

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



İNVAZİV MEME KANSERİNDE PRİMER TÜMÖR VE METASTATİK LENF
NODLARINDA AMACR EKSPRESYONUNUN İMMUNHİSTOKİMYASAL OLARAK
BOYANMA DERESESİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Mert AKGÜN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Lokman KORAL

Çanakkale 2018

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNVAZİV MEME KANSERİNDE PRİMER TÜMÖR VE METASTATİK LENF
NODLARINDA AMACR EKSPRESYONUNUN İMMUNHİSTOKİMYASAL OLARAK
BOYANMA DERECEİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Mert AKGÜN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Lokman KORAL

Bu çalışma ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2018-2656 sayı ile desteklenmiştir.

Çanakkale 2018

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr.Mehmet Mert AKGÜN'ün **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24.10.2018

TEZ KONU BAŞLIĞI

İnvaziv Meme Kanserinde Primer Tümör ve Metastatik Lenf Nodlarında
AMACR Ekspresyonunun İmmunhistokimyasal Olarak Boyanma
Derecesinin Prognostik Önemi ve Sağkalıma Etkisi

Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Lokman KORAL

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Dr. Öğretim Üyesi Lokman KORAL

İmzası

Doç.Dr.Yavuz BEYAZIT

Doç.Dr.Tarkan YETİŞYİĞİT

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 29/11/2018 tarih ve 1.4.8/1.2. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları asistanlık eğitimim süresince benden bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen tüm değerli hocalarıma,

Bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, tez çalışmam sırasında sabır, özveri ve bilimsel desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Lokman KORAL'a

Kısa süre de olsa birlikte çalışma şansı yakaladığım ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan sevgili hocam Dr. Öğretim Üyesi Yasemen ADALI'ya,

Birlikte çalışmaktan ve sohbetlerinden keyif aldığım tüm asistan, hemşire, sekreter ve sağlık personellerine,

Tezimin hazırlanma sürecinde istatistiksel çalışmalardaki yardımları için Dr. Buse Yüksel'e ,

Daima yanımda olan değerli dostlarım Uzm. Dr. Ceren Demir ve Uzm. Dr. Tunç Demir'e,

Eğitim hayatım boyunca daima bana güvenen, sevgili anneme, babama ve abime,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez aşamasında da bana her türlü sabır ve manevi desteği gösteren sevgili eşim Uzm. Dr. Yeliz Akgün'e ve bana ilham veren minik kızım Elif'e sonsuz sevgi saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Mert AKGÜN

ÖZET

İnvaziv Meme Kanserinde Primer Tümör ve Metastatik Lenf Nodlarında AMACR Ekspresyonunun İmmunhistokimyasal Olarak Boyanma Derecesinin Prognostik Önemi ve Sağkalıma Etkisi

Giriş ve Amaç: Dünyada ikinci en sık görülen kanser türü meme kanseridir. Meme kanseri, kadınlarda görülen kanserler içinde en sık tanı konulan ve en fazla ölüme sebep olan kanserdir.

Epidemiyolojik çalışmalar, dallı zincirli yağ asitleri kaynağı olan kırmızı et ve kırmızı et ürünlerinin meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Coğrafi olarak farklı bölgelerdeki vaka kontrol çalışmaları, et, kırmızı et ve yüksek yağlı et alımı ile meme kanseri geliştirme riski arasında belirgin bir pozitif ilişki bulmuştur. Meme kanseri insidansı, kişi başına düşen yağ tüketimiyle ilişkilidir. İlginç bir şekilde, bu oranlar, göç eden popülasyonlar arasında değişir ve kanser gelişiminde yüksek yağ diyetine yol açabilecek ek kanıtlar sağlar.

AMACR dallanmış zincirli yağ asitlerinin safra asidi biyosentezinde ve β oksidasyonunda önemli rol oynayan mitokondriyal ve peroksizomal bir enzimdir. Diyetteki yüksek dallanmış zincirli yağ asitleri seviyeleri AMACR aktivitesinde artışa katkıda bulunabilir. Süt ve sığır eti ürünlerindeki dallı zincirli yağ asitlerine yanıt olarak AMACR seviyeleri artar. Bununla birlikte, AMACR ekspresyonu ve neoplazi ilişkisi yakın zamanlarda kurulmuştur. Yüksek verimli moleküler ve doku teknolojileri kullanılarak, AMACR'nin prostat kanseri için önemli bir biyolojik belirteç olduğu, transkript ve protein seviyelerinde aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir.

AMACR, prostat kanseri oluşturan benign prostat bezlerini ayırt etmek için bir işaretleyici olarak cerrahi patoloji uygulamasında kullanılır. Çalışmamızda invaziv meme kanseri tanısı alan hastaların patoloji preparatlarının bağımlı değişkenimiz olan "AMACR ekspresyonu"na bağımsız değişkenlerin (tümör çapı, lenf nodu metastaz sayısı, hormon reseptör durumu, tümör grade'ı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon) etkisini incelenmesi amaçlanmaktadır.

Materyal-Metod: Bu çalışmada kullanılan doku örnekleri Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi Patoloji Laboratuvarı ve Çanakkale Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda daha önce invaziv meme kanseri tanısı alan hastalardan toplandı. Çalışmaya 2014-2018 yılları arasında invaziv meme kanseri tanısı almış 50 hasta dahil edildi. Tümörü demostre eden uygun preperatlar hazır Hematoksilen& Eozin kesitlerden seçildi. Bu kesitlere ait parafin bloklar patoloji blok arşivinden çıkarılarak 2 mikron kalınlığında kesitler adhezivli cama alındı. Daha sonra Dako Autostainer Link48 otomatize immunohistokimya cihazında AMACR antikoruna ile cihaz ve antikorun data sheetlerinde belirtildiği şekilde boyama işlemi gerçekleştirildi. Sonuçlar SPSS istatistik programı ile analiz edildi.

Bulgular: Yaptığımız çalışmada çalışmaya alınan 50 hastanın doku bloklarında AMACR ekspresyonu değerlendirildi. 10 hastada AMACR ekspresyonu pozitif olarak görüldü. Yapılan değerlendirmede 40 hastada AMACR ekspresyonu negatifti. Bu durum çalışmada amaçlanan invaziv meme kanserinde prognostik özellikler ve AMACR ekspresyonu ilişkisinin değerlendirilmesi açısından zorluk oluşturdu. Yalnızca 10 hastada AMACR ekspresyonunun invaziv meme kanserinin prognostik özelliklerle ilişkisi değerlendirilebildi. Burada AMACR ekspresyonu pozitif hasta sayısının azlığı yapılan değerlendirme için istatistiksel anlamlandırmada zorluk olarak karşımıza çıktı. Bir diğer sorun da AMACR ekspresyonu pozitif 10 hastanın verilerinde bazı yetersizlikler saptanması oldu. Çalışmamızda hedeflenen invaziv meme kanserinde AMACR ekspresyonunun sağ kalıma etkisi değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların tamamının yaşadığı tespit edildi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlandırılmadı.

Sonuç: İnvaziv meme kanserinde AMACR ekspresyonu ile prognostik faktörler ilişkisinin değerlendirilmesinin daha kapsamlı ve geniş vaka serileri ile tekrarlanması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, AMACR, Prognostik Belirteçler

ABSTRACT

Prognostic Significance of Immunohistochemical staining degree of AMACR Expression in Primary Tumor and Metastatic Lymph Nodes in Invasive Breast Cancer and its Effect on Survival

Introduction and Purpose: The second most common type of cancer in the world is breast cancer. Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer among women and the most common cause of death.

Epidemiological studies show that red meat and red meat products, which are the source of branched chain fatty acids, are associated with breast cancer risk. A significant positive relationship between meat, red meat and high fat meat intake and the risk of developing breast cancer was found in case-control studies in geographically different regions. The incidence of breast cancer is associated with fat consumption per capita. Interestingly, these rates vary among migrating populations and provide additional evidence that a high fat diet leads to cancer development.

AMACR is a mitochondrial and peroxisomal enzyme that plays an important role in bile acid biosynthesis and β oxidation of branched chain fatty acids.

High levels of branched chain fatty acids in the diet may contribute to an increase in AMACR activity. AMACR levels increase in response to branched chain fatty acids in milk and beef products. Additionally, the association between AMACR expression and neoplasia has recently been established. Using highly efficient molecular and tissue technologies, AMACR has been shown to be an important biomarker for prostate cancer, overexpressed at transcripts and protein levels.

AMACR is used in surgical pathology as a marker to differentiate benign prostatic glands that make up prostate cancer. The aim of this study is to investigate the effect of independent variables (tumor size, lymph node metastasis number, hormone receptor status, tumor grade, lymphovascular invasion, perineural invasion) on AMACR expression which is the dependent

variable of the pathological preparations of patients diagnosed with invasive breast cancer.

Material-Method: Tissue samples used in this study were collected from patients who had previously been diagnosed with invasive breast cancer in Çanakkale Onsekiz Mart University Hospital Pathology Laboratory and Çanakkale State Hospital Pathology Laboratory. 50 patients with invasive breast cancer were included in the study between 2014-2018 years. Appropriate preparations which demonstrate the tumor were selected from the ready Hematoxylin & Eosin sections. Paraffin blocks from these sections were removed from the pathology block archive and 2 micron thickness sections were taken to the adhesive glass. Then, in the Dako Autostainer Link48 automated immunohistochemistry device, staining was performed with the AMACR antibody as indicated in the device and antibody data sheets. The results were analyzed with the SPSS statistical program.

Findings: In this study, AMACR expression was evaluated in tissue blocks of 50 patients. AMACR expression was positive in 10 patients. The AMACR expression was negative in 40 patients. This situation created difficulty in evaluating the relationship between prognostic characteristics and AMACR expression in invasive breast cancer. In only 10 patients, the association of AMACR expression with prognostic features of invasive breast cancer could be evaluated. The low number of patients with positive AMACR expression created the difficulty in statistical interpretation for evaluation. Another problem was the detection of some deficiencies in the data of 10 patients with AMACR expression. In our study, the effect of AMACR expression on survival in invasive breast cancer was evaluated. All of the patients included in the study were found to live. This situation was not statistically significant.

Conclusion: It is recommended to evaluate the relationship between AMACR expression and prognostic factors in invasive breast cancer with a more comprehensive and large case series.

