfat grubu. Azot baz, pürin ya da pirimidin yapısında olup nükleotidlere farklılık kazandıran kısımdır. DNA'nın yapısına giren pürinler adenin (A) ve guanin (G), pirimidinler de sitozin (S) ve timindir (T). Şeker grubu ise halka formunda 5 karbon atomlu, pentozdur. Fosfat grubu da bu pentozun 5''inci karbon atomuna bağlıdır. DNA'nın moleküler yapısı 1953 yılında Amerikalı James Watson ve İngiliz Francis Crick tarafından tanımlanmıştır. Watson-Crick Modeli olarak adlandırılan bu modelin üç ana bileşeni vardır (42); 1- Çift sarmal yapı (double heliks): DNA iki ayrı ipliğin heliks şeklinde kıvrılmış olduğu çift sarmal bir yapı halinde bulunur. 2- Antiparelellik: Çift sarmalları oluşturan ipliklerin serbest 3''OH ve 5'' fosfat grupları dikkate alındığında birbirlerine göre ters yönde devam ederler. 3- Komplementerlik: Çift sarmal DNA'nın iç kısmını karşılıklı baz çiftlerini oluşturur. Eşleşme sadece adenin ile timin ya da guanin ile sitozin arasında görülür.

Replikasyon, Transkripsiyon ve Translasyon:

Replikasyon bir hücrenin bölünmesi sırasında DNA' bir kopyasının oluşturulmasıdır. Replikasyon aşamasında, çift sarmaldaki ana iplikler kalıp görevi görür. Sentezi yürüten DNA polimeraz komplementerlik ilkesine bağlı olarak yavru ipliği oluşturur.

Transkripsiyon, çift sarmal DNA'nın kalıp alınarak RNA polimeraz enzimi ile RNA sentezlenmesidir. Burada da komplementerlik ilkesine bağlı olarak işlem gerçekleşir. Translasyon ise 37 transkripsiyonla RNA'ya kopyalanan genetik bilgi ile bir protein veya polipeptit zinciri sentezlenmesidir. Protein sentezinin üç komponenti mRNA, tRNA ve ribozomlardır.

'İnsan genomu Projesi' nden elde edilen yeni verilere göre 30-35 bin civarında gen varlığı bilinmektedir. İnsan genomunun yalnızca %2' si protein kodlamaktadır. Genomun %25' i tekrarlanan DNA dizileridir. Bunlar iki gruba ayrılırlar: 1. Yüksek düzeyde tekrarlanan diziler: Satellit DNA olarak da bilinen kopya sayıları bireyden

bireye göre farklılık gösteren 10-60 ve 2-5 baz çifti uzunluğundaki bloklardan meydana gelen dizilerdir. 2. Orta düzeyde tekrarlanan DNA dizileri: Bunlar tek kopyalı diziler arasına dağılmış ve genomun %15'ini oluşturan dizilerdir. Bazı genlerin her hücre için yaşamsal önemi olan temel görevleri vardır. Bunlar "Housekeeping" genler olarak adlandırılır. Bir hücrede eksprese olan genlerin yaklaşık %90' ı bu gruptadır. Belirli dokulara özgü işlevleri yürüten genlere ise dokuya özel genler denir (79).

2.22. Mutasyonlar

Mutasyon DNA' nın baz diziliminde meydana gelen değişikliklerdir. Bu değişiklik sadece bir bazın değişikliğe uğraması olabileceği gibi kromozom tamamında da olabilir. Mutasyonlar; gen düzeyinde mutasyonlar, yapısal kromozom anomalileri ve sayısal genomik mutasyonlar olmak üzere üç gruba ayrılır;

1-Gen Düzeyinde Mutasyonları: Bir genin yapısında meydana gelen mutasyonlardır. A: Baz değişim mutasyonları: En sık görülen mutasyonlardır, nokta mutasyonları olarak da bilinirler. Nükleotid değişiklikleri hem protein kodlayan bölgede ve hem de kodlamayan bölgelerde olabilir (intron, ekzon bölgeleri). Bu nedenle nükleotid değişimleri ile olan mutasyonların üç sonucu olabilir: a: Yanlış anlamalı (missense) mutasyonlar: Aminoasit değişimine yol açar dolayısıyla hastalık ve bulgulara neden olur. Örneğin orak hücreli anemide, Beta globin zincirinin 6. aminoasidi olan glutamini kodlayan GAG kodonunda adenin yerini timidin almıştır. (GAG-GTG). Oluşan yeni kodon (GTG) glutamini değil valini kodlamaktadır. b: Anlamsız (nonsense) mutasyonlar: Erken durdurucu kodon oluşmasına yol açan mutasyonlardır. Proteinin normalden kısa sentezlenmesine neden olur buna bağlı hastalıklar meydana gelir. c: Sessiz (silent) mutasyonlar: Bir aminoaside karşılık gelen birden fazla kodon bulunmaktadır. Bu nedenle bir baz değişikliği oluşsa da yeni kodon aynı aminoasidi kodlamaya devam edebilir. Örneğin hem CGU-CGC mutasyonu aynı proteini kodlar (45). B- Delesyonlar, İnsersiyonlar: Delesyonlar 5 nükleotidden daha az baz kayıplarıdır, üretilen aminoasit yapısında farklılıklara neden olabilirler. İnsersiyonlar ise aminoasit yapısında büyük değişikliklere yol açarlar, 20 ya da daha az sayıda nükleotidin araya girmesi ile olan mutasyonlardır, daha nadir görülürler. C- Trinükleotid tekrar dizilerinin uzaması: İnsan genomunda normalde de bulunan ve tekrar sayısı kişiden kişiye değişebilen üçlü tekrar dizileri (CAGCAGCAG.....CAG ya da CGGCGGCGG.....CGG gibi) vardır.. Bu diziler bir sonraki kuşağa

aktarılrken 39 kayma ve hatalı eşleşme nedeniyle sayıları artarsa hastalık ortaya çıkabilir.

2- Yapısal kromozom anomalileri: Kromozomlar arası karşılıklı parça değişimleri (translokasyon) ve büyük parça kayıplarıdır (kromozomal delesyonlar) .

3-Sayısal genomik mutasyonlar: Kromozomda sayısal değişim yapan mutasyonlardır (anöploidi, diploidi gibi). Down Sendromu (Trizomi 21), Turner Sendromu (80).

2.23. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

PCR ya da polimeraz zincir reaksiyonu moleküler biyolojide uygulanan belirli DNA bölgesinden çok sayıda kopya elde edilen bir tekniktir. PCR üç temel aşamaya ayrılır; hedef DNA' nın iki zincirinin yüksek ısı ile birbirinden ayrılmasını (denatürasyon); sentetik oligonükleotidlerin hedef DNA' ya bağlanması (hibridizasyon); DNA polimeraz ile zincirin uzaması (polimerizasyon). Bu basamaklar 25-40 döngüde tekrarlanır ve farklı ısılar gerektirir. PCR tekniğinin avantajı çok az miktarda DNA ile çalışmayı mümkün kılmasıdır. PCR teknolojisini uygulayıp amplifikasyon yapmak için;

- 1- DNA örneği (FFPE doku, kan vs izole edilmiş), genelde genomik DNA,
- 2- Çoğaltılacak olan bölgeyi sağdan ve soldan çevreleyen bir çift sentetik primer,
- 3- dNTP'ler (A, T,C,G)
- 4- Isıya dayanıklı DNA-Polimeraz enzimi,
- 5- Uygun pH ve iyon koşullarını (Mg+2) sağlayan tampon karışımı gereklidir (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilimdalı laboratuvarında 2011- 2018 yılları arasına ait, morfolojik ve immünohistokimyasal bulgularla, invaziv meme karsinomu karaciğer metastazı tanısı almış vakalar dahil edilmiştir. Retrospektif taramada meme karsinomu karaciğer metastazı olan 41 vaka tespit edilmiştir. Bu vakaların 26 tanesinin primer meme karsinomu raporlarına ulaşılmıştır. Meme karsinomu karaciğer metastazı olgularının ER, PR ve HER2 immünohistokimya boyama sonuçları arşivdeki lamalar incelenerek değerlendirilmiştir. EGFR gen mutasyonu Real Time PCR yöntemi ile tespit edilmiştir. Meme karsinomu karaciğer metastazı olgularının ER, PR ve HER2 immünohistokimya boyama sonuçları ulaşılabilen primer meme tümörü raporlarındaki sonuçlar ile karşılaştırılmıştır.

3.1. ER, PR ve HER2' nin immunohistokimyasal değerlendirilmesi

ER ve PR değerlendirilmesinde %1 nükleer pozitif boyanma eşik değer kabul edilmiştir. HER2 derecelendirilmesinde skor 0-1 negatif, skor 2 şüpheli pozitif, skor 3 pozitif olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. HER2 ekspresyonunun immuhistokimyasal derecelendirilmesi (82)

Boyanma Paterni	Skor	HER2 Protein Ekspresyonu Değerlendirilmesi
Boyanma yok ya da tümör hücrelerinin %10'u veya daha azında zayıf/ belirsiz inkomplet membran boyanması	0	Negatif
Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında belirsiz, membranlarının sadece bir kısmında boyanma	1	Negatif
Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında membranın tamamında zayıf- orta veya inkomplet boyanma	2	Şüpheli pozitif
Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında membranın tamamında güçlü boyanma	3	Pozitif

3.2. EGFR PCR

Parafine gömülü bloklardan kesitler alınıp, tümör alanları tespit edildi. Bu alanlar işaretlendi.

Parafine Gömülü Dokuların Deparafinizasyonu:

- Bir adet 500 mikrometre doku 1.5 ml steril eppendorfa eklendi
- Eppendorfa 500 mikrolitre ksilen eklendi. 10 sn vortekslenerek 5 dakika 15-30 derecede bekletildi.
- Eppendorfa 500 mikrolitre absolut etanol eklendi. 10 sn vortekslenerek 5 dakika 15-30 derecede bekletildi.
- 16.000 g' de 3 dakika santfirüj edildi.
- Pellete 1000 mikrolitre absolut etanol eklendi 10 sn vortekslendi
- 16.000 'de 3 dakika santifirüj edildi. Bu aşamada pipet kullanılarak sıvının tamamı uzaklaştırıldı.
- Eppendorfların kapakları açıktırarak 20 dk da 56 derecede bekltilip tamamen kurumasi sağlandı.
- Pellete 180 mikrolitre DNA TLB (Tissue Lysis Buffer) eklendi.
- 70 mikrometre oda sıcaklığına getirilmiş PK (proteinaz kinaz) eklendi.
- Pellet/ DNA TLB- PK karışımı 30 saniye vortekslendi. EGFR için negatif kontrol tüpü hazırlandı.