Keywords: Breast Cancer, AMACR, Prognostic Markers

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
TABLolar	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Meme Kanseri	4
2.1.1 Meme Kanseri Epidemiyolojisi	4
2.1.2 Meme Kanseri Risk Faktörler	4
2.1.2.1 Ailesel Risk	5
2.1.2.2 Genetik Risk.....	5
2.1.2.3 Üreme İle İlgili Risk Faktörleri	6
2.1.2.4 Hormonal Faktörler	6
2.1.2.5 İyonize Radyasyon.....	7
2.1.2.6 Diyet ve Obezite.....	7
2.1.2.7 Fiziksel Aktivite.....	8
2.1.2.8 Çevresel Faktörler.....	8
2.1.2.9 Benign ve Premalign Meme Hastalıkları	8
2.1.3 Meme Kanserinde Tarama.....	9
2.1.4 Meme Kanserinde Tanı	11
2.1.5 Meme Kanserinde Sınıflama	11
2.1.6 Meme Kanserinde Prognostik Belirteçler	12
2.1.6.1 Aksiller Lenf Nodu Tutulumu	12
2.1.6.2 Tümör Boyutu	13
2.1.6.3 Histolojik Derece ve Grade	13
2.1.6.4 Yaş.....	13
2.1.6.5 Hormonal Reseptörler	14
2.1.6.6 HER2/NEU(c-erbB-2).....	14
2.1.6.7 Proliferasyon Markerları	14
2.1.6.8 İmmunhistokimyasal Sınıflandırma	15
2.1.7 Meme Kanserinde Evreleme	15
2.1.7.1 Meme Kanserinde TNM Sınıflandırılması	16
2.1.8 Meme Kanserinden Korunma.....	18
2.1.8.1 Kemoprevensiyon	19
2.1.8.2 Profilaktik Mastektomi	19
2.2 α -Metilaçil-Koenzim A Rasemaz (AMACR)	19

3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1 Meme Kanseri Hastalarından Doku Bloklarının Toplanması	21
3.2 Gereç ve Yöntem.....	21
3.3 İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7. KAYNAKLAR	36



KISALTMALAR

AB:	Avrupa Birliđi
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACS:	American Cancer Society (Amerikan Kanser Derneği)
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
AMACR:	α -Metilaçil-Koenzim A Rasemaz
BRCA:	Breast Cancer Susceptibility (Meme kanserine yatkınlık geni)
DCIS:	Ductal Carcinoma İn Stu (Duktal Karsinoma İn Situ)
DNA:	Deoxyribonucleic acid (Deoksiribo Nükleik Asit)
EGFR:	Epidermal Growth Factor Receptor
ER:	Estrogen Receptor (Östrojen reseptör)
FISH:	Fluorescence İn Stu Hybridization
GIST:	Gastrointestinal Stromal Tümör
HER-2 :	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HRT:	Hormone Replacement Therapy (Hormon replasman tedavisi)
IARC:	International Agency for Research on Cancer (Uluslar arası Kanser Araştırmaları Ajansı)
LCIS:	Lobular Carcinoma İn Stu (Lobuler Karsinoma İn Situ)
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA:	Messenger Ribonucleic Acid
MORE:	Multiple Outcomes of Raloxifene
NCI:	National Cancer Institute
PCR:	Polymerase chain reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
PDGFRA:	Platelet Derived Growth Factor Receptor, Alpha
PR:	Progesteron Receptor (Progesteron reseptör)
RUTH:	Raloxifene Use for the Heart

SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator
SPSS Statistical Package for Social Sciences
TNM: Tumor-Nod-Metastase
VKİ: Vücut Kitle İndeksi



TABLolar

Tablo 1.1. Türkiye, dünya ve gelişmiş ülkelerde en sık görülen ilk 5 kanser türü	1
Tablo 2.1. Meme kanseri histolojik tiplerinin yüzde dağılımı.....	12
Tablo 2.2. Meme Kanseri TNM evrelemesi.....	18
Tablo 4.1. Çalışma grubunun hastalık ile ilgili özellikleri.....	23
Tablo 4.2. Patolojik materyallerin özellikleri.....	24
Tablo 4.3. Tümörlerin boyutuna göre gruplaması.....	25
Tablo 4.4. Çalışma grubunun tümör özellikleri.....	25
Tablo 4.5. Çalışma grubunun tümör reseptör özellikleri.....	27
Tablo 4.6. AMACR ekspresyonu ile klinik ve patolojik özelliklerin karşılaştırılması.....	27

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada tüm popülasyonda akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür. Kadınlarda ise meme kanseri, en sık görülen kanser türüdür. Gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre meme kanseri insidansı daha yüksek seyretmektedir (1).

Yaşam şekillerindeki değişiklikler, yaşam süresinde uzamalar, tarama programlarının yayılması, farkındalığın artması meme kanseri insidansını arttıran en önemli nedenler olarak görülmektedir (2).

Türkiye Kanser İstatistik sonuçları incelendiğinde, ülkemizde en sık görülen kanser türleri dünyada ve diğer gelişmiş ülkelerle benzerlik göstermektedir (Tablo 1.1) (3).

Tablo 1.1. Türkiye, dünya ve gelişmiş ülkelerde kadınlar arasında en sık görülen ilk 5 kanser türü

Sıra No	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24	AB (28 ülke)	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4	Uterus korusu	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus korusu	Tiroid
5	Akciğer	Uterus korusu	Uterus korusu	Uterus serviksi	Uterus

*Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014 (3)

Meme kanserinin özelliklerinin iyi belirlenmesi, bu kanserde yeni tedavi prensiplerinin ve klinik gözlemin ortaya çıkmasında önem kazanmıştır. Meme kanserinin prognostik özellikleri göz önüne alınarak sağkalım hakkında fikir

sahibi olunabilmektedir. Hastanın yaşı, tümörün boyutu, hastalığın evresi, tümör derecesi, aile hikayesi, HER-2 durumu, hormon reseptörleri durumu, moleküler subtipler en önemli prognostik faktörler arasında yer almaktadır (4).

Epidemiyolojik çalışmalar, dallı zincirli yağ asitleri kaynağı olan kırmızı et ve kırmızı et ürünlerinin meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Coğrafi olarak farklı bölgelerdeki vaka kontrol çalışmaları, et, kırmızı et ve yüksek yağlı et alımı ile meme kanseri geliştirme riski arasında belirgin bir pozitif ilişki bulmuştur (5-7).

Meme kanseri insidansı, kişi başına düşen yağ tüketimiyle ilişkilidir. İlginç bir şekilde, bu oranlar, göç eden popülasyonlar arasında değişir ve kanser gelişiminde yüksek yağ diyetine yol açabilecek ek kanıtlar sağlar (8).

AMACR dallanmış zincirli yağ asitlerinin safra asidi biyosentezinde ve β oksidasyonunda önemli rol oynayan mitokondriyal ve peroksizomal bir enzimdir (9).

Diyetteki yüksek dallanmış zincirli yağ asitleri seviyeleri AMACR aktivitesinde artışa katkıda bulunabilir. Süt ve sığır eti ürünlerindeki dallı zincirli yağ asitlerine yanıt olarak AMACR seviyeleri artar. Bununla birlikte, AMACR ekspresyonu ve neoplazi ilişkisi yakın zamanlarda kurulmuştur. Verimli moleküler ve doku teknolojileri kullanılarak, AMACR'nin prostat kanseri için önemli bir biyolojik belirteç olduğu, transkript ve protein seviyelerinde aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir (10).

AMACR, prostat kanseri oluşturan benign prostat bezlerini ayırt etmek için bir işaretleyici olarak cerrahi patoloji uygulamasında kullanılır (11-16). AMACR; prostat kanser hücrelerinde temel olarak peroksizomlarda yer almaktadır, ancak regülasyonu artış göstermiştir; bu durum DNA'da oluşan oksidatif hasarlar ve açıklanmayan başka sebeplerle bir takım hücrelerde kanserin oluşmasına ve ilerlemesine yol açmaktadır (17). Diyet ile alınan dallanmış zincirli yağ asitlerini prostat hücreleri normal hücrelere göre daha fazla metabolize eder (18,19). Prostat kanserinin aksine, normal meme ve meme kanseri ile AMACR ekspresyonu hakkında çok az şey bilinmektedir.

Çalışmamızda invaziv meme kanseri tanısı alan hastaların patoloji preparatlarının bağımlı değişkenimiz olan “AMACR ekspresyonu”na bağımsız değişkenlerin (tümör çapı, lenf nodu metastaz sayısı, hormon reseptör durumu, tümör grade’ı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon) etkisini incelenmesi amaçlanmaktadır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Meme kanseri

2.1.1. Meme kanserinin epidemiyolojisi

Kadınlar için en yaygın 3 kanser türü meme, akciğer ve kolorektal kanserler olup, bu kanserler tüm olguların yarısını kolektif olarak temsil etmektedir; Sadece meme kanseri kadınlarda tüm yeni kanser teşhislerinin % 30'unu oluşturur (20).

75 yaşından genç kadınlarda Kuzey Amerika, Avrupa ve Avusturalya'da meme kanseri %6 oranında izlenmiştir. Sahra altı Afrika, Japonya dahil Güney ve Doğu Asya gibi daha az gelişmiş bölgelerde risk değerlendirildiğinde, gelişmiş ülkelerdeki riskin üçte biri olarak izlenmiştir (21).

Meme kanseri insidansı önceki yıllarla karşılaştırılmış, %20 oranında artış olduğu görülmüştür. Meme kanseri ile sonuçlanan ölümlerde ise önceki yıllara göre %14 oranında artış görülmüştür. Bu artıştan, öncelikle yaşam şekillerindeki değişiklikler ön planda değerlendirilmiştir. Fakat meme kanseri nedeniyle ölüm oranı gelişmiş ülkelerde daha düşük seviyelerde izlenmiştir. Bu verilerin az gelişmiş ülkelerde tarama, teşhis ve tedavi imkanlarının kısıtlı olmasından dolayı olduğu savunulmuştur (1).

2.1.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri diğer kanser türlerinde olduğu gibi genetik ve çevresel nedenlerin ön planda olabildiği multifaktöriyel bir kanser türüdür. Bu nedenler arasında genetik, hormonal, sosyobiyolojik faktörler öncelikle sayılabilir. Predispozan faktörler, aile hikayesi, yaş, kadın cinsiyet, BRCA1-ve BRCA-2 mutasyonları, erken menarş, geç menapoz, atipik duktal hiperplazi, lobüler hiperplazi gibi premalign lezyonlar, radyasyon maruziyetidir. Son çalışmalar en önemli faktörün genetik olabileceği konusunda vurgu yapmaktadır.

Meme kanseri insidansı birçok risk faktörlerinden etkilenir. En önemli iki risk faktörü cinsiyet ve yaş olarak belirtilmiştir. Meme kanseri, kadınlarda

erkeklerden 100 kat daha fazla olarak görülmektedir. Meme kanseri insidansı yaşla birlikte artma eğilimi göstermektedir (22).

2.1.2.1. Ailesel Risk

Yakın akrabada over veya meme kanseri hikayesi olması, meme kanseri oluşma riskinde en önemli faktörler arasında yer almaktadır (23). Birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü olması, soygeçmişinde özellik bulundurmeyan kadınlara oranla yaklaşık 2 kat artmış bir risk oluşturmaktadır. Birinci derece akrabada bilateral meme kanseri olması ve tanı konulma yaşının 50'nin altında olması bu riski daha çok (yaklaşık 10 kat) arttırmaktadır (22).

2.1.2.2. Genetik Risk

Genetik faktörler, meme kanserlerinin yaklaşık %5-10 oranından sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörlerin 30 yaşından genç kadınlarda %25 oranında etkili olduğu bilinmektedir (24).

BRCA 1 ve 2 tümör supresör gen sınıfındadırlar. Hastalığın meydana gelmesi için her iki allelin de mutasyona uğraması gerektiği bilinmektedir. Bu iki genin transkripsiyon, hücre siklusu ve DNA hasarı onarımı yollarında rol aldıkları düşünülmektedir (25).

BRCA 1 geni 17q kromozomu üzerinde yerleşmiş olup otozomal dominant geçiş karakterindedir. BRCA 1 geni bulunduktan sonra ailesel meme kanseri sendromlarının %40'ında bu mutasyon tespit edildi. BRCA 1 ile ilişkili kanserlerin histopatolojisi BRCA 2 ile ilişkili kanserlere göre daha kötüdür (24).