Genomik DNA izolasyonu

- Negatif kontrol ve hastalar 56 derecede 1 saat bekletildi. Ardından 10 sn ye vortekslendi. Daha sonra işlem 90 derecede tekrarlandı.
- Tüple ısıtıcıdan alınıp oda sıcaklığına gelmeleri beklendi.
- 200 mikrolitre DNA PBB (DNA Binding Buffer) eklendi ve pipetle 3 kez al bırak yapılarak karıştırıldı.
- Oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. 100 mikrolitre izopropanol eklendi ve lizat pipetle üç kez al bırak yapılarak karıştırıldı.

- Tüm lizat collection tube içerisindeki filtreli tüpe aktarıldı. 8,000 x g'de 1 dakika santrifüjlendi.
- 500 mikrolitre Wash Buffer I collection tube içerisindeki filtreli tüpe aktarıldı. 8000x g'de 1 dakika santrifüjlendi
- 500 mikrolitre Wash Buffer II collection tube içerisindeki filtreli tüpe aktarılır. 8.000x g'de 1 dakika santrifüjlendi.
- Filtreli tüp yeni collection tube içerisine yerleştirilir. Membranı kurutmak için 16.000x g' de 1 dakika santrifüjlendi.
- Filtreli tüp önceden kodlanmış olan eppendorfa yerleştirilir. 100 mikrolitre DNA EB (DNA Elution Buffer) membrana değmeden filtreli tüpün tam ortasına eklendi.
- Oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edilir. DNA' yı eppendorf tüp içerisinde elde etmek için 8.000x g' de 1 dakika santrifüjlendi.

DNA Kantitasyon Ve Konsantrasyon Hesaplanması (NanoDrop):

- Nanodrop UV- Vis Spectrophotometer (ND- 1000 or ND- 2000) ile DNA miktarı hesaplandı.
- Nanodrop Elution Buffer (DNA EB) ile cihaza bank işlemi yaptırıldı.
- Her vaka için 3 tutarlı veri ölçümü alındı. Ölçümler 1 mikrolitre DNA ile yapıldı
- Teste spesifik PCR amplifikasyon ve deteksiyon prosedürlerine geçildi.(Tablo 3.2)

Tablo 3.2. DNA Konsantrasyonu Hesaplanması

DNA Konsantrasyonu (ng/μL)	Hesaplama
2 ise	a) Dilüsyon yapılmadan DNA direk kullanılabilir
2 – 36 ise	a) $90 \times 2 / \text{DNA Konsantrasyonu} = \text{DNA stoktan alınacak miktar}$ b) $90 - \text{DNA stoktan alınacak miktar} = \text{Eklencek dilüent miktarı (SD)}$
> 36 ise	a) $5 \times \text{DNA konsantrasyonu} / 2 = \text{Dilüe edilmiş hastanın son hacmi}$ b) Sabit 5 μL DNA stoktan alınır c) $\text{Eklencek dilüent miktarı (SD)} = \text{Dilüe edilmiş hastanın son hacmi} - 5 \mu\text{L DNA Stok}$

PCR Uygulanması:

NanoDrop'tan elde edilen 3 doğru ölçümün ortalaması alınıp ve her bir örnek için hesaplama yapıldı. Buna göre DNA Specimen Diluent (DNA SD) ile son konsantrasyon 2 ng/μL olacak şekilde steril eppendorflara dilüsyonlar hazırlandı. Her bir hasta için toplamda 3 reaksiyon için 75 μL hacim kullanıldı.

- DNA dilüsyonlarının içine konulacağı ve mastermixin hazırlanacağı yeterli sayıda (hasta sayısı + 3 adet MMX + 1 adet NC için) steril Eppendorf tüpleri hazırlandı
- Formülde hesaplanan miktarlara göre her tüpe önce DNA Specimen Dilüent (DNA SD) eklendi.
- DNA Specimen Dilüent (DNA SD) içeren eppendorfa formülde hesaplanan miktarlara göre DNA stoktan ekleme yapıldı. Ekleme öncesi DNA içeren her Eppendorf 10 sn vortexlendi.
- Mastermix hazırlandı. Her reagent eklenmeden önce 5 sn vortekslendi
- 25'er μL EGFR MUT CTL, NEG CTL ve 25 μL dilüe edilmiş hasta DNA'sı karışım sonrası kuyucukta baloncuk oluşmamasına dikkat edilerek her hasta için üçer kuyucuğa eklendi.
- Daha sonra plate Cobas z 480 cihazına yerleştirildi ve usulüne uygun olarak çalıştırıldı. Çalışma bittikten sonra sonuçlar cihaz ekranında görüldü (Resim 4)

Çalışmada Cobas® DNA Sample Preparation ve Cobas® EGFR Mutation Test v2 olmak üzere iki kit kullanıldı. PCR cihazı ile bakılan mutasyonlar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 3.3).



Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan PCR cihazı

Tablo 3.3. PCR cihazı ile tespit edilen EGFR mutasyonları

Exon	EGFR Mutation Group	EGFR Nucleic Acid Sequence	COSMIC ID ⁶
Exon 18	G719X	2156G>C	6239
		2155G>A	6252
		2155G>T	6253
Exon 19	Ex19Del	2240_2251del12	6210
		2239_2247del9	6218
		2238_2255del18	6220
		2235_2249del15	6223
		2236_2250del15	6225
		2239_2253del15	6254
		2239_2256del18	6255
		2237_2254del18	12367
		2240_2254del15	12369
		2240_2257del18	12370
		2239_2248TTAAGAGAAG>C	12382
		2239_2251>C	12383
		2237_2255>T	12384
		2235_2255>AAT	12385
		2237_2252>T	12386
		2239_2258>CA	12387
		2239_2256>CAA	12403
		2237_2253>TTGCT	12416
		2238_2252>GCA	12419
		2238_2248>GC	12422
		2237_2251del15	12678
		2236_2253del18	12728
		2235_2248>AATTC	13550
		2235_2252>AAT	13551
		2235_2251>AATTC	13552
		2253_2276del24	13556
		2237_2257>TCT	18427
		2238_2252del15	23571
		2233_2247del15	26038
Exon 20	S768I	2303G>T	6241
	T790M	2369C>T	6240
	Ex20Ins	2307_2308ins9GCCAGCGTG	12376
		2319_2320insCAC	12377
		2310_2311insGGT	12378
		2311_2312ins9GCGTGGACA	13428
		2309_2310AC>CCAGCGTGGAT	13558
Exon 21	L858R	2573T>G	6224
	L861Q	2573_2574TG>GT	12429
		2582T>A	6213

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile özetlendi. Karşılaştırmalarda Fisher kesin ki-kare, süreklilik düzeltilmeli ki-kare ve Pearson kesin ki-kare testleri kullanıldı. Bağımlı gruplarda oranların karşılaştırılması için McNemar testi, sayısal verilerin karşılaştırılması için Wilcoxon testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile belirlendi. Bağımsız gruplar sayısal değişkenler açısından Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi. IBM SPSS version 22,0 kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya invaziv meme karsinomu karaciğer metastazı olan 41 hasta alınmıştır. Hastaların yaş aralığı 27-99 olup ortalama yaş 53,8'dir. Hastaların 40 tanesi (%97,5) kadın 1 tanesi (% 2,4) erkektir.

EGFR gen mutasyonu değerlendirmesi:

41 meme karsinomu karaciğer metastazı vakası PCR ile EGFR gen mutasyonu çalışılmış olup hiçbirinde mutasyon tespit edilmemiştir.

İmmunohistokimyasal boyamaların değerlendirmesi:

Karaciğer metastazlarının 34 tanesi (% 82,9) immünohistokimyasal olarak ER pozitif, 7 tanesi (%17) negatif olarak değerlendirilmiştir. ER pozitif hastaların yaş aralığı 27-75 olup ortalama yaş 53.2, ER negatif hastaların yaş aralığı 34- 99 olup ortalama yaş 56,8' dir. Vakaların 22 tanesi (%46,3) immunohistokimyasal olarak PR pozitif, 19 tanesi negatif (%53,6) olarak değerlendirilmiştir. PR pozitif hastaların yaş aralığı 40-75 olup ortalama yaş 54.3, PR negatif hastaların yaş aralığı 27-99 olup ortalama yaş 53,2'dir. İmmunohistokimyasal olarak HER2 değerlendirilmesinde 9 vaka (%21,9) skor 3, 5 vaka skor 2 (%12,1), 4 vaka skor 1(%9,7), 21 vaka (%51,2) skor 0 olarak derecelendirilmiştir.

26 vakanın primer meme tümörü patoloji raporlarına ulaşılmış olup 20 vaka invaziv duktal karsinom, 4 vaka invaziv lobüler karsinom, 1 vaka fokal mikropapiller karsinom ve 1 vaka fokal medüller morfoloji gösteren invaziv meme karsinomu olarak raporlanmıştır. 26 vakanın 17 tanesinin gradeleme derecesi raporlarında belirtilmiş olup 1 vaka grade 1, 11 vaka grade 2, 5 vaka grade 3 olarak derecelendirilmiştir.

ER sonuçlarına bakıldığında 19 vaka (%82,6) pozitif, 4 vaka (%17,4) negatiftir. Vakaların PR sonuçlarına bakıldığında 21 vaka (%95,5) pozitif, 1 vaka(%4,5) negatiftir. HER2 değerlendirilmesine bakıldığında 1 vaka sitolojik olarak tanı aldığından ER, PR ve c-erbB2 değerlendirilmesi yapılamamıştır. 16 vaka (%69,6) negatif (skor0-1), 4 vaka (%17,4) şüpheli pozitif (skor 2), 3 vaka (%13) pozitif (skor 3) olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Primer tümör ve metastazlarının ER, PR, HER2 yüzde ve oranlarının karşılaştırılması

Reseptörler	Primer meme kansinomu n: 23			Karaciğer metastazı n:23		
	Pozitif (%)	Negatif (%)	Şüpheli pozitif (%)	Pozitif (%)	Negatif (%)	Şüpheli pozitif (%)
ER (n=23)	19 (%82,6)	4 (%17,4)	-	19 (%82,6)	4 (%17,4)	-
PR (n=22)	21 (%95,5)	1 (%4,5)	-	11 (%50)	11 (%50)	-
HER2 (n=23)	3 (%13)	16 (%69,6)	4 (%17,4)	5 (%21,7)	13 (%56,5)	5 (%21,7)

31 hastanın primer meme tümörü ilk tanı alma yılına ulaşılmış olup karaciğer metastazları ile arasında geçen süre 0-18 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama olarak 4,4 yıldır.

8 hastanın ex olduğu bilgisine ulaşılmış olup karaciğer metastazı ile ölüm yılı arasındaki süre 0-4 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama 1,7 yıldır.

Yaş, tümör derecesi, tümör boyutu ve tümör tipi ile hormon reseptörleri ve HER2 ekspresyonu açısından anlamlı istatistiksel ilişki elde edilmemiştir (Tablo 4.2).

Primer meme tümörü HER2 durumu 23 vakada belirtilmiştir. 9 vakada (%39,1) c-erB2 dönüşümü mevcuttur ancak bu dönüşüm istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,197$). HER2 skorlamasında, primer meme tümörü negatif iken karaciğer metastazında pozitif olan 2 vaka (%8,7), şüpheli pozitif olan 3 vaka (%13) bulunmaktadır. Primer meme tümörü şüpheli pozitif iken karaciğer metastazında pozitif olan 1 vaka (%4,3), negatif olan 2 vaka (%8,7), primer meme tümörü pozitif iken karaciğer metastazında şüpheli pozitif olan 1 vaka (%4,3) tespit edilmiştir, primer meme tümörü pozitif iken karaciğer metastazında negatif olan vaka mevcut değildir. 14 (%60,8) vakada ise reseptör dönüşümü bulunmamaktadır (Tablo 4.3).

Primer meme tümörü ER durumu 23 vakada belirtilmiştir. 4 vakada (%17,4) ER dönüşümü mevcuttur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=1,000$). Primer tümörde ER negatif iken karaciğer metastazında pozitif olan 2 vaka (%8,7), primer tümörde ER durumu pozitif iken karaciğer metastazında negatif olan 2 vaka (%8,7) bulunmaktadır. 19 vakada (%82,6) ise ER durumu değişmemiştir (Tablo 4.5).

Primer meme tümörü PR ekspresyonu 22 vakada belirtilmiştir. 10 vakada (%45,5) PR dönüşümü mevcuttur ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002). Primer tümörde PR ekspresyonu pozitif iken karaciğer metastazında negatif olan 10 (%45,5) vaka bulunmaktadır, primer tümörde PR durumu negatifken karaciğer metastazında pozitive dönüşen vaka bulunmamaktadır. 12 vakada (%54,5) ise PR durumu değişmemiştir (Tablo 4.6).

Primer tümör bilgisine ulaşılan hastalardan sadece 1 tanesi triple negatiftir. (%3,8) Karaciğer metastaz dokularında ise 4 vaka triple negatif olarak tespit edilmiştir (%9,7) . Primer meme tümörü triple negatif olan vakanın karaciğer metastaz örneği de triple negatif olarak değerlendirilmiş olup bu vakada tümör reseptör dönüşümü bulunmamaktadır. Ancak triple negatif karaciğer metastazı örneğinin 1 tanesinde primer meme tümörü luminal A moleküler kategorisinde olup (ER pozitif, PR pozitif, HER2 pozitif) vakada her üç belirteç için tümör reseptör dönüşümü mevcuttur.

Tablo 4.2. Karaciğer metastazlarının ER, PR, HER2 durumları ile klinik parametrelerin karşılaştırılması

	Karaciğer metastazı ER durumu			Karaciğer metastazı PR durumu			Karaciğer metastazı HER2 durumu			P değeri
	P	N	P değeri	P	N	P değeri	S 0-1	S2	S3	
Yaş			1,00			1,00				0,313
<50	13 (86,7)	2 (13,3)		8 (53,3)	7 (46,7)		7 (46,7)	4 (26,7)	4 (26,7)	
>50	21 (80,8)	5 (19,2)		14 (53,8)	12 (46,2)		18 (69,2)	3 (11,5)	5 (19,3)	
Grade			0,191			0,620				0,622
G1-G2 N=12	11 (91,6)	1 (8,4)		5 (41,6)	7 (58,3)		6 (50)	3 (25)	3 (25)	
G3 N=5	3 (60)	2 (%40)		3 (60)	2 (40)		3 (60)	2 (40)	0 (0)	
Tümör boyutu			1,00			0,586				0,521
<2cm	3 (100)	0 (0)		2 (66,7)	1 (33,3)		1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	
>2cm	14 (77,8)	4 (22,2)		8 (44,4)	10 (55,6)		12 (70,6)	3 (17,6)	2 (12,8)	

Tablo 4.3. Primer tümör/ karaciğer metastazı HER2 reseptör dönüşümü

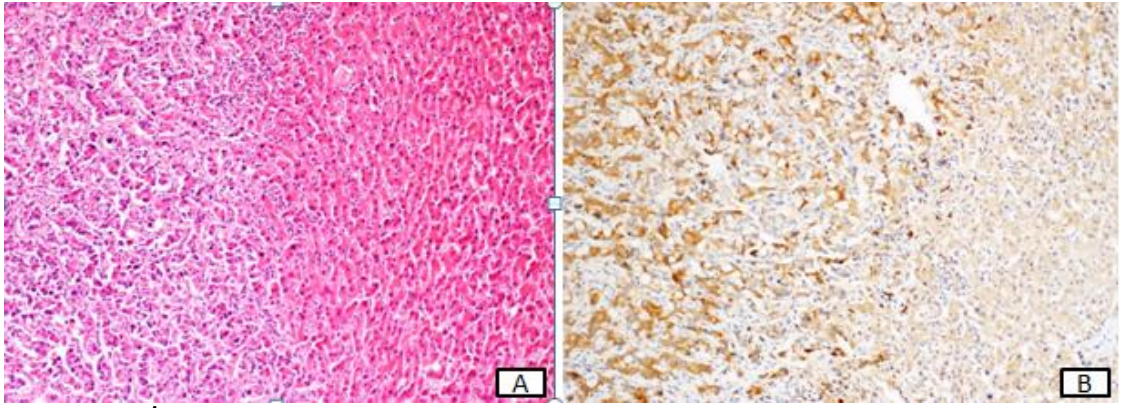
		Karaciğer metastazı HER2 n:23			
		Pozitif	Şüpheli pozitif	Negatif	
Primer tümör c-erbB2 n:23	Pozitif	2 (%8,7)	1 (%4,3)	0 (%0,0)	0,197
	Şüpheli pozitif	1 (%4,3)	1 (%4,3)	2 (%8,7)	
	Negatif	2 (%8,7)	3 (%13,0)	11 (%47,8)	

Tablo 4.4. Primer tümör/ karaciğer metastazı ER dönüşümü

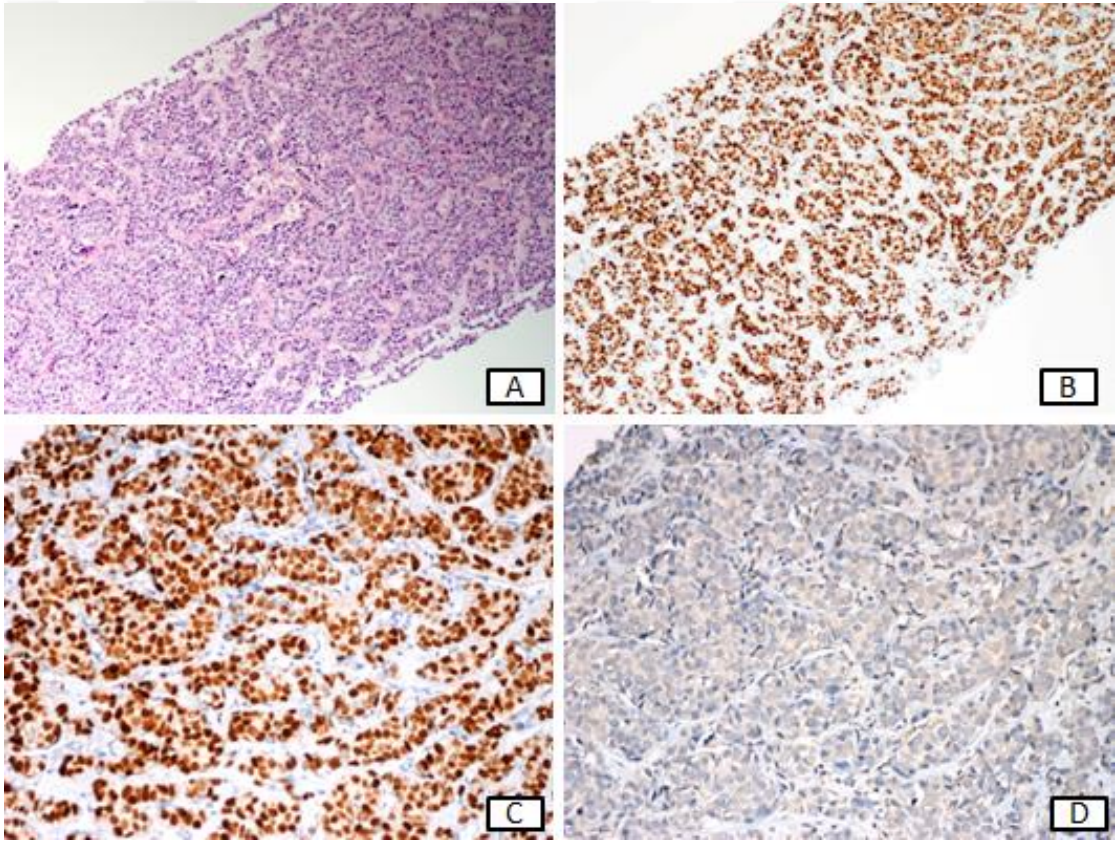
		Karaciğer metastazı ER n:23		P değeri
		Pozitif	Negatif	
Primer tümör ER n:23	Pozitif	17 (%73,9)	2 (%8,7)	1,000
	Negatif	2 (%8,7)	2 (%8,7)	