BRCA 1 ilişkili meme kanserleri çoğunlukla invaziv duktal karsinom olarak bilinmektedir, diferansiyasyonları azdır, hormon reseptörleri negatiftir ve genellikle üçlü negatiflik durumu mevcuttur (ER, PR ve HER-2 negatif). Over kanseri gibi bazı kanserler ile beraber görülme oranları fazladır ve bilateral olma oranı sporadik vakalara kıyasla daha yüksek olarak izlenmiştir. BRCA 2 geni 13q kromozomu üzerinde yer almaktadır. İşlevi net olarak anlaşılamamıştır. BRCA 1 gibi DNA hasarı onarımında rol oynadığı ve hücre siklusunda rol aldığı düşünülmektedir (25). BRCA1 ve/veya BRCA2 mutasyonları olan meme kanseri

hastalarında, 70 yaşına kadar kontralateral meme kanseri riski %50-64 arasında değişmektedir (22).

2.1.2.3. Üreme ile İlgili Risk Faktörleri

Nullipar kadınlar, doğum yapan kadınlara oranla %30-50 oranına meme kanseri gelişim riskine sahiptir (26). İlk gebelik yaşının erken olmasının bu riski azalttığı belirlenmiştir. Erken menarş, geç menopoz ve ovulasyon siklusunun uzun sürmesi ile bu risk artmaktadır. Yapılan birtakım çalışmalar ile; fazla doğurganlığın, ilk gebeliğin erken yaşta olmasından daha koruyucu bir etkiye sahip olabileceği gösterilmiştir. Emzirme, özellikle daha uzun süreli emzirme durumu koruyucu etki sağlamakta ve meme kanseri riskini azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda üreme ile ilgili risk faktörleri ile meme kanseri arasındaki ilişkilerin Östrojen Reseptör (ER, estrogen receptor) pozitif subtiplerle sınırlı olduğu gösterilmiştir ve ER negatif subtipler için farklı olabileceği öngörülmüştür (27,28).

2.1.2.4. Hormonal Faktörler

Östrojen maruziyetindeki artış meme kanseri gelişme riskinin artması ile ilişkili bulunmuş, östrojen maruziyetindeki azalmanın ise bu riskin azalmasında etkili olduğu saptanmıştır (25).

Kombine östrojen ve progesteron içeren ilaçların kullanımının meme kanseri riskini arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur (29-31).

Meme kanseri riski yüksek kadınlarda HRT kullanımı hala tartışmalı bir konudur. Meme kanseri tanısı alan hastalarda HRT'nin etkisini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (32). Bir başka randomize klinik çalışmada, kadınlarda yapılan 4,1 yıllık takipte meme kanserinin tekrarlama riskinde bir artış izlenmemiştir (33).

2.1.2.5. İyonize Radyasyon

Memenin iyonize radyasyona maruziyetinin meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Radyasyon maruz kalma 20 yaşından önce olmuşsa meme kanseri gelişme riskinin 8 kat yükseldiği belirtilmiştir (34).

2.1.2.6. Diyet ve Obezite

Yağ içeriği yüksek besinlerin uzun süreli tüketiminin serum östrojen düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak da meme kanseri gelişme riskini arttırdığı konusunda görüşler mevcuttur (35). Akdeniz diyetinin meme kanseri gelişim riskini azalttığı konusunda birtakım çalışmalar mevcut olmakla beraber, batı tarzındaki diyetin meme kanseri gelişim riskini arttırdığına yönelik de çalışmalar mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalarda patates ve kırmızı etten zengin diyetin meme kanseri riskinde artışla ilişkili olabileceği görülmüştür (36).

Alkol tüketiminin meme kanseri ile ilişkisi saptanmış ve günde 10 gram eş değeri alkol tüketen kadınlarda meme kanseri riskinin %7-12 daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu riskin doz bağımlı olduğu belirtilmiştir (37). Alkolün meme kanseri riskini arttırma üzerinde etkisi araştırılmış, kanda östrojen ve androjen seviyelerini arttırmasının bu konuda etkili olduğu gösterilmiştir. Hormon pozitif meme kanseri hastalarında alkolün bu etkisi belirgin olarak izlenmiştir (38).

Obez veya aşırı kilolu kadınlarda yapılan çalışmalarda postmenapozal meme kanseri görülme riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir (39).

Dolaşımda artan östrojen mekanizması ile postmenopozal meme kanseri riski arasında bağlantı kurulmuştur. VKİ artışı ile risk ilişkilendirilmiştir (40).

2.1.2.7. Fiziksel Aktivite

Fizik aktivitede artışın premenapozal kadınlarda meme kanseri riskini azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (39,41,42). Yapılan birçok çalışmada düzenli fiziksel egzersiz ile meme kanseri riskinin azalması arasında bağlantı kurulmuştur (43,44).

2.1.2.8. Çevresel Faktörler

İnvaziv meme kanseri gelişiminde tütünün fazla tüketilmesi riski %24 oranında arttırmaktadır. Sigaraya başlama yaşının daha erken olması da bu konuda önemli bulunmuştur. Sigara hiç kullanmamış ve premenapozal tütün kullanıcıları karşılaştırılmış, tütün kullananlarda meme kanseri riski %61 oranında fazla bulunmuştur (45).

2.1.2.9 Benign ve Premalign Meme Hastalıkları

Meme kanseri hikayesi olan bir kadında diğer memede meme kanseri gelişme riski 4-5 kat daha yüksek olarak bilinmektedir. Bu riskin özellikle 40 yaşından önce meme kanseri gelişen kadınlarda daha belirgin olduğu ortaya konulmuştur (46). Duktal Karsinoma İn situ (DCIS) ve Lobuler Karsinoma İn situ (LCIS) olan vakalarda meme kanseri gelişme riski genel popülasyonla kıyaslanmış, bu vakalarda riskin 8-10 kat daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (47). Yakın zamandaki bir meta-analizde, pozitif sınırı olan DCIS hastaları için ipsilateral meme tümörü rekürrensi riskinin negatif marjları olan hastalara kıyasla 2.25 kat daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (48). LCIS'li kadınlarda genel popülasyona kıyasla meme kanseri gelişme riski 7-10 kat artış göstermiştir (49-51).

Memenin benign lezyonları temel olarak 3 başlık altında incelenmektedir.

1- Nonproliferatif lezyonlar (fibrokistik değişiklikler, basit kistler, hafif hiperplazi gibi)

2- Atipi olmayan proliferatif lezyonlar (duktal hiperplazi, fibroadenom gibi)

3- Atipili proliferatif lezyonlar (atipik lobuler hiperplazi, atipik duktal hiperplazi gibi)

Nonproliferatif lezyonlarda meme kanseri riskinde belirgin artış izlenmemiştir. Atipi olmayan proliferatif lezyonlarda risk genel popülasyonla kıyaslanmış, bu vakalarda riskin genel popülasyona göre 1.5-2 kat daha fazla olduğu ortaya konulmuştur. Atipili proliferatif lezyonlarda ise riskin 4-5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (52).

Mamografide dens (yoğun) özellikteki memenin meme kanseri riski ile bağlantısı olduğu ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalarda rölatif riskin yaklaşık 2-6 kat arasında değiştiği gösterilmiştir (53). Fakat dens meme, HRT veya ailesel veya genetik nedenlerle de ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, bazı çalışmalar da meme kanseri için bir risk faktörü oluşturmadığı konusunda görüşler belirtilmektedir (54).

2.1.3.Meme Kanseri'nde Tarama

Tarama mamografisiyle meme kanseri tanısı erken evrede tespit edilebilmekte ve kanser yayılımı başlamadan erken müdahale şansına olanak sağlamaktadır. Randomize 22 klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre tarama mamografisinin, 40 ila 74 yaş arasındaki kadınlarda, özellikle de 50 yaş üzeri kadınlarda meme kanseri ölümlerinin azaltılmasında etkili olabileceği vurgulanmıştır (55). 40-49 yaş arasındaki kadınlar için mamografik taramanın etkinliği konusunda tartışmalar sürmektedir (56). 40 yaşın üzerindeki kadınlarda mamografik taramayı önermektedir (22).

Amerikan Kanser Derneği (ACS, American Cancer Society); sağlıklı yaşlı bir kadın için tedavi alabilecek durumdaysa, meme kanseri taramasına devam edilmesini desteklemektedir (57).

Meme kanseri için erken teşhiste mamografinin en etkin yöntem olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmaktadır. Yağlı meme dokusu olan, postmenopozal kadınlarda mamografide yanlış negatiflik oranı %10'un altında

izlenmiştir. Dens meme dokusu olan kadınlar için ise bu oranın %15'ten daha yüksek olduğu belirtilmiştir (58).

Mamografik bulguların BIRADS sistemi ile sınıflandırılması:

BIRADS 0: Yetersiz. Ek görüntülemeye gereksinim vardır.

BIRADS 1: Olağan meme görüntüleme bulguları

BIRADS 2: Benign görüntüleme bulguları

BIRADS 3: Muhtemel benign bulgular

BIRADS 4: Malignite açısından şüpheli bulgular

BIRADS 5: Muhtemel malign bulgular

BIRADS 6: Biyopsi ile malignite saptanmış lezyon (59)

Sistematik taramanın unsurlarından bir tanesi de kendi kendine meme muayenesidir. Ancak bu durum da başka bir tartışma konusu olmuştur (60). Yapılan bazı önemli çalışmalarda klinik faydanın gösterilmesi için elimizdeki mevcut verilerin bu konuda yetersiz olduğu görüşüne varılmıştır (61,62).

Ultrasonografi temelde mamografiye yardımcı olarak kullanılan yöntemdir. Gebelik, laktasyon ve 30 yaş altı kadınlarda temel görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda ultrasonografinin kişisel deneyimlere bağlı olması, mikrokalsifikasyonları göstermede yetersiz kalabilmesi meme kanseri görüntülemesinde tek başına kullanılmaması gerektiğini göstermektedir. Ultrasonografinin en önemli faydalarından bir tanesi kitlenin kistik- solid ayrımını yapmasıdır. Özellikle non-palbabl kitleleri lokalize etmek, iğne biyopsisi yapmak için ultrasonografiden faydalanılır. Son çalışmalarda mamografi ve ultrasonografi birlikte kullanıldığında dens memelerde yakalanan kanser vakaları büyük ölçüde artış göstermiştir (63).

Meme MRG'si belirli hastalarda meme kanserinin tanı yöntemleri arasında önemli bir yer edinmiştir. Meme MRG'nin, mamografi ve ultrasonografiye göre bazı üstünlükleri bulunmaktadır. Bunlar içerisinde meme lezyonunun şekli, konturlarını, boyutlarını daha iyi göstermesi yer almaktadır. Ayrıca meme parankimi ve bu zemindeki kitle lezyonlarının özelliklerini daha iyi

gösterdiği bilinmektedir (63,64). 2007'de ACS yaşadıkları süre boyunca en az %20 risk taşıyan yüksek riskli kadınların mamografi taramalarına ek olarak MRG eklenmesini desteklemektedir (22).

Ülkemizde 40-69 yaş arası tüm kadınlara meme kanserinin erken evrede teşhisi amacıyla 2 yılda bir mamografi ile tarama yapılmaktadır. Bu konuda etkinliğin artırılması için tüm kadınlara klinik olarak meme muayenesi uygulanmaktadır. Ek olarak 20 yaşından sonra her kadına kendi kendine meme muayenesi için danışmanlık hizmeti de verilmektedir (65).

2.1.4. Meme Kanseri'nde Tanı

Memede görüntüleme yöntemleri veya fizik muayenede şüpheli bir lezyon saptandığında kesin tanı için uygun adımlar izlenmelidir. Burada altın standart, biyopsi örneğinin histopatolojik olarak incelenmesi esasına dayanır. Lezyonun palpe edilebilirliği, kitle yapısı, meme parankiminde lokalizasyonu kesin tanı koymak için en doğru yöntemin belirlenmesi için önemlidir (22).