Tablo 4.5. Primer tümör/ karaciğer metastazı PR dönüşümü

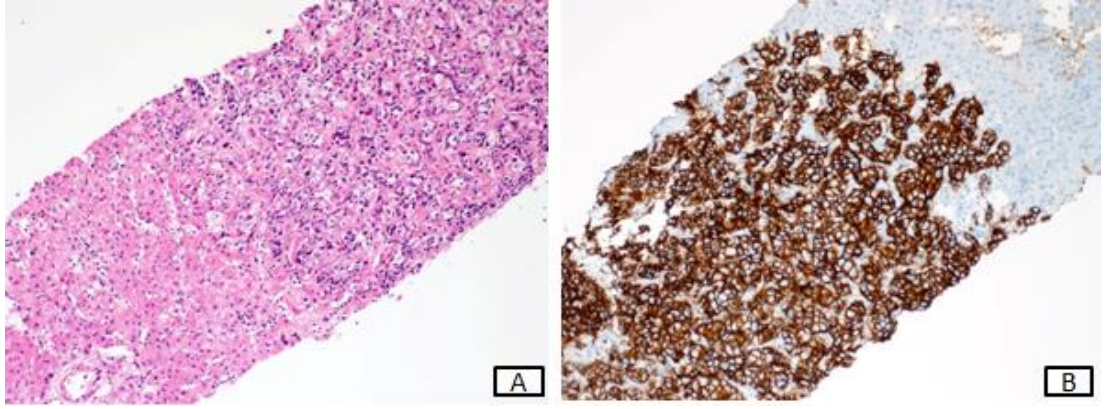
		Karaciğer metastazı PR n:22		P değeri
		Pozitif	Negatif	
Primer tümör PR n=22	Pozitif	11 (%50,0)	10 (%45,5)	0.002
	Negatif	0 (%0,0)	1 (%4,5)	



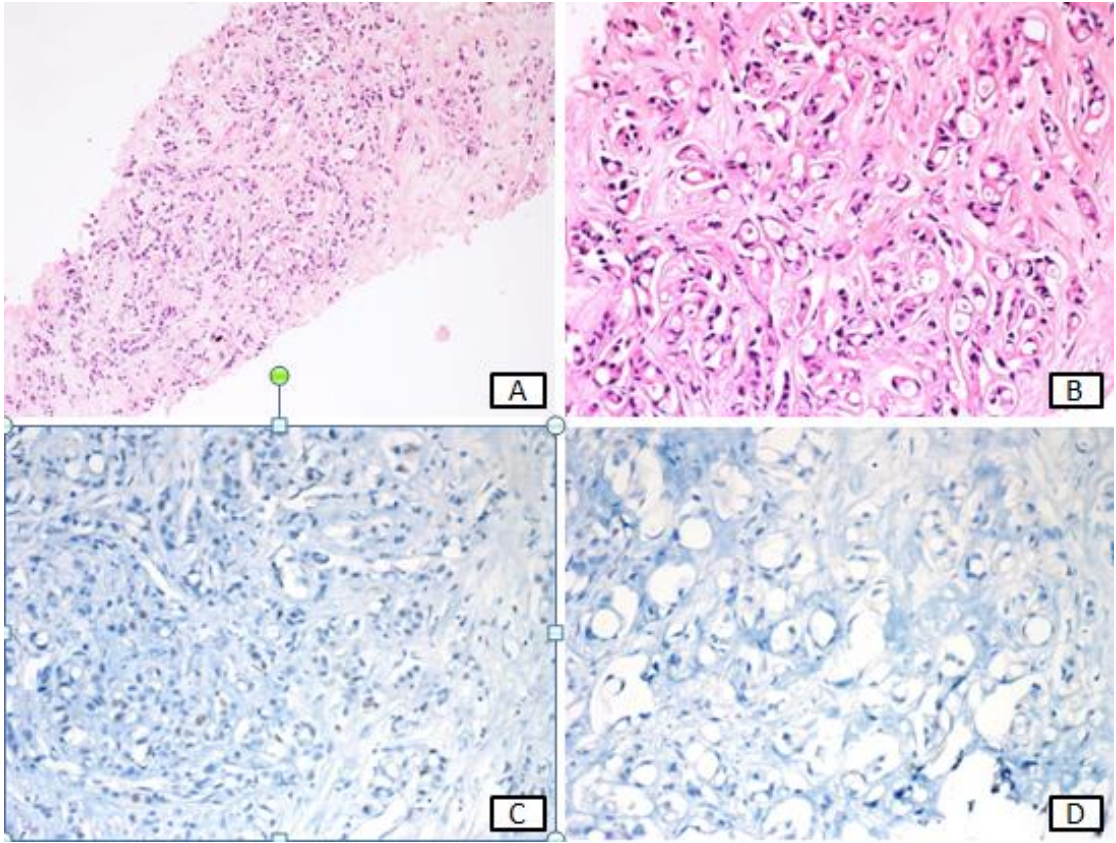
Şekil 4.1. İnvaziv duktal karsinom karaciğer metastazı (HEx200) (A), HER2 ile yaygın kuvvetli boyanması (İHK x 200) (B).



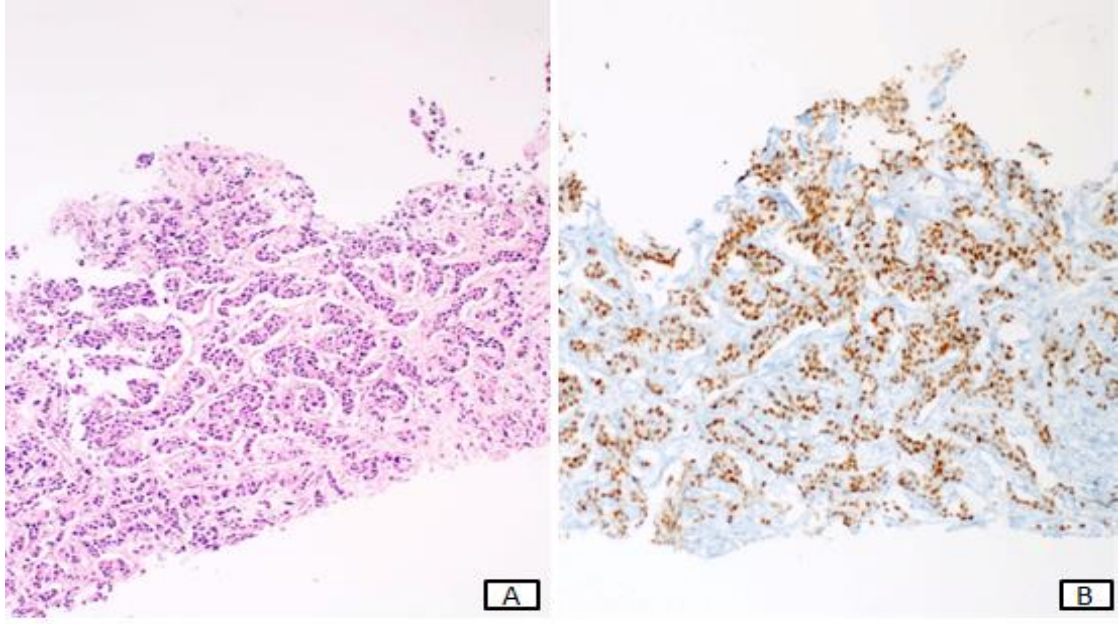
Şekil 4.2. Olgularımızdan invaziv lobüler karsinom karaciğer metastazı (HE x100) (A), aynı vakanın ER ile yaygın nükleer pozitif boyanması (İHK x100) (B), PR ile yaygın nükleer boyanması (İHK x 200) (C), HER2 ile negatif boyanması (İHKx 200) (D).



Şekil 4.3. İnvaziv duktal karsinom karaciğer metastazı (HEx200) (A), HER2 ile yaygın kuvvetli boyanması (İHKx 200) (B)



Şekil 4.4. A-B Mikropapiller morfoloji gösteren invaziv meme karsinomu (HEx200) (A, B), PR ile seyrek, zayıf nükleer boyanma (İHK x 200) (C), HER2 ile negatif boyanma (İHKx 200) (D).



Şekil 4.5. Medüller morfoloji gösteren invaziv meme karsinomu (HEx100) (A), PR ile yaygın kuvvetli nükleer boyanma (İHKx100) (B).

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup akciğer kanserinden sonra en sık ölüme sebep olan kanserdir (1). Meme kanserli kadınların % 30- 40 kadarında metastatik hastalık gelişmektedir. Meme kanseri esas olarak kemik iskeletine, akciğerlere, karaciğere ve dolaşım yoluyla beyine metastaz yapar. Karaciğer, solid kanserler için yaygın metastatik bir bölgedir ve meme kanseri için üçüncü en yaygın yeri temsil eder. Metastaz olmayan meme karsinomlarında sağkalım yüksek iken metastaz varlığında sağkalımda belirgin düşüş görülür (57).

Tüm hücrelerde, sinyallerin hücre dışından hücre içine iletiminden sorumlu sellüler reseptörler bulunmaktadır. Bu sinyallerin büyüme, proliferasyon, migrasyon, sağkalım gibi birçok etkileri vardır ve normal hücrelerde sıkıca kontrol edilirler. HER sinyal yolu zamansız aktive edildiği zaman kanser hücrelerin büyüme ve yayılmasıyla sonuçlanmaktadır. Birbirleriyle birkaç şekilde etkileşen HER ailesi sellüler reseptörleri yapısal olarak 4 sınıfa ayrılmaktadır; HER1 (EGFR) (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (Erb-B3), HER4 (Erb-B4). ErbB ailesinin üyeleri meme kanseri gelişimi ve progresyonunda kritik öneme sahiptir. EGF ailesi reseptörleri, homodimerizasyona veya heterodimerizasyona ve ligand bağlanmasından sonra trans-otofosforilasyona uğrayan, hücre dışında ligand bağlanma parçası ve hücre içi tirozin kinaz parçası olan transmembran glikoproteinleridir. Her biri EGF'ye homolog olan bir 6-kDa domeini içeren çeşitli polipeptit hormonların bağlanmasıyla doğrudan düzenlenir (58). HER ailesi reseptörleri çeşitli dokularda bulunmakta ve görev almaktadır. HER ailesi reseptörlerinin ve ligandlarının çoğu, gelişim, olgunlaşma ve involüsyonu sırasında bir süre meme bezi içinde eksprese edilir. HER reseptörlerinin başlıca katkısı puberte, gebelik ve laktasyon sürecindedir. Pubertede ve matur memede EGFR, ERBB2, gebelikte ve laktasyonda ise ERBB3 ve ERBB4 ağırlıklı görev alır (59).

EGFR homodimerizasyona veya heterodimerizasyona ve ligand bağlanmasından sonra trans-otofosforilasyona uğrayan, hücre dışında ligand bağlanma parçası ve hücre içi tirozin kinaz parçası olan 170 kd'luk transmembran glikoproteinidir. Fosforile ve aktive edildikten sonra EGFR hücrede hayatta kalma, hücre büyümesi ve tümör ilerlemesine yol açan bir dizi aşağı akış sinyal molekülü başlatır. Sinyal iletim transdüksiyonu, EGFR ile adaptör proteinlerinin SH2 (Src Homoloji 2) alanlarından

bağlanması ile başlar ve Ras, PI-3K, PLC- γ , STAT3 üzerinden sinyalleme moleküllerinin aktivasyonunu ve Janus aktive kinaz aktivasyonunu sağlar (60). Bu, daha sonra çekirdeğe girebilen, hedef gen promoterlerinde spesifik elementlere bağlanan ve apoptoz, hücre büyümesi, tümör progresyonu ve farklılaşması için önemli olan genlerin ekspresyonun düzenlenmesini sağlar (67,68).

ErbB reseptörlerinin hücre çoğalması, farklılaşması ve göçü üzerinde etkileri vardır ve aşırı ekspresyonu birçok meme kanserinde gösterilmiş aynı zamanda yüksek metastaz insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Kanser hücresi migrasyonu ve invazyonu, tümörün etraftaki dokulara yayılmasına ve metastaz üreten dolaşımına izin verir, bu da kötü prognozun belirgin bir göstergesidir (69). Kanserde EMT, invazivite, metastaz yapma yeteneği, tedaviye direnç ve muhtemelen kök benzeri kanser hücrelerinin oluşumu gibi özellikleri sağlayarak tümör progresyonunu indükler. Yapılan çalışmalar EGFR sinyallemesinin EMT'nin başlangıç basamaklarına aracılık ettiğini ve EGFR inhibisyonunun bazı hücrel bağlamlarda EMT'yi kısıtlayabileceğini düşündürmektedir (70,71).

EGFR sinyalinden integrinler, fokal adhezyon kinaz ve Rho GTPazlar (Rho, Rac, Cdc42) gibi mezenkimal tipte migrasyon düzenleyicileri etkilenebilmektedirler. Yapılan bir çalışmada ErbB sinyallemesinin, FAK veya Rho GTPazların modülasyonu yoluyla hücre yapışmasını ve göçünü indüklediği gösterilmiştir (72).

Aynı zamanda EGFR aktivasyonu, tümör invazyonuna karşı ekstrasellüler matriks bariyerlerinin parçalanmasını kolaylaştırarak in-vitro hücre invazyonunu arttıran matriks aktivitesini de arttırmaktadır (73).

EGFR mutasyonu, genel meme karsinomlarında nadirdir. Ancak bazı moleküler subtiplerde daha yüksek oranlarda bulunduğunu bildiren çalışmalar vardır. Üçlü negatif tümörler yüksek dereceli tümör morfolojisine sahiptir, ER, PR, HER2 negatiftir. BRCA1 ilişkili tümörlerdir (83). EGFR immunreaktivitesinin, üçlü negatif tümörlerde %45'ten %75'e değişen oranlarda olduğu bildirilmektedir. Bu tümörlerin EGFR'yi hedef alan ajanlar ile tedaviden fayda görebilecekleri düşünülmektedir (39,40).

Literatürde immunohistokimya, FISH, PCR gibi yöntemlerle meme tümörlerinde ve metastazlarında EGFR'nin tespiti üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. Burness ve arkadaşları üçlü negatif primer meme tümörlerinde amplifikasyona bakılmadan

immunohistokimyasal olarak EGFR' nin yüksek ekspresyonunu tespit etmişlerdir (84). Dawson ve arkadaşları ise üçlü negatif tümörlerin genellikle yüksek gradeli ve kötü prognoza yol açan karaciğer, beyin ve diğer organ metastazlarıyla ilişkili olduğunu raporlamışlar(85). Weber ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada 48 tane sporadik meme karsinomu ile 24 tane kalıtsal meme karsinomunda PCR ile EGFR mutasyonu analizi yapmışlar. Sporadik meme karsinomlarının %14,6'sında kalıtsal meme karsinomlarının % 45,8'inde EGFR mutasyonu tespit etmişler. Kalıtsal meme karsinomlarının % 47'si BRCA1, %43'ü BRCA 2 mutasyonu içermektedir (86). Teng ve arkadaşları PCR ile üçlü negatif meme kanserlerinin % 11,8'inde EGFR mutasyonlarını, özellikle ekson 19 delesyonlarının ve ekzon 21 missense mutasyonlarının varlığını bildirmişlerdir (87). Generali ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada 42 sporadik meme tümöründe EGFR mutasyonu bildirmemişlerdir. Ancak çalışmada üçlü negatif meme tümörleri seçimi yapılmaksızın moleküler alt tipler dahil edilmiştir (88). Biz de çalışmamızda 41 primer meme tümörlü hastanın karaciğer metastaz dokularında PCR ile EGFR gen mutasyonu varlığını araştırdık. Ancak vakaların hiçbirinde EGFR gen mutasyonu tespit edilmedi. Çalışmamız vaka sayısı, çalışmaya moleküler alt tip ayrımı yapılmadan tüm tiplerin alınması ve negatif EGFR gen mutasyonu sonuçları ile Generali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumludur. Çalışmaya alınan olgu sayısının az olması, EGFR gen mutasyonunun meme tümörlerinde nadir ve genellikle üçlü negatif meme tümörlerinde bulunması göz önüne alındığında çalışmaya tüm moleküler alt tiplerin dahil edilmesi bu sonucun nedenleri arasında sayılabilir.

Literatürde primer meme karsinomu beyin metastazı olgularında EGFR analizi yapan çalışmalar mevcuttur. Grupka ve arkadaşları immunohistokimyasal olarak üçlü negatif tümörlerde beyin metastazlarının %39'unda EGFR ekspresyonu tespit etmişlerdir (89). Gaedcke ve arkadaşları immunohistokimyasal EGFR analizinde primer meme tümörlerinin % 16'sında, meme tümörlerinin beyin metastaz dokularında ise % 40 oranında EGFR ekspresyonu varlığını göstermişlerdir (5). Shao ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada 10 yıl sonra bilinen bir beyin metastazı olmayan primer meme kanseri hasta örneklerinin sadece % 7 sinde EGFR ekspresyonu tespit etmişlerdir (77).

Literatür taramasında primer meme karsinomu karaciğer metastazı olgularında ise EGFR gen mutasyonu analizi yapan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda 41 primer meme tümörlü hastanın karaciğer metastaz dokularında PCR

ile EGFR gen mutasyonu varlığını araştırdık. Fakat vakaların hiçbirinde EGFR gen mutasyonu tespit edilmedi.

HER2, 17q12'de yerleşimli HER2 / neu geni tarafından kodlanan bir 185 kDa transmembran proteindir (74). Bugüne kadar HER2'ye bağlanan bilinen bir ligand tespit edilmemiştir. Ancak HER2, ligand ile aktive edilmiş EGFR veya HER3 ile etkileşimler sonucunda aktive edilebilen fonksiyonel bir tirozin kinaz alanına sahiptir (75). Aktive edilmiş HER2 (hetero- ve homo-dimer), EGFR'ye benzer şekilde fosforilasyon olaylarını başlatır ve apoptozu tetikleyen proteinlerin inaktivasyonu ve tümör hücrelerinin proliferasyonuna izin veren genlerin aktivasyona yol açar (75,76).

HER2' nin aşırı ekspresyonu, invaziv meme kanserlerinin% 15-35'inde bulunur ve sinyalleme, sağkalımı azaltma ve metastaz geleişme olasılığını artırır (77,78). Meme kanserlerinin, klinik ve patolojik özellikleriyle HER2 aşırı ekspresyonu arasındaki ilişki ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. HER2 pozitif meme tümörleri, negatif tümörlere göre klinik olarak farklılıklar gösterir. Daha geçen yaşta görülür ve daha çok hormon reseptör negatif olma eğilimindedir, hormon reseptörleri pozitif tümörler ise daha düşük gradeli ve daha iyi prognoza sahiptirler. HER2 pozitif meme tümörlerinde aksiller lenf nodu metastazı daha sıktır. HER2 pozitif meme kanserlerinin büyük kısmı, invaziv duktal tiptedir ve çoğunlukla yüksek dereceli tümörlerdir. Erken dönemde lüminal tip kanserlerin aksine solid organlara metastaz yaparlar. Son yıllarda HER2'yi hedefleyen tedavilerle, hastalığın seyrinde ve prognozunda önemli değişiklikler olmuştur (90,91).

Karaciğer metastazı meme kanseri hastalarında sık görülen bir metastaz bölgesidir, sağkalım üzerine negatif etkili olan bir prognostik faktördür. Karaciğer metastazı olan metastatik meme kanserli hastalarda genel sağkalımın karaciğer metastazı olmayanlara göre belirgin olarak daha kısa olduğu gösterilmiştir. Sihto ve arkadaşları HER2 pozitif tümörlerde adjuvan tedavi sonrasında ilk relapsta en sık uzak metastaz bölgelerinden birinin karaciğer olduğunu göstermişlerdir (92).

Akciğer, karaciğer ve beyin metastazı HER2 pozitif meme kanserlerinde daha fazla görülmektedir. Kallioniemi ve arkadaşları çalışmalarında HER2 pozitif meme kanserlerinin, HER2 negatif meme kanserlerine göre üç kat daha fazla solid organ metastazı yaparken, 3 kat daha az kemik metastazı yaptığını bulmuşlardır (93).

ER, östrojen tarafından aktive edilen bir nükleer transkripsiyon faktörüdür. Normal, hiperplastik veya neoplastik meme dokusunun gelişimini ve diferansiasyonunu kontrol eder. ER, PR ekspresyonunu düzenlediğinden dolayı PR varlığı östrojen-ER yolağının normal seyrinde olduğunu gösterir. ER ve PR pozitif tümörler daha iyi prognoza sahiptirler. Primer meme kanserlerinin ortalama %70'i ve meme karsinom metastazlarının da yaklaşık %45'i ER pozitifdir. ER pozitif tümörler, PR pozitiflere göre biraz daha fazladır. Reseptör pozitif tümörler hormonal tedaviye daha iyi cevap vermekte ve daha iyi prognoz göstermektedir. Tümörde östrojen reseptörü ile birlikte progesteron reseptörünün de pozitif olması, hormonal tedaviye cevabı arttırmaktadır. ER-pozitif / PR-pozitif tümörleri olan hastalar, ER-negatif / PR-negatif tümörleri olan hastalardan ve ER-pozitif / PR-negatif tümörleri olan hastalardan daha iyi bir prognoza sahiptir (30,94).