2.1.5. Meme Kanserinde Sınıflama

İnvaziv meme karsinomları çeşitli histolojik alt tiplerden oluşur. Bu tipler , invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom, duktal/lobüler, müsinöz , tübüler, medüller ve papiller karsinomlar olarak gruplandırılır (66). Diğer alt tipler olan metaplastik meme kanseri ve invaziv mikropapiller meme kanseri vakaların % 5'inden daha azını oluşturmaktadır (67).

Tablo 2.1. Meme kanseri histolojik tiplerinin yüzde dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014) (3)

Histolojik Tip	% dağılım	Histolojik Tip	% dağılım
Duktal ve Lobüler	%91,1	Müsinöz	%1,7
Infiltratif Duktal Karsinom	84,8	Adenokarsinom	%4,5
Lobuler Karsinom	6,1	Kompleks epitelyal	%0,8
Intraduktal Karsinom ve In Situ Lobuler	2,8	Yassı Hücreli	%1,1
Infiltratif Duktal Mikst/Karışık Diğer Tür	2,5	Fibroepitelyal	%0,3
Infiltratif Duktuler Karsinom	0,3	Deri ekleri	%0,2
Medüller Karsinom	0,9	Diğer*	%0,4
Infiltratif Lobuler Mikst/ Karışık Diğer Tür	0,3		
Diğer*	2,3	TOPLAM	%100

*Asiner hücreli karsinom, Yumuşak doku tümörleri ve sarkomları, Fibromatöz, Fibroepitelyal, Kan damarı

2.1.6 Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Meme kanseri tanısı konulduktan sonra prognoza göre tedavi durumu değerlendirilir. Burada tümörün karakteri ve hastanın performansı, komorbid hastalıkları tedavi seçimini büyük oranda belirleyecektir. Erken evre meme kanserinin ilk tedavisi primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır (22).

2.1.6.1 Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

Erken evre meme kanserinde en önemli prognostik faktörlerden bir tanesi aksiller lenf nodu tutulumudur. Aksiller lenf nodu tutulumu prognozun belirlenmesinde çok önemlidir, 4 başlık altında incelenmektedir.

- 1- Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalar
- 2- 1-3 arası lenf nodu tutulumu olan hastalar
- 3- 4-9 arası lenf nodu tutulumu olan hastalar
- 4- 10 ve üzeri lenf nodu tutulumu olan hastalar.

5 yıllık sağ kalımlar geriye yönelik değerlendirildiğinde, aksiler lenf nodu tutulumu olmayanlarda sağ kalım oranı %82.8 olarak görülmüştür. 1-3 arası lenf nodu tutulumu olanlarda sağ kalım oranı %73, 4-9 arası lenf nodu tutulumu olanlarda %45.7, 10 ve üzeri lenf nodu tutulumu olanlarda ise %28.4 olarak saptanmıştır. Lenf nodu tutulum sayısı ile metastaz riski ve klinik gidişat arasında bağlantı kurulmuştur (68).

2.1.6.2. Tümör boyutu

Meme kanserinin takiplerinde tekrarlama riski ve meme kanserine bağlı mortalitede tümörün boyutu en önemli faktörlerin başında gelmektedir ve bu durum rekürrens ve metastaz oranlarının artması ile doğru orantılıdır (69,70).

2.1.6.3. Histolojik Tip ve Grade

Patolojik olarak belirlenen hücre tipi prognoz açısından en önemli faktörler arasında yer almaktadır. İnvaziv duktal karsinom en sık görülen meme kanseri tipi olmakla beraber tubüler, papiller, musinöz ve medüller tiplerinde prognoz daha iyi olduğu bilinmektedir. İnflamatuvar meme kanserlerinin ise prognozu en kötü olan meme kanseri tipidir (71).

Grade (Derece) tümör hücresinin, normal meme hücresine ne kadar benzediğini gösteren bir tanımlamadır (72). Histolojik grade'nin sağ kalım üzerine etkileri üzerinde araştırmalar devam etmektedir, ancak bu konu tam olarak aydınlatılamamıştır. Histolojik grade artışı ile meme kanserinde nüks riski artış göstermektedir (73).

2.1.6.4. Yaş

Meme kanseri tanısı alınan yaş prognozda çok önemli bir faktör olarak yer almaktadır. Yapılan çalışmalar 35 yaşın öncesinde tanı alan meme kanserli hastalarda hastalığın seyrinin daha kötü olduğunu yansıtmaktadır (74,75). Genç yaşta meme kanseri, bazı kötü prognostik faktörlerle ilişkili olarak bulunmuştur (76).

2.1.6.5. Hormonal Reseptörler

Östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) pozitifliği; meme kanseri için en önemli prognostik faktörler arasında yer almaktadır (77). ER pozitif tümörlerde hormonal tedaviye cevap değerlendirilmiş ve yanıtın %55-60 oranında olduğu görülmüştür. ER negatiflerde ise bu oran %8 civarlarında izlenmiştir (78). Metastatik ve primer meme kanserlerinde ER ve/veya PR pozitifliği %45-40 civarında izlenmiştir (79). Tanı aldıktan 3 yıl içerisinde nüks oranları değerlendirilmiştir. ER negatif tümörlerde ER pozitif tümörlere göre daha fazla nüks oluşmuştur. Kemik ve yumuşak dokuda ER pozitif tümörlerin, beyin ve karaciğerde ER negatif tümörlerin daha sık metastaz yaptıkları görülmüştür. Hastalık nüksünde PR, ER'ye kıyasla daha etkin olarak değerlendirilmektedir (80).

2.1.6.6. HER2 / NEU (C-erbB-2) (Human Epidermal growth factor Receptor 2)

Meme kanserlerinin %20 ile %35 inde en önemli aşırı ekspresyon gösteren EGFR, HER-2 olarak bilinmektedir. HER-2'nin rolü hakkında yapılan araştırmalarda hücre diferansiyasyonunda ve proliferasyonunda etkili olduğu görülmüştür (81).

HER2 geni amplifikasyonu, FISH (floresan in situ hibridizasyon) ile ölçülen kopya sayısı olarak tanımlanır. HER2 aşırı ekspresyonu ise, membranöz proteinin fazla ekspresyonu olarak tanımlanır (82). Gen amplifikasyonu ve protein aşırı ekspresyonu güçlü korelasyon gösterir. HER2 amplifikasyonu fazla proliferatif, yüksek dereceli, ER negatif tümörler ile ilişkilidir. HER2'ye yönelik terapi içermeyen çalışmaların çoğunda, relaps riski ve daha kısa sağkalım riski artmıştır. HER 2 pozitifliği kötü bir prognostik faktördür (22).

2.1.6.7. Proliferasyon markerları

Tümörlerin prognozu hakkında bilgi edinmek için kullanılmakta olan proliferasyon hızları bazı yöntemlerle hesaplanabilmektedir. Kötü prognostik gidişatta yüksek proliferasyon oranları özellikle tedavi edilmemiş hastalarda,

sorumlu tutulabilmektedir. Proliferatif oran; Ki-67,S faz fraksiyonları, timidin labelling indeksi, mitotik indeks gibi bazı metodlarla ölçülebilmektedir (83).

2.1.6.8. İmmunhistokimyasal Sınıflandırma

Bilinen sınıflamada tümörün morfolojisi ile tümörler prognoz ve tümörün davranışına göre ayrılmaktadır. Bu sınıflama tümörün prognozunu göstermede yetersiz kalmaktadır. Yeni ortaya çıkan moleküler yöntemlerin, sınıflama sistemlerine katkıda bulunacağı konusunda çalışmalar mevcuttur (84). Bu bağlamda yapılan immunohistokimyasal sınıflandırma ER, PR, HER-2 ve Ki-67'nin ekspresyonel durumları ile değerlendirilmiştir. Bu sınıflama meme kanserinin moleküler sınıflaması olarak bilinmektedir (85,86).

Meme kanserinde 5 farklı immünohistokimyasal sınıflama yapılmıştır (87):

- Luminal A (ER pozitif ve/veya PR pozitif, HER-2 negatif ve Ki-67 \leq 14%),
- Luminal B HER-2(-) (ER pozitif ve/veya PR pozitif HER-2 negatif ve Ki-67 $>$ 14 ya da ER pozitif ve/veya PR pozitif, HER-2 negatif, Ki-67 ekspresyonuna bakılmaz),
- Luminal B HER-2(+) (ER pozitif ve/veya PR pozitif HER-2 pozitif ve Ki-67 $>$ 14 ya da ER pozitif ve/veya PR pozitif, HER-2 pozitif, Ki-67 ekspresyonuna bakılmaz),
- HER-2 pozitif (ER negatif, PR negatif, HER-2 pozitif),
- Üçlü negatif (ER negatif, PR negatif, HER-2 negatif)

En sık Luminal A ve Luminal B görülmektedir. İki tipte de ER veya PR pozitifliği görülmektedir. Fakat Luminal A daha düşük dereceli bir tiptir. Tipik olarak daha düşük proliferatif indekslere sahiptir. Luminal B daha proliferatif özelliklere sahiptir. Bazal-like subtip güçlü proliferasyon özelliğine sahiptir. ER, PR ve HER2 ekspresyonu açısından için üçlü negatif olarak görülmektedir (22).

2.1.7. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinin evrelendirilmesi, primer tümör (T), bölgesel lenf nodları (N) ve uzak metastazların (M) değerlendirilmesi olarak yapılır. 60 yıla yakın süredir TNM evreleme sistemi kullanılmaya devam edilmektedir (88).

2.1.7.1 Meme Kanserinde TNM Sınıflandırılması

Meme kanserinde aşağıdaki TNM sınıflaması kullanılmaktadır (89) :

T-Primer tümör

Tx - saptanamayan tümör

T0 - primer tümöre ait bulgu yok

Tis - karsinoma in situ

Tis (DCIS) - duktal karsinoma in situ

Tis (LCIS) - lobuler karsinoma in situ

Tis (Paget) - tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı

T1 - tümör en büyük boyutunda 2 cm veya daha az

T1mi - mikroinvazyon en büyük boyutunda 0. 1 cm veya daha az

T1a - tümör en büyük boyutunda 0. 1 cm den büyük, 0. 5 cm den küçük

T1b - tümör en büyük boyutunda 0. 5 cm den büyük, 1 cm den küçük

T1c - tümör en büyük boyutunda 1 cm den büyük, 2 cm den küçük

T2 - tümör en büyük boyutunda 2 cm den büyük, 5 cm den küçük

T3 - tümör en büyük boyutunda 5 cm den büyük

T4 - tümörün boyutuna bakmaksızın göğüs duvarına veya deriye direkt yayılım olması

T4a - göğüs duvarına yayılım (pektoral kası içermeyecek şekilde)

T4b - ödem (portakal kabuğu görünümü) veya meme derisinde ülserasyon veya aynı taraf memede satellit deri nodülleri

T4c - T4a ve T4b nin birlikte görülmesi

T4d - inflamatuvar karsinom

N-Bölgesel Lenf Nodları

Nx - bölgesel lenf nodları daha önce çıkarıldığı için elde edilemiyor

N0 - bölgesel lenf nodlarına metastaz yok

N1- ipsilateral fikse olmayan lenf nodu metastazı

N2- ipsilateral fikse aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarına metastaz