Biz çalışmamızda 41 primer meme karsinomu karaciğer metastazı dokularının ER, PR, HER2 immunohistokimyasal durumunu retrospektif olarak analiz ettik. Karaciğer metastazlarının % 82,9' u immünohistokimyasal olarak ER pozitif, %46,3'ü PR pozitif olarak değerlendirilmiştir. İmmunohistokimyasal olarak HER2 değerlendirilmesinde %21,9'u skor 3, %12,1' i skor 2, %9,7'i, skor 1, %51,2'i skor 0 olarak derecelendirilmiştir.

Meme kanseri tedavisinde; cerrahi, ER, PR durumuna göre hormonoterapi ya da adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi yöntemleri yer almaktadır. Ayrıca son yıllarda HER 2 durumu pozitif hastalarda hedefe yönelik tedaviler etkili olmaktadır. Metastatik meme karsinomu soliter lezyon, tek organ tutulumu olabileceği gibi diffüz veya multiple organ tutulumu şeklinde farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Metastatik meme kanseri olan hastaların çoğunda kür şansı olmadığından hasta için en iyi palyasyonu sağlayacak, hayat kalitesini ve sağkalımı arttıracak tedavi yaklaşımı benimsenmekte olup genel yaklaşım sistemik tedaviler şeklindedir. Metastatik meme kanserleri de kemoterapi, cerrahi, hormonoterapi, hedefe yönelik ajanlar ile tedavi edilebilmektedir (25). Bu anlamda hem primer tümörde ER, PR, HER2 durumu hem de metastatik tümörde ER, PR, HER2 durumu önem kazanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada primer meme kanseri ile metastaz tümörleri arasında ER, PR, HER2 durumları arasında farklılıklar olduğu ortaya konmuştur (95–98). Lower ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 200 hastanın primer meme tümörleri ile metastazlarının ER durumunu ve 173 hastanın primer meme tümörleri ile metastazlarının PR durumunu

analiz etmişler. 200 hastanın %30'unda ER farklılığı mevcut olup bunların %39' u primer tümör ER pozitif, metastaz ER negatif, %21'i primer tümör negatif, metastaz pozitif bulunmuştur. 173 hastanın ise % 39,3' ünde PR farklılığı bulunmaktadır. Ayrıca çalışmada ER pozitif primer tümörden negatif metastaza dönüşen hastaların sağkalımlarının daha kısa olduğu ve ER pozitif primer tümör ile pozitif metastazı olan hastalar ile ER negatif primer tümör ile pozitif metastazı olan hastaların benzer sağkalıma sahip oldukları, PR durumundaki değişikliklerin ise sağkalımda farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir (98). Bizim çalışmamızda ER dönüşümü vakaların %17,4' sinde, PR dönüşümü ise vakaların %45,5' inde bulunmakta olup Lower ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumlu olarak PR dönüşümü daha büyük oranda görülmüştür. Brunn ve arkadaşları primer meme tümörü ile lenf nodu, kemik iliği, karaciğer metastazlarının ER durumunu immunohistokimyasal olarak karşılaştırmıştır. Çalışmada primer tümörlerin % 41' i ER pozitif iken, lenf nodu, kemik iliği ve karaciğer metastazlarının sırasıyla % 35, % 20 ve % 17' sinde pozitiflik tespit edilmiştir. Primer tümörün ER durumu ile uzak metastaz arasındaki uyumsuzluk kemik iliği metastazlarında % 41, karaciğer metastazlarında ise % 44 olup vakaların çoğunda, ER pozitif primer tümörden ER negatif metastaza geçiş olmuştur (96). Bizim çalışmamızda ise primer tümörlerin % 82,6'sı ER pozitif iken karaciğer metastazlarının % 82,9' u ER pozitifdir. Ancak biz sadece 23 olgunun primer meme kanseri ER durumuna ulaşabildik. Çalışmamızda vakaların % 8,7'sinde ER pozitif primer tümörden ER negatif metastaza geçiş olup bu oran ER negatif primer tümörden ER pozitif metastaza geçen vaka oranıyla eşittir. Laurien ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada farklı bölgelerden (76 deri, 63 karaciğer, 43 akciğer, 44 beyin ve 7 gastrointestinal) toplam 233 uzak meme kanseri metastazını primer tümörleriyle ER, PR ve HER2 açısından karşılaştırmıştır. İmmunohistokimyasal olarak % 1'i eşik değer kabul ederek primer meme tümörü ve metastazlarında ER ve PR dönüşüm oranlarını % 15,1 ve % 32,6 olarak tespit etmişlerdir. Hastaların primer tümör/ metastaz durumları % 12.4'ünde ER +/ PR + 'dan ER- / PR-' ye dönüşüm, % 8.2 'si ER- / PR- den ER + ya da PR + ' ya dönüşüm şeklinde olmuştur. HER2 dönüşümü immunohistokimyada % 5,2 oranındadır. Aynı çalışmada ER ve PR reseptör dönüşümü % 10 eşik değer kabul edildiğinde özellikle en fazla karaciğer (ER % 12,7, PR % 41,2) ve beyin ER (% 13,7, PR% 36,3) metastazında görülmüştür. HER2 için reseptör dönüşümü karaciğer metastazlarının % 9,5' inde tespit edilmiştir (99).

Schrijver ve arkadaşları 2018 yılında primer meme tümörlerinden eşleştirilmiş uzak meme kanseri metastazlarına reseptör dönüşümünü değerlendiren 39 çalışma içeren bir meta analiz çalışması yapmışlardır. ER, PR ve HER2 için pozitiften negatife dönüşüm yüzdeleri sırasıyla % 22,5, % 49,4, % 21,3, negatiften pozitif dönüşüm yüzdeleri sırasıyla % 21,5, % 15,9 ve % 9,5 bulunmuştur. Ayrıca, ER dönüşümü, merkezi sinir sistemi ve kemikte karaciğer metastazları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ve PR dönüşümü ise kemik metastazında daha yüksek tespit edilmiştir (100). Biz de çalışmamızda ER, PR ve HER2 için pozitiften negatife dönüşüm yüzdelerini sırasıyla % 8,7, % 45,5, % 0, negatiften pozitif dönüşüm yüzdelerini sırasıyla %8,7, % 0 ve % 8,7 bulduk. Sonuçlarımız PR pozitif primer tümör/ negatif metastaz dönüşümünde daha yüksek oran bulunması sebebiyle çalışmayla uyumludur.

Literatürdeki çalışmalar primer tümörlere kıyasla ER ve PR'nin uzak metastazlarda daha sık negatif olduğunu, oysaki HER2'nin daha sıklıkla pozitif olduğunu göstermektedir. Bu gözlemler, önemli klinik sonuçlara sahiptir, çünkü bu, bir takım hastaların metastazları için yeterli sistemik tedaviyi almalarını etkiler.

Biz çalışmamızda 41 karaciğer meme karsinom metastazı vakasının 26'sının primer tümör raporlarına ulaşabildik ve primer tümör ile karaciğer metastazlarını ER, PR, HER2 durumu açısından immnuhistokimyasal analizini yaptık. Primer tümör raporlarında, teknik nedenlerden dolayı değerlendirilememiş olarak rapor edilen bazı sonuçlar nedeniyle 23 tane ER ve HER2, 22 tane PR sonucu elde edilebilmiştir.

9 vakada (%39,1) HER2 dönüşümü mevcuttur ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,197$). HER2 skorlamasında, primer meme tümörü negatif iken karaciğer metastazında pozitif olan 2 vaka (%8,7), şüpheli pozitif olan 3 vaka (%13) bulunmaktadır. Primer meme tümörü şüpheli pozitif iken karaciğer metastazında pozitif olan 1 vaka (%4,3), negatif olan 2 vaka (%8,7), primer meme tümörü pozitif iken karaciğer metastazında şüpheli pozitif olan 1 vaka (%4,3) tespit edilmiştir, primer meme tümörü pozitif iken karaciğer metastazında negatif olan vaka mevcut değildir. 14 (%60,8) vakada ise HER2 reseptör dönüşümü bulunmamaktadır. 4 vakada (%17,4) ER dönüşümü mevcuttur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=1,000$). Primer tümörde ER negatif iken karaciğer metastazında pozitif olan 2 vaka (%8,7), primer tümörde ER durumu pozitif iken karaciğer metastazında negatif olan 2 vaka (%8,7)

bulunmaktadır. 19 vakada (%82,6) ise ER durumu değişmemiştir. 10 vakada (%45,5) PR dönüşümü mevcuttur ve istatıksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Primer tümörde PR durumu pozitif iken karaciğer metastazında negatif olan 10 vaka (%45,5) bulunaktadır, primer tümörde PR durumu negatifken karaciğer metastazında pozitif dönüşen vaka bulunmamaktadır. 12 vakada (%54,5) ise PR durumu değişmemiştir.

Primer tümör bilgisine ulaşılan hastalardan sadece 1 tanesi triple negatiftir. (%3,8) Karaciğer metastaz dokularında ise 4 vaka triple negatif olarak tespit edilmiştir. (%9,7) . Primer meme tümörü triple negatif olan vakanın karaciğer metastaz rneği de triple negatif olarak değerlendirilmiş olup bu vakada tümör reseptör dönüşümü bulunmamaktadır. Ancak triple negatif karaciğer metastazı örneğinin 1 tanesinde primer meme tümörü luminal A moleküler kategorisinde olup (ER pozitif, PR pozitif, HER2 pozitif) vakada her üç belirteç için tümör reseptör dönüşümü mevcuttur.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda PCR ile meme karsinomu karaciğer metastazı biyopsilerinde EGFR gen mutasyonu analizi yapıldı ve olguların immunohistokimyasal olarak ER, PR ve HER2 durumu değerlendirildi.

Meme karsinomu karaciğer metastazı olgularının hiçbirinde PCR ile EGFR gen mutasyonu tespit edilmedi.

Çalışmaya alınan olgu sayısının az olması, EGFR gen mutasyonunun meme tümörlerinde nadir ve genellikle üçlü negatif meme tümörlerinde bulunması göz önüne alındığında çalışmamızdaki sadece 1 vakanın üçlü negatif özellikte olması bu sonucun nedenleri arasında sayılabilir.

Çalışmamızda meme tümörü karaciğer metastazı olgularının ER, PR ve HER2 immnohistokimyasal analizinde primer meme tümör raporları ile karşılaştırıldığında bazı olguların karaciğer metastazlarında reseptör dönüşümü olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar literatürdeki birçok primer meme karsinomu/ uzak organ metastazı reseptör dönüşümü üzerine yapılan çalışmalar ile uyumludur.