N2a - birbirlerine veya diğer yapılara fikse olan aksiller lenf nodu metastazı

N2b - aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz olması

N3 - aksiller lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikuler ya da supraklavikuler lenf nodu metastazı olması, veya aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak gösterilmiş ipsilateral internal mammaryal lenf nodu metastazı olması

N3a - ipsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı olması

N3b - ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammaryal lenf nodu metastazı

N3c - ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

pN-Bölgesel lenf nodları

pNx - bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (daha önce çıkartılmış veya çıkartılmamış)

pN0 - bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN1mi - mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı >0. 2 mm, < 2mm

pN1 - ipsilateral 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak tespit edilmeyen, ancak sentinel lenf nodu araştırmasında internal mammaryal lenf nodlarında mikrometastaz

pN1a - 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz-en az biri 2 mm den büyük

pN1b - klinik olarak görülemeyen ancak sentinal lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş internal mammaryal lenf nodunda mikrometastaz

pN1c - pN1a ve pN1b nin birlikte olma durumu

pN2 - ipsilateral 4-9 aksiller lenf nodu metastazı ve/veya aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryal lenf nodlarında tutulum

pN2a - 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz-en az biri 2 mm den büyük

pN2b - aksiller lenf nodu tutulumu olmaksızın klinik olarak tespit edilmiş internal mammaryal lenf nodunda tutulum

pN3 - ipsilateral aksiller lenf nodlarında 10 veya daha üzeri lenf nodu tutulumu veya infraklavikuler lenf nodu tutulumu veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodu tutulumu ve en az 1 aksiller lenf nodu

tutulumu veya sentinal biyopsi ile tespit edilen ipsilateral internal mammaryal lenf nodu tutulumu ve en az 3 aksiller lenf nodu tutulumu

pN3a - 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı en az biri 2 mm den büyük veya infraklavikuler lenf nodu metastazı

pN3b - klinik olarak tespit edilmiş internal mammaryal lenf nodu metastazı ve beraberinde en az 1 tane aksiler lenf nodu metastazı veya sentinal lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş internal mammaryal lenf nodu metastazı ve beraberinde en az 3 tane aksiler lenf nodu metastazı

pN3c - supraklavikuler lenf nodu metastazı

M-Uzak Metastaz

Mx - değerlendirilemeyen uzak metastazlar

M0 - uzak metastaz yok

M1 - uzak metastaz var

Tablo2.2. Meme kanseri TNM evrelemesi (90,91):

TNM Evresi	Tm boyutu	LN sayısı	Metastaz	TNM Evresi	Tm boyutu	LN sayısı	Metastaz
Evre 0	Tis	N0	M0	Evre IIIA	T0	N2	M0
Evre I	T1	N0	M0		T1	N2	M0
Evre IIA	T0	N1	M0		T2	N2	M0
	T1	N1	M0		T3	N1	M0
	T2	N0	M0		T3	N2	M0
Evre IIB	T2	N1	M0	Evre IIIB	T4	Herhangi N	M0
	T3	N0	M0		Herhangi T	N3	M0
				Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.1.8. Meme Kanserinde Korunma

Bir kadının hayatı boyunca meme kanserine yakalanma riski %11-12.57 olarak bilinmektedir. Bu risk göz önüne alındığında meme kanserinde koruyucu önlemler dikkate alınmalıdır. Epidemiyolojik çalışmalar değerlendirildiğinde

meme kanseri kadınlarda ölüm riskini oluşturan en önemli nedenlerden biridir. Bu riski azaltacak koruyucu önlemler büyük önem kazanmaktadır (92).

2.1.8.1. Kemoprevensiyon

HR pozitif meme kanseri tedavisinde yer alan Tamoksifenin kanserin nüks etmesini önlediği ve kontralateral meme kanseri insidansını azalttığı gösterilmiştir. Tamoksifenin kemik üzerinde ve koroner arter hastalığında koruyucu olduğu bilinmektedir. Ancak Tamoksifen endometrium kanseri riski, pulmoner emboli riski ve derin ven trombozu riskini arttırmaktadır. Bu nedenle yarar-zarar ilişkisi göz önüne alınarak meme kanseri riski taşıyanlarda Tamoksifen kullanımı korunma açısından dikkatle değerlendirilmelidir (93).

Yapılan 2 çalışmada (MORE, Multiple Outcomes of Raloxifene ve RUTH, Raloxifene Use for the Heart) Raloksifen'in etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) ile tedavi edilen grupta meme kanseri insidansında önemli ölçüde azalma saptanmıştır (94-96).

2.1.8.2. Profilaktik mastektomi

Profilaktik bilateral mastektomi, önleyici metod olarak uzun süredir kullanılmaktadır. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarının varlığı ve aile hikayesi göz önüne alınarak yüksek riskli hastalar geriye yönelik değerlendirilmiştir. Sonuç olarak profilaktik bilateral mastektomi meme kanseri oranını %90 civarında azalttığı gösterilmiştir (97-100).

2.2.α-Metilaçil-Koenzim A Rasemaz (AMACR)

AMACR dallanmış zincirli yağ asitlerinin safra asidi biyosentezinde ve β oksidasyonunda önemli rol oynayan mitokondriyal ve peroksizomal bir enzimdir (9). Diyetteki yüksek dallanmış zincirli yağ asitleri seviyeleri AMACR aktivitesinde artışa katkıda bulunabilir. Süt ve sığır eti ürünlerindeki dallı zincirli yağ asitlerine yanıt olarak AMACR seviyeleri artar. Bununla birlikte, AMACR ekspresyonu ve neoplazi bağlantısı daha yeni yapılmıştır. Yüksek verimli moleküler ve doku teknolojilerini kullanarak AMACR'nin prostat kanseri için

önemli bir biyolojik belirteç olduğu ve transkript ve protein seviyelerinde aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir (10).

AMACR, prostat kanseri oluşturan benign prostat bezlerini malign hücrelerden ayırt etmek için bir işaretleyici olarak kullanılır (11-16). AMACR; prostat kanser hücrelerinde temel olarak peroksizomlarda yer almaktadır ancak regülasyonu artış göstermiştir; bu durum DNA'da oluşan oksidatif hasarlar ve açıklanamayan başka sebeplerle bir takım hücrelerde kanserin oluşmasına ve ilerlemesine yol açmaktadır (17). Diyet ile alınan dallanmış zincirli yağ asitlerini prostat hücreleri normal hücrelere göre daha fazla metabolize eder (18-19). Prostat kanserinin aksine, normal meme ve meme kanseri ile AMACR ekspresyonu hakkında çok az şey bilinmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Meme Kanseri Hastalarından Doku Bloklarının Toplanması

Bu çalışmada kullanılan doku örnekleri Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi Patoloji Laboratuvarı ve Çanakkale Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda daha önce invaziv meme kanseri tanısı alan hastalardan toplanmıştır. Her iki merkezde meme ca tanılı hastaların sayısı toplam 153 olarak saptanmış ve bu hasta sayısı ile planlanan çalışma için etik kurul başvurusu yapılmıştır. Çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27/06/2018 tarihinde 13-01 kararıyla uygun bulunmuştur. Çalışmaya 2014-2018 yılları arasında invaziv meme kanseri tanısı almış 50 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar yaş, tümör çapı, lenf nodu metastaz sayısı, hormon reseptör durumu, tümör grade'ı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon durumu açısından değerlendirilmiştir.

3.2. Gereç ve Yöntem

Toplam 153 hastanın her iki merkezden elde edilen örnek sayısı bazı merkezlerde kayıtlı hastaların patoloji bloklarının çeşitli nedenlerle arşivde bulunamaması, bazı tümör bloklarının yeni boyama kesiti için uygun olmaması nedeni ile çalışma hedefi olan sayının (100 hasta) altında bir hasta grubu ile çalışma gerçekleştirilmiştir.

Tümörü demostre eden uygun preparatlar hazır Hematoksilen&Eozin kesitlerden seçildi. Bu kesitlere ait parafin bloklar patoloji blok arşivinden çıkarılarak 2 mikron kalınlığında kesitler adhezivli cama alındı. Daha sonra Dako Autostainer Link48 otomatize immunohistokimya cihazında AMACR antikoru ile cihaz ve antikorun data sheetlerinde belirtildiği şekilde boyama işlemi gerçekleştirildi.

İmmunohistokimyasal olarak boyanan kesitler ışık mikroskopunda küçük büyütmelerde (4x) değerlendirildi. Değerlendirme sonrasında boyanmanın en yoğun olduğu alanlar seçilerek boyanma yoğunluğu, derecesi, yaygınlığı

skorlandı. Boyanma derecesi için büyük büyütmede (40x), 100 hücre seçilerek boyanma derecesi yüzde olarak belirlendi. Boyanma yoğunluğu için: 0: boyanma yok, 1: zayıf yoğunlukta boyanma, 2: orta yoğunlukta boyanma, 3: kuvvetli yoğunlukta boyanma şeklinde semikantitatif skorlama yapıldı. Pozitiflik gösteren her doku için ayrı ayrı H skoru Boyanma derecesi X Boyanma yoğunluğu formülü ile hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS Paket Program 19.0 sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Karegorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 50 hasta dahil edildi. Çalışma grubunun tamamı kadındı. Çalışma grubunun yaş ortalaması $56,7 \pm 13,8$ yıl, ortancası 58,0 (min: 30,0- maks: 86,0) yıldı.

Tablo 4.1. Çalışma grubunun hastalık ile ilgili özellikleri

	n (%)
Tanı	
İnvaziv duktal kanser	47 (94,0)
Diğer	3 (6,0)
Lezyon lokalizasyonu	
Sağ meme	19 (48,7)
Sol meme	20 (51,3)
Tanı şekli:	
Mastektomi	29 (58,0)
Biyopsi	21 (42,0)
AMACR	
Negatif	40 (80,0)
Pozitif	10 (20,0)
AMACR pozitif doku*	
Lenf nodu	6 (42,9)
Tümör	8 (57,1)
AMACR pozitif yaygınlık durumu:	
Yaygın değil	40 (80,0)
Fokal	8 (16,0)
Yaygın	2 (4,0)
Lenf nodu tutulumu	
Tutulum yok	40 (80,0)
Fokal	9 (18,0)

Yaygın	1 (2,0)
Tümör derecesi	
0	40 (80,0)
1	4 (8,0)
2	4 (8,0)
3	2 (4,0)
Lenf nodu derecesi	
0	46 (92,0)
1	3 (6,0)
2	1 (2,0)

%, Sütun yüzdesi, *: Toplam doku sayısına göre hesaplanmıştır.

Tümör yüzdesi ortalaması $29,5 \pm 18,3$, ortancası 30,0'du (min:5,0- maks:50,0). Lenf nodu yüzdesi ortalaması $25,0 \pm 12,9$, ortancası 25,0'ti (min: 10,0- maks:40,0).

H Skoru tümör dokularının %20,0'sinde (n=10), lenf nodlarının %6,0'sında (n=3) pozitif saptandı. Tümör dokusunda H Skoru ortalaması $55,5 \pm 51,6$, ortancası 40,0'ti (min:5,0- maks:150,0). Lenf nodu H Skoru ortalaması $35,0 \pm 39,7$, ortancası 20,0'ydü (min: 5,0- maks: 80,0).