EGFR gen mutasyonu tespiti, primer meme tümörü ve metastazı hastalarının son yıllarda gelişen hedefe yönelik tedaviden yoksun kalmamaları açısından önemlidir.

Literatürde meme karsinomu karaciğer metastazı olgularında EGFR gen mutasyonu analizi yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle daha fazla sayıda vaka ve özellikle üçlü negatif meme tümörlerini içeren hasta grubu ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. CA Cancer J Clin [Internet]. 01 Eylül 2010 [a.yer 20 Aralık 2018];60(5):277-300. Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.20073>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, vd. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. Int J Cancer [Internet]. 01 Mart 2015 [a.yer 21 Aralık 2018];136(5):E359-86. Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>
3. Guo P, Pu T, Chen S, Qiu Y, Zhong X, Zheng H, vd. Breast cancers with EGFR and HER2 co- amplification favor distant metastasis and poor clinical outcome. Oncol Lett [Internet]. 25 Eylül 2017 [a.yer 21 Aralık 2018]; Erişim adresi: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2017.7051>
4. Ozdemir D, Pak I. Amplification and prognostic efficiacy of her-2 in c-erbB-2 score 2 breast carcinomas. Turk J Pathol [Internet]. 2010 [a.yer 21 Aralık 2018];26(2):140. Erişim adresi: <http://www.turkpath.org/doi.php?doi=10.5146/tjpath.2010.01011>
5. Gaedcke J, Traub F, Milde S, Wilkens L, Stan A, Ostertag H, vd. Predominance of the basal type and HER-2/neu type in brain metastasis from breast cancer. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. Ağustos 2007;20(8):864-70.
6. Mills SE, editör. Histology for pathologists. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 1272 s.
7. Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. Surg Oxf [Internet]. Ocak 2013 [a.yer 20 Aralık 2018];31(1):11-4. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0263931912002347>
8. Martini F, Timmons MJ, Tallitsch RB. Human anatomy. 7th ed. Boston: Pearson Benjamin Cummings; 2012. 742 s.
9. Rosen PP, Hoda SA, Brogi E, Koerner FC. Rosen's breast pathology. Fourth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014. 1-996 s.
10. Macéa JR, Fregnani JHTG. Anatomy of the Thoracic Wall, Axilla and Breast. Int J Morphol [Internet]. Aralık 2006 [a.yer 19 Aralık 2018];24(4). Erişim adresi: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022006000500030&lng=en&nrm=iso&tlng=en
11. Soares EW. Anatomical variations of the axilla. SpringerPlus [Internet]. 2014 [a.yer 19 Aralık 2018];3(1):306. Erişim adresi: <http://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/2193-1801-3-306>
12. Rosai J, Ackerman LV. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10. ed. Edingburgh: Elsevier, Mosby; 2011. 858-1733 s. (Expert consult).
13. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM, Gray H, Gray H. Gray's anatomy for students. 2nd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. 138-226 s.

14. Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ. The Breast E-Book: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Elsevier Health Sciences; 2017. 1139 s.
15. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol*. Temmuz 1981;104(1):23-34.
17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* [Internet]. Ocak 2017 [a.yer 19 Aralık 2018];67(1):7-30. Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21387>
18. Richard G. Margoless, Gabriel N. Hortobagyi, Thomas A. Buchholz. Neoplasms of the Breast. *Holl-Frei Cancer Med 6th Ed* [Internet]. 2003 [a.yer 19 Aralık 2018]; Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12374/>
19. 2013 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri [Internet]. [a.yer 19 Aralık 2018]. Erişim adresi: <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/494-2013-y%C4%B1l%C4%B1-t%C3%BCrkiye-kanser-istatistikleri.html>
20. Smigal C, Siegel R, Jemal A. Breast Cancer Facts & Figures 2005-2006. 2005;32.
21. Robbins SL, Kumar V, Cotran RS, editörler. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2010. 1450 s.
22. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, vd. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations in Patients With Early-Onset Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 02 Haziran 1999 [a.yer 19 Aralık 2018];91(11):943-9. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/91.11.943>
23. Foulkes WD. Inherited Susceptibility to Common Cancers. *N Engl J Med* [Internet]. 13 Kasım 2008 [a.yer 19 Aralık 2018];359(20):2143-53. Erişim adresi: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0802968>
24. Ahlgren M, Sørensen T, Wohlfahrt J, Haflidadóttir Á, Holst C, Melbye M. Birth weight and risk of breast cancer in a cohort of 106,504 women: Birth Weight and Risk of Breast Cancer. *Int J Cancer* [Internet]. 20 Aralık 2003 [a.yer 19 Aralık 2018];107(6):997-1000. Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.11481>
25. Meme_Hastaliklari_Kitabi_Baski2.pdf [Internet]. [a.yer 21 Aralık 2018]. Erişim adresi: http://www.tmhdf.org.tr/Uploads/Editor/files/Meme_Hastaliklari_Kitabi_Baski2.pdf
26. Lakhani SR, International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, editörler. WHO classification of tumours of the breast: views of a working group that convened for a consensus and editorial meeting at the International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, September 1 - 3, 2011. 4. ed. Lyon: Internat. Agency for Research on Cancer; 2012. 8-190s. (World Health Organization Classification of tumours).
27. Yoshimoto M, Sakamoto G, Ohashi Y. Time dependency of the influence of prognostic factors on relapse in breast cancer. *Cancer*. 15 Kasım 1993;72(10):2993-3001.
28. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, vd. Prognostic Factors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:13.

29. Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennett IC, Wright RG, McGuckin MA. Occult axillary lymph node metastases in breast cancer do matter: results of 10-year survival analysis. *Am J Surg Pathol*. Ekim 2002;26(10):1286-95.
30. Jimenez RE, Wallis T, Visscher DW. Centrally necrotizing carcinomas of the breast: a distinct histologic subtype with aggressive clinical behavior. *Am J Surg Pathol*. Mart 2001;25(3):331-7.
31. Williams SL, Birdsong GG, Cohen C, Siddiqui MT. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptor and HER2 expression in breast carcinomas: comparison of cell block and tissue block preparations. *Int J Clin Exp Pathol*. 2009;2(5):476-80.
32. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, vd. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* [Internet]. Ağustos 1997 [a.yer 19 Aralık 2018];15(8):2894-904. Erişim adresi: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1997.15.8.2894>
33. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, vd. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 Ağustos 2000;406(6797):747-52.
34. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, vd. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 08 Temmuz 2003;100(14):8418-23.
35. Tang P, Skinner KA, Hicks DG. Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis: are we ready? *Diagn Mol Pathol Am J Surg Pathol Part B*. Eylül 2009;18(3):125-32.
36. Pracella D, Bonin S, Barbazza R, Sapino A, Castellano I, Sulfaro S, vd. Are Breast Cancer Molecular Classes Predictive of Survival in Patients with Long Follow-Up? *Dis Markers* [Internet]. 2013 [a.yer 19 Aralık 2018];35:595-605. Erişim adresi: <http://www.hindawi.com/journals/dm/2013/347073/>
37. Falck A-K, Fernö M, Bendahl P-O, Rydén L. St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases - aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumours: results from a prospective randomised trial. *BMC Cancer* [Internet]. Aralık 2013 [a.yer 19 Aralık 2018];13(1). Erişim adresi: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-13-558>
38. Seal MD, Chia SK. What is the difference between triple-negative and basal breast cancers? *Cancer J Sudbury Mass*. Şubat 2010;16(1):12-6.
39. Nielsen TO. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 15 Ağustos 2004 [a.yer 19 Aralık 2018];10(16):5367-74. Erişim adresi: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-04-0220>
40. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, vd. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. Şubat 2006;19(2):264-71.
41. Rakha E, Reis-Filho JS. Basal-like breast carcinoma: from expression profiling to routine practice. *Arch Pathol Lab Med*. Haziran 2009;133(6):860-8.

42. Hanby AM, walker C. Tavassoli FA, Devilee P: Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Lyon, France: IARC Press: 2003. 250pp. ISBN 92 832 2412 4. Breast Cancer Res [Internet]. Haziran 2004 [a.yer 19 Aralık 2018];6(3). Erişim adresi: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr788>
43. DiCostanzo D, Rosen PP, Gareen I, Franklin S, Lesser M. Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of “classical” and variant tumors. Am J Surg Pathol. Ocak 1990;14(1):12-23.
44. Hanby AM, Hughes TA. In situ and invasive lobular neoplasia of the breast. Histopathology. Ocak 2008;52(1):58-66.
45. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. Mayıs 1999;17(5):1442-8.
46. Rapin V, Contesso G, Mouriesse H, Bertin F, Lacombe MJ, Piekarski JD, vd. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. Cancer. 15 Haziran 1988;61(12):2503-10.
47. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study. Hum Pathol. Aralık 1999;30(12):1459-63.
48. Ando H. Embryology of the biliary tract. Dig Surg. 2010;27(2):87-9.
49. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. Liver Anatomy. Surg Clin North Am [Internet]. Ağustos 2010 [a.yer 20 Aralık 2018];90(4):643-53. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610910000526>
50. Covey AM, Brody LA, Maluccio MA, Getrajdman GI, Brown KT. Variant Hepatic Arterial Anatomy Revisited: Digital Subtraction Angiography Performed in 600 Patients. Radiology [Internet]. Ağustos 2002 [a.yer 20 Aralık 2018];224(2):542-7. Erişim adresi: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2242011283>
51. Ohtani O, Ohtani Y. Lymph Circulation in the Liver. Anat Rec Adv Integr Anat Evol Biol [Internet]. Haziran 2008 [a.yer 20 Aralık 2018];291(6):643-52. Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.1002/ar.20681>
52. Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J, vd. Alpha-Fetoprotein Response After Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Oncologic Marker of Radiologic Response, Progression, and Survival. J Clin Oncol [Internet]. Aralık 2009 [a.yer 19 Aralık 2018];27(34):5734-42. Erişim adresi: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.23.1282>
53. Kalva SP, Thabet A, Wicky S. Recent advances in transarterial therapy of primary and secondary liver malignancies. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. Şubat 2008;28(1):101-17.
54. Torbenson MS. Biopsy interpretation of the liver. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. 534 s. (Biopsy interpretation series).
55. Garrean S, Muhs A, Bui JT, Blend MJ, Owens C, Helton WS, vd. Complete eradication of hepatic metastasis from colorectal cancer by Yttrium-90 SIRT. World J Gastroenterol. 07 Haziran 2007;13(21):3016-9.

56. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, Murthy R, Wertman DE, Loehr SP, vd. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: Modern USA experience. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. Haziran 2006 [a.yer 20 Aralık 2018];65(2):412-25. Erişim adresi: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301606000939>
57. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, vd. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* [Internet]. 01 Nisan 2006 [a.yer 20 Aralık 2018];106(7):1624-33. Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.21778>
58. Stern DF. Tyrosine kinase signalling in breast cancer: ErbB family receptor tyrosine kinases. *Breast Cancer Res BCR*. 2000;2(3):176-83.
59. Eccles SA. The epidermal growth factor receptor/Erb-B/HER family in normal and malignant breast biology. *Int J Dev Biol* [Internet]. 2011 [a.yer 20 Aralık 2018];55(7-9):685-96. Erişim adresi: <http://www.intjdevbiol.com/paper.php?doi=113396se>
60. Sirkisoon SR, Carpenter RL, Rimkus T, Miller L, Metheny-Barlow L, Lo H-W. EGFR and HER2 signaling in breast cancer brain metastasis. *Front Biosci Elite Ed*. 01 Ocak 2016;8:245-63.
61. Yarden Y, Shilo B-Z. SnapShot: EGFR Signaling Pathway. *Cell* [Internet]. Kasım 2007 [a.yer 20 Aralık 2018];131(5):1018.e1-1018.e2. Erişim adresi: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867407014651>
62. Lo H-W. Targeting Ras-RAF-ERK and its interactive pathways as a novel therapy for malignant gliomas. *Curr Cancer Drug Targets*. Aralık 2010;10(8):840-8.
63. Lowenstein EJ, Daly RJ, Batzer AG, Li W, Margolis B, Lammers R, vd. The SH2 and SH3 domain-containing protein GRB2 links receptor tyrosine kinases to ras signaling. *Cell*. 07 Ağustos 1992;70(3):431-42.
64. Petrocelli T, Slingerland JM. PTEN deficiency: a role in mammary carcinogenesis. *Breast Cancer Res BCR*. 2001;3(6):356-60.
65. Anderson D, Koch CA, Grey L, Ellis C, Moran MF, Pawson T. Binding of SH2 domains of phospholipase C gamma 1, GAP, and Src to activated growth factor receptors. *Science*. 16 Kasım 1990;250(4983):979-82.
66. Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, Garrett TPJ, Ward CW, Burgess AW. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Exp Cell Res*. 10 Mart 2003;284(1):31-53.
67. Zhong Z, Wen Z, Darnell JE. Stat3: a STAT family member activated by tyrosine phosphorylation in response to epidermal growth factor and interleukin-6. *Science*. 01 Nisan 1994;264(5155):95-8.
68. Darnell JE. STATs and gene regulation. *Science*. 12 Eylül 1997;277(5332):1630-5.
69. Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nat Rev Cancer*. Mayıs 2003;3(5):362-74.
70. Morel A-P, Lièvre M, Thomas C, Hinkal G, Ansieau S, Puisieux A. Generation of Breast Cancer Stem Cells through Epithelial-Mesenchymal Transition. Klefstrom J, editör. *PLoS ONE* [Internet]. 06 Ağustos 2008 [a.yer 20 Aralık 2018];3(8):e2888. Erişim adresi: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0002888>

71. Lorch JH, Klessner J, Park JK, Getsios S, Wu YL, Stack MS, vd. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition Promotes Desmosome Assembly and Strengthens Intercellular Adhesion in Squamous Cell Carcinoma Cells. *J Biol Chem* [Internet]. 27 Ağustos 2004 [a.yer 20 Aralık 2018];279(35):37191-200. Erişim adresi: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M405123200>
72. Fichter CD, Gudernatsch V, Przypadlo CM, Follo M, Schmidt G, Werner M, vd. ErbB targeting inhibitors repress cell migration of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma cells by distinct signaling pathways. *J Mol Med* [Internet]. Kasım 2014 [a.yer 20 Aralık 2018];92(11):1209-23. Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/s00109-014-1187-5>
73. Zuo J-H, Zhu W, Li M-Y, Li X-H, Yi H, Zeng G-Q, vd. Activation of EGFR promotes squamous carcinoma SCC10A cell migration and invasion via inducing EMT-like phenotype change and MMP-9-mediated degradation of E-cadherin. *J Cell Biochem* [Internet]. Eylül 2011 [a.yer 20 Aralık 2018];112(9):2508-17. Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcb.23175>
74. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 09 Ocak 1987;235(4785):177-82.
75. Holbro T, Beerli RR, Maurer F, Koziczak M, Barbas CF, Hynes NE. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 22 Temmuz 2003 [a.yer 20 Aralık 2018];100(15):8933-8. Erişim adresi: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1537685100>
76. Siddiqua A, Long LM, Li L, Marciniak RA, Kazhdan I. Expression of HER-2 in MCF-7 breast cancer cells modulates anti-apoptotic proteins Survivin and Bcl-2 via the extracellular signal-related kinase (ERK) and phosphoinositide-3 kinase (PI3K) signalling pathways. *BMC Cancer* [Internet]. Aralık 2008 [a.yer 20 Aralık 2018];8(1). Erişim adresi: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-8-129>
77. Shao M, Liu J, Vong JS, Niu Y, Germin B, Tang P, vd. A subset of breast cancer predisposes to brain metastasis. *Med Mol Morphol*. Mart 2011;44(1):15-20.
78. Slamon D, Godolphin W, Jones L, Holt J, Wong S, Keith D, vd. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* [Internet]. 12 Mayıs 1989 [a.yer 20 Aralık 2018];244(4905):707-12. Erişim adresi: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.2470152>
79. Daniel L. Hartl, Maryellen Ruvolo. *Genetics*. 8th ed. Erscheinungsort nicht ermittelbar: Jones and Bartlett Publishers; 2011. 39-78 s.
80. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science*. 30 Eylül 1994;265(5181):2037-48.
81. Bartlett JMS, Shaaban A, Schmitt F, editörler. *Molecular pathology: a practical guide for the surgical pathologist and cytopathologist*. Cambridge: Cambridge University Press; 2015. 396 s.

82. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, vd. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Kasım 2013;31(31):3997-4013.
83. Pala EE, Bayol Ü, Cumurcu S, Keskin E. [Immunohistochemical characteristics of triple negative/basal-like breast cancer]. *Turk Patoloji Derg*. 2012;28(3):238-44.
84. Burness ML, Grushko TA, Olopade OI. Epidermal Growth Factor Receptor in Triple-Negative and Basal-Like Breast Cancer: Promising Clinical Target or Only a Marker? *Cancer J [Internet]*. Ocak 2010 [a.yer 20 Aralık 2018];16(1):23-32. Erişim adresi: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00130404-201002000-00005>
85. Dawson SJ, Provenzano E, Caldas C. Triple negative breast cancers: Clinical and prognostic implications. *Eur J Cancer [Internet]*. Eylül 2009 [a.yer 20 Aralık 2018];45:27-40. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804909700139>
86. Weber F, Fukino K, Sawada T, Williams N, Sweet K, Brena RM, vd. Variability in organ-specific EGFR mutational spectra in tumour epithelium and stroma may be the biological basis for differential responses to tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer [Internet]*. Mayıs 2005 [a.yer 20 Aralık 2018];92(10):1922-6. Erişim adresi: <http://www.nature.com/articles/6602557>
87. Teng YH-F, Tan W-J, Thike A-A, Cheok P-Y, Tse GM-K, Wong N-S, vd. Mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in triple negative breast cancer: possible implications for targeted therapy. *Breast Cancer Res [Internet]*. Nisan 2011 [a.yer 20 Aralık 2018];13(2). Erişim adresi: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr2857>
88. Generali D, Leek R, Fox S, Moore J, Taylor C, Chambers P, vd. EGFR mutations in exons 18-21 in sporadic breast cancer. *Ann Oncol [Internet]*. 03 Ekim 2006 [a.yer 20 Aralık 2018];18(1):203-5. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdl322>
89. Grupka NL, Lear-Kaul KC, Kleinschmidt-DeMasters BK, Singh M. Epidermal growth factor receptor status in breast cancer metastases to the central nervous system. Comparison with HER-2/neu status. *Arch Pathol Lab Med*. Eylül 2004;128(9):974-9.
90. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, Aguilar Z, vd. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 15 Ocak 2003;95(2):142-53.
91. Schroeter C, De Potter C, Rathsmann K, Willighagen R, Greep J. c-erbB-2 positive breast tumours behave more aggressively in the first years after diagnosis. *Br J Cancer [Internet]*. Ekim 1992 [a.yer 20 Aralık 2018];66(4):728-34. Erişim adresi: <http://www.nature.com/articles/bjc1992347>
92. Sihto H, Lundin J, Lundin M, Lehtimäki T, Ristimäki A, Holli K, vd. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. *Breast Cancer Res [Internet]*. Ekim 2011 [a.yer 20 Aralık 2018];13(5). Erişim adresi: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr2944>

93. Kallioniemi OP, Holli K, Visakorpi T, Koivula T, Helin HH, Isola JJ. Association of c-erbB-2 protein over-expression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. *Int J Cancer*. 11 Kasım 1991;49(5):650-5.
94. Hopp TA. Low Levels of Estrogen Receptor Protein Predict Resistance to Tamoxifen Therapy in Breast Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 15 Kasım 2004 [a.yer 20 Aralık 2018];10(22):7490-9. Erişim adresi: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-04-1114>
95. Kuukasjärvi T, Kononen J, Helin H, Holli K, Isola J. Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. Eylül 1996 [a.yer 20 Aralık 2018];14(9):2584-9. Erişim adresi: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1996.14.9.2584>
96. Brunn Rasmussen B, Kamby C. Immunohistochemical detection of estrogen receptors in paraffin sections from primary and metastatic breast cancer. *Pathol Res Pract*. Aralık 1989;185(6):856-9.
97. Broom RJ, Tang PA, Simmons C, Bordeleau L, Mulligan AM, O'Malley FP, vd. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res*. Mayıs 2009;29(5):1557-62.
98. Lower EE, Glass EL, Bradley DA, Blau R, Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat*. Mart 2005;90(1):65-70.
99. Hoefnagel LDC, van de Vijver MJ, van Slooten H-J, Wesseling P, Wesseling J, Westenend PJ, vd. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Res BCR*. 2010;12(5):R75.
100. Schrijver WAME, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, van der Wall E, Moelans CB, van Diest PJ. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 01 Haziran 2018 [a.yer 20 Aralık 2018];110(6):568-80. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/jnci/article/110/6/568/4791841>