Tablo 4.2. Patolojik materyallerin özellikleri

	n (%)
Boyanma	
Yok	40 (80,0)
Sitoplazmikgranüler	10 (20,0)
Derece	
1	9 (20,0)
2	25 (55,6)
3	11 (24,4)
Nükleer	
1	4 (8,9)

2	24 (53,3)
3	17 (37,8)
Yapısal	
1	3 (7,5)
2	22 (55,0)
3	15 (37,5)
Mitoz	
1	15 (37,5)
2	18 (45,0)
3	7 (17,5)

%%: Sütun yüzdesi

Tablo 4.3. Tümörlerin boyutuna göre gruplaması

	n (%)
1a (0-5mm)	1 (2,3)
1b (6-10 mm)	1 (2,3)
1c (11-20 mm)	14 (31,8)
2 (21-50 mm)	25 (56,8)
3 (>50 mm)	3 (6,8)

%%: Sütun yüzdesi

Çalışma grubunun %96,0'sında (n=48) tümör sayısı 1; %4,0'ünde (n=2) tümör sayısı 2'ydi. Çıkarılan Lenf nodu ortalaması $13,6 \pm 5,8$, ortancası 12,0'ydi (min:4,0- maks: 25,0). Metastatik lenf nodu ortalaması $3,8 \pm 5,8$, ortancası 1,0'di (min: 0,0-25,0).

Tablo 4.4. Çalışma grubunun tümör özellikleri

	n (%)
Kapsül*	
Var	4 (8,0)
Nekroz	
Yok	41 (82,0)

Var	9 (18,0)
Eşlik eden in situ	
Yok	26 (52,0)
Var	24 (48,0)
Patoloji	
Yok	40 (80,0)
Var	10 (20,0)
Lenfovasküler	
Yok	29 (58,0)
Var	21 (42,0)
Perinöral invazyon	
Yok	32 (64,0)
Var	18 (36,0)
Meme başı tutulumu	
Yok	46 (92,0)
Var	4 (8,0)
Meme derisi tutulumu	
Yok	48 (96,0)
Var	2 (4,0)

#: Sütun yüzdesi, *: toplam hasta sayısı üzerinden yüzde

Tablo 4.5. Çalışma grubunun tümör reseptör özellikleri

	n (%)
Östrojen Reseptörü	
Yok	3 (10,0)
Var	27 (90,0)
Progesteron Reseptörü	
Yok	4 (13,3)
Var	26 (86,7)
Kİ67*	
Var	30 (60,0)
C ERB	
Yok	21 (72,4)
Var	8 (27,6)

%%: Sütun yüzdesi, *: toplam hasta sayısı üzerinden yüzde

Çalışma grubunun tamamı yaşamaktadır.

Lenf nodu yaygınlığı olmayanların %100,0'ünde, fokal ya da yaygın lenf nodu yaygınlığı olanların %100,0'ünde AMACR pozitif ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,0001).

Tablo 4.6. AMACR ekspresyonu ile klinik ve patolojik özelliklerin karşılaştırılması

	AMACR negatif	AMACR pozitif	
	n (%)	n (%)	p
Tümör boyutu			1,000
≤2 cm	13 (81,2)	3 (18,8)	
>2 cm	22 (78,6)	6 (21,4)	
Lenf nodu yaygınlığı			0,0001
Yok	40 (100,0)	0 (0,0)	
Fokal	0 (0,0)	9 (100,0)	

Yaygın	0 (0,0)	1 (100,0)	
Lenfovasküler invazyon			0,160
Var	19 (90,5)	2 (9,5)	
Yok	21 (72,4)	8 (27,6)	
Östrojen Reseptörü			0,360
Var	24 (88,9)	3 (11,1)	
Yok	2 (66,7)	1 (33,3)	
Progesteron reseptörü			0,454
Var	23 (88,5)	3 (11,5)	
Yok	3 (75,0)	1 (25,0)	
CERB			0,300
Var	6 (75,0)	2 (25,0)	
Yok	19 (90,5)	2 (9,5)	

℅: satır yüzdesi, p: Ki-Kare Testi

5.TARTIŞMA

AMACR, prostat kanseri oluşturan benign prostat bezlerini ayırt etmek için bir işaretleyici olarak cerrahi patoloji uygulamasında kullanılır (11-16). AMACR; prostat kanser hücrelerinde temel olarak peroksizomlarda yer almaktadır ancak regülasyonu artış göstermiştir; bu durum DNA'da oluşan oksidatif hasarlar ve açıklanmayan başka sebeplerle bir takım hücrelerde kanserin oluşmasına ve ilerlemesine yol açmaktadır (17). Diyet ile alınan dallanmış zincirli yağ asidlerini prostat hücreleri normal hücrelere göre daha fazla metabolize eder (18,19). Prostat kanserinin aksine, normal meme ve meme kanseri ile AMACR ekspresyonu hakkında çok az şey bilinmektedir.

Klinik olarak agresif gastrointestinal stromal tümörlerde kromozom 5p artışları gözlenmiştir. Bu tümörde harekete geçen onkojenler 5p'de karakterize edilmiş olarak bulunmaktadır. 5p'de güçlendirilmiş onkogenleri tanımlamak ve AMACR amplifikasyonunun 5p13.3'deki yerini ve aşırı ekspresyonunu gastrointestinal stromal tümörlerde değerlendirmek için bütüncül genomik ve fonksiyonel çalışmalar yapılmıştır. Otuz yedi tümör örneği, imatinibe duyarlı GIST882 hücre dizini ve imatinib dirençli GIST48 hücre dizini genomik profil kullanılarak DNA dengesizlikleri için analiz edilmiştir. Çeşitli risk kategorilerinden kırk bir tümör örneği, lazer yakalama mikrodiseksiyonu ile saf tümör hücreleri için zenginleştirilmiş ve AMACR mRNA ekspresyonu için incelenmiştir. AMACR spesifik floresan in situ hibridizasyon ve immünohistokimyası doğrulanmış KIT / PDGFRA genotipleri olan 213 vaka dahil 350 bağımsız primer gastrointestinal stromal tümörün doku mikrodizi kesitlerinde değerlendirilmiştir. 5p artışları olan olguların %59'unda, iki ana ampikon, mRNA uyarılmış AMACR genini barındıran biri de dahil olmak üzere yüksek riskli vakalarda farklı şekilde fazla temsil edilen düzensiz kromozomal bölgeleri kapsamıştır. Gen amplifikasyonu olguların %19.7'sinde (69/350) tespit edilmiş ve protein aşırı ekspresyonu ile güçlü bir şekilde ilişkili olmasına rağmen, AMACR-aşırı eksprese eden vakaların %52'si amplifikasyon göstermemiştir. Her iki gen amplifikasyonu ve protein aşırı ekspresyonu, epiteloid histoloji, daha büyük boyut, artmış mitoz, yüksek risk düzeyleri ve istenmeyen genotiplerle anlamlı olarak ilişkili olarak saptanmıştır.

AMACR amplifikasyonu mRNA ve protein ekspresyonunu arttıran ve gastrointestinal stromal tümörlerde artmış hücre proliferasyonu ile agresifliği arttıran bir mekanizma olduğu gösterilmiştir. AMACR overekspresyonunun gastrointestinal stromal tümörlerde negatif prognostik sonuçlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte AMACR ekspresyonunun imatinib dirençli gastrointestinal stromal tümörlerde tedaviye yönelik bir hedef olarak kullanılması öngörülmüştür. AMACR molekülünün gastrointestinal stromal tümörlerde temel bir onkogen olduğu kanıtlanmıştır (101).

Bizim çalışmamızda invaziv meme kanseri ve AMACR arasındaki ilişki immunhistokimyasal yöntemlerle gösterilmeye çalışılmıştır. Burada yapılan bütüncül genomik ve fonksiyonel çalışmalar AMACR ekspresyonunun gösterilmesinde önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamızda invaziv meme kanseri hastalarının doku bloklarının bulunmasında zorluklar, verilerdeki yetersizlikler, çalışmaya alınması planlanan 100 hasta sayısına ulaşılamaması invaziv meme kanseri ve AMACR ekspresyonu arasındaki ilişkiyi göstermemizde temel problemler olarak ortaya çıkmıştır. Buna benzer daha kapsamlı ve geniş vaka serileri ile AMACR ekspresyonu ve buna benzer ilişkili olabilecek diğer prognostik öneme sahip moleküllerin tespit edilebilmesi için geniş kapsamlı çalışmalarla bakılması gerekmektedir.

AMACR aşırı ekspresyonunun prostat karsinomu için önemli bir tanı belirteci olduğu kanıtlanmıştır, ancak son çalışmalarda bu ekspresyonun bazı kanserlerde de önemli olduğu vurgulanmıştır. (kolorektal karsinom, papiller renal hücreli karsinom, hepatosellüler karsinom, melanom, lenfoma, endometrium, akciğer, meme, mesane, sebasöz neoplazmlar) (14,102-110)

AMACR ayrıca yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi ve kolonik adenomlar gibi prekürsör lezyonlarda aşırı eksprese edilir (107). Ancak akciğer kanserinde AMACR ekspresyonunu bildiren sınırlı sayıda çalışma vardır (14,102,107,111).

Shilo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer karsinomu spektrumu içindeki AMACR ekspresyonunu ve hastaların sağkalımı ile ilişkisini araştırılmıştır. 150 skuamöz hücreli karsinom, 150 adenokarsinom, 46 tipik karsinoid, 31 atipik karsinoid, 28 büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve 72 küçük hücreli karsinom dahil olmak üzere 477 akciğer karsinomu, doku mikrodizi temelli örnekler kullanılarak immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Genel olarak, pulmoner tümörler AMACR için vakaların önemli bir yüzdesinde (% 47) pozitif bulunmuştur. Tümör tipleri arasında %22 oranında skuamöz hücreli karsinom, %56 oranında adenokarsinom, %72'sinde tipik karsinoid, %52'sinde atipik karsinoid, %70'i büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve %51'inde küçük hücreli akciğer karsinomu AMACR için pozitif olarak saptanmıştır. Bununla birlikte AMACR pozitif küçük hücreli karsinomlu hastaların AMACR negatif tümörleri olan hastalara göre daha iyi bir sağkalım olduğunu ortaya konulmuştur. Evre I-II olan ancak evre III-IV küçük hücreli karsinomları olmayan hastalarda sağkalım avantajı öngörülmüştür. Bu çalışma doku tabanlı örnekler kullanılarak immünohistokimyasal olarak çalışılmıştır. Bu sonuçlar, prostat kanserine benzer şekilde AMACR'nin aşırı ekspresyonunun sıklıkla pulmoner karsinomlarda oluştuğunu göstermektedir. Ek olarak, evre I-II küçük hücreli akciğer karsinomu ile pozitif korelasyonu, tespit edilmiş, bu tümörün prognozunda AMACR rolünün daha fazla araştırılması gerektirdiği ortaya konulmuştur (111). Bu çalışmada olduğu gibi çalışmanın daha geniş vaka serileri ile yapılması önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamızda hedeflenen invaziv meme kanserinde AMACR ekspresyonunun sağ kalıma etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların tamamının yaşadığı tespit edilmiştir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlandırılmamıştır.

Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 539 malign tümörde AMACR ve immünohistokimyasal analiz ile çeşitli tiplerdeki 222 normal insan dokusunun ekspresyonu araştırılmıştır. Normal dokularda ve seçilmiş tümörlerde AMACR'nin mRNA seviyeleri gerçek zamanlı PCR ile değerlendirilmiştir. AMACR proteini karaciğer (hepatositler), böbrek (tübüler epitel hücreleri), akciğer (sadece bronş epitel hücreleri) ve safra kesesinde (sadece mukozal olarak tespit edilen epitel hücreleri) saptanmışken normal dokuda da AMACR

mRNA'nın yüksek ekspresyonu karaciğer, böbrek ve tükürük bezinde tanımlanmıştır. AMACR mRNA'nın aşırı ekspresyonu, prostat, karaciğer ve böbrek kanserlerinde bulunmuştur ancak nadiren mide ve mesane kanserlerinde bu ekspresyonun olduğu tespit edilmiştir. Bu organlardan kaynaklanan adenokarsinomların yüksek bir yüzdesi, 21'inin (%81) hepatosellüler karsinomunun 17'si ve 24'ünün (%75) renal hücreli karsinomu dahil olmak üzere AMACR'ı eksprese etmektedir. Ek olarak, normal olarak AMACR ekspresyonu olmayan dokulardan kaynaklanan karsinomlar da bu antijen için pozitifdir, bunların 18'i (%94) prostat karsinomu, 29'u (%31) ürotelyal karsinom ve 9'u (%27) gastrik adenokarsinom olarak belirtilmiştir. AMACR için akciğer, meme, pankreas, safra kanalı, adrenal bez, tükürük bezi, over, tiroid ve endometriumdan 250 adenokarsinom vakası negatif veya nadiren pozitif olarak saptanmıştır. Nöroendokrin karsinomların nadiren AMACR'ı ekspre ettiği belirtilmiştir. Melanomlar, skuamöz hücreli karsinomlar, bazal hücreli karsinomlar, yumuşak doku tümörleri (epithelioid sarkomlar ve sinovyal sarkomlar dahil), timomalar ve germ hücreli tümörler AMACR için negatif olarak saptanmıştır. Bu veriler AMACR'nin klinik uygulamada kullanımı için önemli temel bilgiler sağlamakta olduğunu ve ayrıca malign neoplazmlarda AMACR'nin patojenik rolünün anlaşılmasında değerli olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada AMACR mRNA seviyeleri gerçek zamanlı PCR ile değerlendirilmiştir. Gerçek zamanlı PCR yöntemi ile değerlendirme AMACR ekspresyonunun gösterilmesinde önem kazanmaktadır (14). Bizim çalışmamızda immunhistokimyasal yöntemle invaziv meme kanseri ve AMACR ilişkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır. Kullanılan farklı yöntemler AMACR ekspresyonunun gösterilmesinde önem kazanmaktadır.

Agnieszka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme kanseri ve AMACR ekspresyonu arasındaki ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada iki doku mikrodizi belirlenmiştir. İlk doku mikrodizisi, normal meme ve dahil olmak üzere geniş bir meme dokuları spektrumu içeriyordu. (fibrokistik değişiklikler (15 olgu), duktal karsinoma in situ (4 olgu), invaziv karsinom (14 olgu) ve uzak meme kanseri metastazları (10 olgu)). İkinci doku mikrodizi 1987-1991 yılları arasında Michigan Üniversitesi'nde tedavi edilen takip bilgileri ile memenin invaziv

karsinomu olan 160 ardışık hastadan elde edilen dokular dahil edilmiştir. Bu çalışmada normal meme ve meme kanserinde AMACR proteininin ekspresyonu belirlenmiştir ve doku mikrodizileri kullanılarak büyük bir invaziv meme karsinom grubundaki AMACR ekspresyonu ile klinik ve patolojik özellikler arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Bu çalışmada iki bağımsız skorlama sistemi kullanılmıştır: standart bir patoloğa dayalı yaklaşım ve nicel bir analiz sistemi. AMACR'nin normal meme epitelinde, invaziv karsinomlarda ve prekürsör lezyon duktalinde ekspresyon olduğu belirlenmiştir. İnvaziv karsinomlar grubunda AMACR'nin bağımsız prognostik önemi olmamasına rağmen, ekspresyon seviyelerinin tümör farklılaşması derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (112).

Çalışmamızda 2014-2018 yılları arasında invaziv meme kanseri tanısı almış 50 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların doku blokları değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar yaş, tümör çapı, lenf nodu metastaz sayısı, hormon reseptör durumu, tümör grade'ı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon durumu açısından değerlendirilmiştir. Çalışmaya başlarken iki merkezden toplam 153 hastanın değerlendirilmesi planlanmıştır. Ancak her iki merkezden elde edilen örnek sayısı, bazı merkezlerde kayıtlı hastaların patoloji bloklarının çeşitli nedenlerle arşivde bulunamaması, bazı tümör bloklarının yeni boyama kesiti için uygun olmaması nedeni ile çalışma hedefi olan sayının altında bir hasta grubu ile çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda yaşanan bu zorluklar çalışmamızda planlanan invaziv meme kanseri ve AMACR ekspresyonu ilişkisini ortaya koymakta zorluklar yaşatmıştır.

Yaptığımız çalışmada çalışmaya alınan 50 hastanın doku bloklarında AMACR ekspresyonu değerlendirildi. 10 hastada AMACR ekspresyonu pozitif olarak görüldü. Yapılan değerlendirmede 40 hastada AMACR ekspresyonu negatifti. Bu durum çalışmada amaçlanan invaziv meme kanserinde prognostik özellikler ve AMACR ekspresyonu ilişkisinin değerlendirilmesi açısından zorluk oluşturdu. Yalnızca 10 hastada AMACR ekspresyonunun invaziv meme kanserinin prognostik özelliklerle ilişkisi değerlendirilebildi. Burada AMACR ekspresyonu pozitif hasta sayısının azlığı yapılan değerlendirme için istatistiksel anlamlandırmada zorluk olarak karşımıza çıktı. Bir diğer sorun da AMACR ekspresyonu pozitif 10 hastanın verilerinde bazı yetersizlikler saptanması oldu.

Yaptığımız çalışmada değerlendirilmeye alınan invaziv meme kanseri tanısı almış 50 hastanın 10'unda AMACR pozitifliği tespit edildi. Yine çalışmamızda hedeflenen invaziv meme kanserinde AMACR ekspresyonunun sağ kalıma etkisi değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların tamamının yaşadığı tespit edildi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlandırılmadı.

Çalışmamızda değerlendirilen diğer parametrelerin yaş, lokalizasyon, operasyon şekli, tümör yaygınlığı, lenf nodu yaygınlığı, tümör derecesi, boyanma özellikleri, tümör boyutu, kapsül durumu, nekroz varlığı, eşlik eden insitu, ek patolojik bulgu, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, meme başı tutulumu, meme derisi tutulumu, cerrahi sınırdaki tümör durumu, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, Ki-67 ve C-ERB B2 pozitifliği verilerinin yetersizliği ve AMACR ekspresyonu pozitifliğinin sayısal olarak az olması nedeniyle istatistiksel olarak ilişkilendirilemedi.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

AMACR dallanmış zincirli yağ asitlerinin safra asidi biyosentezinde ve β oksidasyonunda önemli bir rol oynayan mitokondriyal ve peroksizomal bir enzimdir (9). Yüksek verimli moleküler ve doku teknolojilerini kullanarak, AMACR'nin prostat kanseri için önemli bir biyolojik belirteç olduğu ve transkript ve protein seviyelerinde aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir (10). Prostat kanserinin aksine, normal meme ve meme kanseri ile AMACR ekspresyonu hakkında çok az şey bilinmektedir. Meme kanseri hastalarında prognostik belirteçler ile saptanan ilişki düzeyinin hasta prognozu ve sağkalımına yönelik tedavi planlamasında katkı sağlaması, literatüre ışık tutulması, AMACR molekülünün meme kanseri için yeni bir prognostik marker olarak kullanılması öngörülebilmektedir.

Hasta sayılarımızın azlığı nedeniyle prognostik ve patolojik sınıflara ayırdığımızda her grupta az hasta olması AMACR ekspresyonu ile muhtemel bazı ilişkileri göstermemiş olabilir. Ancak daha kapsamlı ve geniş vaka serileri ile AMACR ekspresyonu ve buna benzer ilişkili olabilecek diğer prognostik öneme sahip moleküllerin tespit edilebilmesi için geniş kapsamlı çalışmalarla bakılması gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. (2012). Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. Erişim:<http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/860-yeni-dünya-kanser-istatistikleri-yayinlandi.html> Erişim Tarihi:29.07.2018.
2. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, Carlson RW, Azavedo E, Harford J. Guidline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries. *Cancer* 2008;113:2221-2243.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser İstatistikleri 2017.Erişim:<http://kanser.gov.tr/Dosya/2017Haberler/2014RAPOR.pdf> Erişim Tarihi: 13.10.2018.
4. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6)djv048.
5. Ronco A, De Stefani E, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. Meat, fat and risk of breast cancer: a case-control study from Uruguay. *Int J Cancer* 1996; 65:328–31.
6. Richardson S, Gerber M, Cenee S. The role of fat, animal protein and some vitamin consumption in breast cancer: a case control study in southern France. *Int J Cancer* 1991;48:1–9.
7. Mobley JA, Leav I, Zielie P, et al. Branched fatty acids in dairy and beef products markedly enhance a-methylacyl-CoA racemase expression in prostate cancer cells in vitro. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12: 775–83.
8. Willett WC. Diet and cancer: one view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:3–8.
9. Amery L, Fransen M, De Nys K, Mannaerts GP, Van Veldhoven PP. Mitochondrial and peroxisomal targeting of 2-methylacyl-CoA racemase in humans. *J Lipid Res* 2000;41:1752–9.

10. Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM, et al. α -Methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *JAMA* 2002;287:1662–70.
11. Beach R, Gown AM, De Peralta-Venturina MN, et al. P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-gauge needle biopsies. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1588–96.
12. Jiang Z, Woda BA, Yang XJ. α -Methylacyl coenzyme A racemase as a marker for prostate cancer. *JAMA* 2002;287:3080–1; author reply 3081.
13. Jiang Z, Iczkowski KA, Woda BA, Tretiakova M, Yang XJ. P504S immunostaining boosts diagnostic resolution of “suspicious” foci in prostatic needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2004;121:99–107.
14. Jiang Z, Fanger GR, Woda BA, et al. Expression of α -methylacyl-CoA racemase (P504s) in various malignant neoplasms and normal tissues: a study of 761 cases. *Hum Pathol* 2003;34:792–6.
15. Magi-Galluzzi C, Luo J, Isaacs WB, Hicks JL, de Marzo AM, Epstein JI. α -Methylacyl-CoA racemase: a variably sensitive immunohistochemical marker for the diagnosis of small prostate cancer foci on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1128–33.
16. Kuefer R, Varambally S, Zhou M, et al. α -Methylacyl-CoA racemase: expression levels of this novel cancer biomarker depend on tumor differentiation. *Am J Pathol* 2002;161:841–8.
17. Siqun L. Zheng, Bao-li Chang, Dennis A. Faith, Jill R. Johnson, Sarah D. Isaacs, Gregory A. Hawkins, Aubrey Turner, Kathy E. Wily, Eugene R. Bleecker, Patrick C. Walsh, Deborah A. Meyers, William B. Isaacs and Jianfeng Xu. (2002, Ekim 15) Sequence Variants of 74 α – Methylacyl-CoA Racemase Are Associated with Prostate Cancer Risk. *Cancer Research* 62,6485- 6488.
18. Zha S, Ferdinandusse S, Hicks JL, Denis S, Dunn TA, Wanders RJ, Luo J, De Marzo AM, Isaacs WB. (2004, December 14)
19. Chandan Kumar-Sinka, Rajal B. Shah, Bharathi Laxman, Scott A. Tomlins, Jason Harwood. (2004) Elevated α -Methylacyl-CoA

- Racemase Enzymatic Activity in Prostate Cancer. *American Journal of Pathology*: 164, 787-793
20. Cancer Statistics, 2018 Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal. *CA CANCER J CLIN* 2018;68:7–30
 21. Ellis I.O, Schnitt S.J, Sastre-Garau X, Bussolati G, Tavassoli F.A, Eusobi V, Peterse J.L, Mukai K, Tabar L, Jacquemier J, Cornelisse C.J, Sasco A.J, Kaaks R, Pisani P, Goldgar D.E, Devilee P, Cleton-Jansen M.J, Borrosen-Dale A.L, Veer L.V, Sapino A: Invasive Breast Carcinoma. In: Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genital Organs*. IARC Press: Lyon 2003, 9-112.
 22. American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2010). *Medical Oncology Self-Evaluation Program, Chapter 6, Breast Cancer, Second Edition*. p.:1-14. Athens.
 23. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*.2001;358(9291):1389-1399. PMID: 11705483
 24. Sabiston textbook of surgery. *The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. D. Beauchamp, B.M. Evers, Kenneth L. Mattox (17. edition). 2010:884
 25. Schwartz's Principles of Surgery. F.Charles, D.K.Andersen, T.R.Billiar David, L.Dunn, J.G.Hunter (10. Edition) 2015:515
 26. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study; exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(7):519-527. PMID: 15229477
 27. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, et al. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(3):218-228. PMID:14759989
 28. Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(1):123-139. PMID: 17578664

29. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, et al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA*. 2002;287(6):734-741. PMID: 11851540
30. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(4):328-332.
31. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333. PMID: 12117397
32. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *The Lancet*. 2004;363(9407):453-5.
33. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'fallon JR, Hatfield AK, Nelimark RA, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(6):347-52.
34. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 21-32.
35. Murtaugh MA, Sweeney C, Giuliano AR, Herrick JS, Hines L, Byers T, et al. Diet patterns and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women: the Four-Corners Breast Cancer Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(4):978-84.
36. Catsburg C, Kim RS, Kirsh VA, Soskolne CL, Kreiger N, Rohan TE. Dietary patterns and breast cancer risk: a study in 2 cohorts. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;101(4):817-23
37. Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101 (5):296-305
38. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status- A meta-analysis of epidemiological studies. *International Journal of Cancer*. 2008;122 (8):1832-41.

39. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008;58(6):347-71.
40. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-1638. PMID: 12711737
41. Howard RA, Leitzmann MF, Linet MS, Freedman DM. Physical activity and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the US Radiologic Technologists cohort. *Cancer Causes & Control*. 2009;20(3):323-33.
42. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: Results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 2006;15(1):57-64.
43. Brown WJ, Burton NW, Rowan PJ. Updating the evidence on physical activity and health in women. *Am J Prev Med*. 2007;33(5):404-411. PMID: 17950406
44. Lee IM. Physical activity and cancer prevention—data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(11):1823-1827. PMID:14600545
45. Armes JE, Egan A, Southey MC, Dite GS, McCredie MR, Giles GG, et al. The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations. *Cancer*. 1998;83(11):2335-45.
46. Kollias J, Ellis I, Elston C, Blamey R. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 1999;25 (6):584-9.
47. Ashbeck EL, Rosenberg RD, Stauber PM, Key CR. Benign breast biopsy diagnosis and subsequent risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2007;16(3):467-72.
48. Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(1):1–14.

49. Page DL, Kidd TE Jr, Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol.* 1991; 22: 1232–1239.
50. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer.* 1985; 55: 2698–2708.
51. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Randimbison L, Te VC. Second cancers following in situ carcinoma of the breast. *Int J Cancer.* 1998; 77: 392–395.
52. Degenim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *Journal of clinical oncology.* 2007;25 (19):2671-7.
53. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol.* 2005;6(10):798-808. PMID: 1618986
54. Douglas JA, Roy-Gagnon MH, et al. Mammographic breast density-evidence for genetic correlations with established breast cancer risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(12):3509-3516. PMID: 19029399
55. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, De Koning HJ, Draisma G, et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Annals of internal medicine.* 2009;151(10):738-47.
56. Retsky M, Demicheli R, Hrushesky W. Breast cancer screening for women aged 40-49 years: screening may not be the benign process usually thought. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(20):1572.
57. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening update 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003;53(3):141-169. PMID: 12809408
58. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA.* 1996;276(1):33-38. PMID: 8667536

59. Acr, 2013 ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System. 2014: American Collage of Radiology.
60. U.S. Preventive Services Taskforce: Screening for breast cancer recommendations and rationale. *Ann Intern Med.* 2002;137 (5Part1): 344-346.
61. Thomas DB, Gao DL, Self SG, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(5):355-365. PMID:9060957
62. Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Bavli JL, et al. The role of breast self-examination in early breast cancer detection (results of the 5 years USSR/WHO randomized study in Leningrad). *Eur J Epidemiol.* 1992;8(4):498-502. PMID:1397215
63. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, et al. Türkiye’de Meme Kanseri Erken Tanı ve Tarama Programlarının Hazırlanması: “Sağlık Bakanlığı meme kanseri erken tanı ve tarama alt kurulu raporu. *Meme Sağlığı Dergisi Journal Breast Health.* 2009;5(3)
64. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology.* 2004;233(3):830-849.
65. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları Erişim: <http://kanser.gov.tr/Dosya/tarama/meme.pdf>. Erişim Tarihi: 01.08.2018
66. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:1046.
67. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: *Diseases of the Breast, 4th*, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2009. p.386.
68. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patie

- nts with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983;52 (9):1551-7.
69. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3817-27.
 70. Crowe JP, Gordon NH, Shenk RR, Zollinger RM, Brumberg DJ, Shuck JM. Primary tumor size: relevance to breast cancer survival. *Archives of Surgery*. 1992;127 (8):910-6.)
 71. Cariati M, Bennett-Britton T, Pinder S, Purushotham A. "Inflammatory" breast cancer. *Surgical oncology*. 2005;14 (3):133-43.
 72. Bloom H, Richardson W. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *British journal of cancer*. 1957;11 (3):359
 73. Aydiner A, Topuz E. *Onkoloji El Kitabı: Turgut Yayıncılık*, 2006;149-198
 74. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12 (5):888-94.
 75. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 1993 (16):35-42.
 76. Langston AA, Malone KE, Thompson JD, et al. BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer; *N Engl J Med*. 1996;334(3):137-142. PMID: 8531967
 77. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. 1984
 78. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(8):479-84

79. İlvan Ş. Meme Karsinomu Patolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli TıpEğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi. 2006(54):65-71
80. Allred D, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 1998;11(2):155-68.
81. Catlett-Falcone R, Dalton WS, Jove R. STAT proteins as novel targets for cancer therapy. *Current opinion in oncology.* 1999;11(6):490.
82. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):118-145. PMID: 17159189.
83. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The Oncologist.* 2004;9 (6):606-16.
84. Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way.
85. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* 2009;101(10):736-50.
86. Hugh J, Hanson J, Cheang MCU, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *Journal of clinical oncology.* 2009;27(8):1168-76.
87. Goldhirsch A, Wood W, Coates A, Gelber R, Thürlimann B, Senn H-J. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology.* 2011:mdr304
88. Böcker W. [WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics]. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie.* 2001;86:116-9.

89. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2011;22 (suppl 6):vi12-vi24
- 90.94. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010; 347–376.
- 91.95. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. V 1.2016. National Comprehensive Cancer Network. Erişim: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Erişim Tarihi: 13.10.2018.
92. Gençtürk N. Meme Kanserinde Korunma. *J Anatolia Nurs Health Sci*. 2007;10(4):72-82.
93. Gündoğan D. Hemşirelik Öğrencilerinin Meme Kanserine İlişkin Korunma Önlemleri Konusundaki Bilgi ve Uygulamaların Değerlendirilmesi. 2012.
94. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA*. 1999;281(23):2189-2197.
95. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Multiple outcomes of raloxifene evaluation. Breast Cancer Res Treat*. 2001;65(2):125-134. PMID: 11261828104.
96. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in post menopausal women. *N Engl J Med*. 2006; 355(2):125-137. PMID:16837676
97. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(2):77-84. PMID: 9887158
98. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* Nov.7 2001;93(21):1633-1637.

99. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001;345(3):159-164.
100. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(14):1095-1102. PMID: 11459871
101. Chien-Feng Li, Li-Tzong Chen, Jui Lan, Fong-Fu Chou, Ching- Yih Lin, Yen-Yang Chen, Tzu-Ju Chen, Shau-Hsuan Li, Shih-Chen Yu, Fu-Ming Fang, Hui-Chun Tai, Hsuan-Ying Huang. AMACR amplification and overexpression in primary imatinib naive gastrointestinal stromal tumors: a driver of cell proliferation indicating adverse prognosis. *Oncotarget*, 2014; Vol.5, No.22
102. Nassar A, Amin MB, Sexton DG, Cohen C. Utility of alphas-methylacyl coenzyme A racemase (p504s antibody) as a diagnostic immunohistochemical marker for cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005; 13: 252–255.
103. Luo J, Zha S, Gage WR, Dunn TA, Hicks JL, Bennett CJ, Ewing CM, Platz EA, Ferdinandusse S, Wanders RJ et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Research* 2002; 62: 2220–2226.
104. Li MY, Yuan H, Ma LT, Kong AW, Hsin MK, Yip JH, Underwood MJ, Chen GG. Roles of PPAR{alpha} and PPAR {gamma} in the development of non-small cell lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; doi:10.1165/rcmb.2009-0349OC.
105. Xu J, Stolk JA, Zhang X, Silva SJ, Houghton RL, Matsumura M, Vedvick TS, Leslie KB, Badaro R, Reed SG. Identification of differentially expressed genes in human prostate cancer using subtraction and microarray. *Cancer Res* 2000; 60: 1677–1682.
106. Daugherty SE, Platz EA, Shugart YY, Fallin MD, Isaacs WB, Chatterjee N, Welch R, Huang WY, Hayes RB. Variants in the alpha-methylacyl-CoA racemase gene and the association with advanced distal colorectal adenoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1536–1542.

107. Zhou M, Chinnaiyan AM, Kleer CG, Lucas PC, Rubin MA. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a novel tumor marker overexpressed in several human cancers and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 926–931
108. Tretiakova MS, Sahoo S, Takahashi M, Turkeyilmaz M, Vogelzang NJ, Lin F, Krausz T, Teh BT, Yang XJ. Expression of alpha-methylacyl-CoA racemase in papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 69–76.
109. Went PT, Sauter G, Oberholzer M, Bubendorf L. Abundant expression of AMACR in many distinct tumour types. *Pathology* 2006; 38: 426–432.
110. Halsey MA, Calder KB, Mathew R, Schlauder S, Morgan MB. Expression of alpha-methylacyl-CoA racemase (P504S) in sebaceous neoplasms. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 446–451.
111. Shilo K, Dracheva T, Mani H, Fukuoka J, Sesterhenn IA, Chu WS, Shih JH, Jen J, Travis WD, Franks TJ. Alpha-methylacyl CoA racemase in pulmonary adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and neuroendocrine tumors: expression and survival analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1555–1560.
112. Agnieszka K. Witkiewicz, Sooryanarayana Varambally, Ronglai Shen, Rohit Mehra, Michael S. Sabel, Debashis Ghosh, Arul M. Chinnaiyan, Mark A. Rubin, Celina G. Kleer. A-Methylacyl-CoA Racemase Protein Expression Is Associated with the Degree of Differentiation in Breast Cancer Using Quantitative Image Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(6)