

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MEME KARSİNOMLARINDA VEGF VE P53 İMMÜN
BELİRLEYİCİLERİNİN PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Perihan Özlem DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sevgi BAKARİŞ

KAHRAMANMARAŞ - 2014

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KARSİNOMLARINDA VEGF VE P53 İMMÜN
BELİRLEYİCİLERİNİN PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Perihan Özlem DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sevgi BAKARİŞ

**Bu araştırma, 2013/5-11D Proje No İle Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.**

KAHRAMANMARAŞ-2014

ÖNSÖZ

Patoloji eğitimim ve tez hazırlığım boyunca bilgi ve deneyimini tüm içtenliğiyle benimle paylaşan, özel gayret ve desteğini hep hissettiren tez hocam Doç.Dr.Sevgi Bakariş'e, eğitimime katkıları ve emekleri için değerli hocalarım Doç.Dr.Harun Çıralık ve Yrd.Doç.Dr.Hamide Sayar'a, beni patolojiyle tanıştıran, eğitimimde çok katkıları bulunan sayın hocam Prof.Dr.Muharrem Bitiren'e, bana patolojiyi sevdiren, bilgisine hayran olduğum ve hep örnek alacağım Prof.Dr.Hasan İlyas Özardalı'ya ve kıymetli hocam Doç.Dr.Muhammet Emin Güldür'e, tez sürecimin her aşamasında bilgi paylaşımlarımızın hiç bitmediği, azmiyle bana destek olan çalışma arkadaşım Dr. Esmâ Gürbüz'e, tezimin istatistiği konusunda sonsuz yardımları için Yrd.Doç.Dr.Nurten Seringeç'e ve tezimin hazırlanmasında emeği geçen tüm tekniker ve sekreter arkadaşlarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca beni hiç yalnız bırakmayan, varlıklarını hep yanıbaşımdaya hissettiğim biricik ailem Ayşe Doğan, Yunus Doğan, Gizem Doğan ve Ali Şeref Sönmez'e, tez sürecim boyunca tüm stresimi sabırla çeken, sevgisini ve desteğini esirgemeyen nişanlıma ve her zaman yanımda olan dostum Esen Kalaoğlu'na ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Perihan Özlem Doğan

ÖZET

Meme kanseri dünya genelinde ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen kanser çeşididir. Klasik parametrelerin prognozu ve tedaviyi yönlendirmede yeterli olmaması ve uygulanan tedavilerin yetersizliği nedeniyle yeni, güvenilir belirleyicilere gerek vardır.

Biz çalışmamızda toplam 77 adet meme karsinomu olgusunu değerlendirdik. P53 ve VEGF immün belirleyicilerinin rutinde prognostik değerlendirmede kullanılan diğer 4 immünohistokimyasal belirleyici (Östrojen, Progesteron, C-erbB2, Ki-67) ve prognostik parametrelerle ilişkisini araştırdık.

63 adet invaziv duktal karsinom olgusunda VEGF ile lateralizasyon, tümör gradı ve lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ($p<0.05$). Ayrıca normal meme dokularının tamamında VEGF ile negatif boyanma izlenirken, hiperplazi, in situ karsinom, invaziv karsinom arasında VEGF boyanma paterni karşılaştırıldı ve tümör progrese oldukça boyanma şiddetinin arttığı görüldü ($p<0.05$).

İnvaziv karsinom olgularında p53 ile tümör çapı istatistiksel olarak korele bulunurken, invaziv duktal karsinom vakalarında p53 ile ki-67 ve tümör gradı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ve p53 ile ER arasında anlamlı zıt korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). Yine tümörün invaziv ve in situ alanında p53 boyanma paternlerinde istatistiksel olarak anlamlılık bulundu ($p<0.05$).

Çalışmamızda çıkan sonuçlar daha geniş çalışmalarla desteklendiği takdirde, aynı tümörün invaziv alanı ile in situ alanı arasında p53 ile boyanma oranları arasında korelasyon görülmesi, in situ evredeyken tümörün davranışını tahmin etme ve tedaviyi yönlendirmede yardımcı olabilir. VEGF’ün bizim verilerimize göre grade 1’den grade 2’ye doğru artan boyanma şiddeti, grade 3’te azalmaktadır. Hiperplazi safhasından itibaren artmaya başladığı gösterilen VEGF’ün tümör progresyonundaki rolü ve birçok prognostik faktörle ilişkisi aşikardır. VEGF’ü seçici olarak hedef alan etkili anjiogenez inhibitörlerinin bulunması kanser oluşumu, progresyonu ve invazyonunu durdurabileceği gibi, meme kanseri de dahil birçok kanser tipinin tedavisinde etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler : Ki-67, meme kanseri, prognoz, p53, VEGF.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer among women worldwide and in Turkey. Since classic parameters are not sufficient in guiding prognosis and treatment, and due to the deficiency of implemented treatments, there is a need for new and reliable markers.

In this study, we evaluated 77 cases totally. The relationship of p53 and VEGF immune markers with other four immunohistochemical markers (Estrogen, Progesterone, C-erbB2, Ki-67) used for prognostic evaluation routinely and prognostic parameters was investigated.

Statistically significant results were obtained across lateralization with VEGF, tumor grade and lymphovascular invasion in 63 patients with invasive ductal carcinoma ($p < 0.05$). Furthermore, while negative staining with VEGF was observed in all normal breast tissues; when VEGF staining pattern between hyperplasia- in situ carcinoma and invasive carcinoma was compared, it was discovered that the more tumor was progressed the more staining intensity was increased ($p < 0.05$).

While p53 and tumor diameter was found to be statistically correlated in invasive carcinoma cases, statistically significant correlation was found among p53 and Ki-67, and p53 and tumor grade in cases of invasive ductal carcinomas, and opposite correlation was found between p53 and ER ($p < 0.05$). P53 staining patterns were also statistically significant in the in situ and invasive field of tumor.

If the results of this study are supported with more comprehensive studies, observing the correlation with p53 staining ratios across invasive and in situ areas can help to predict the behavior of tumor in in-situ stage and to guide the treatment. According to this research's data, staining intensity of VEGF increased towards grade 1 to grade 2 and decreased in grade 3 tumors. The role of VEGF, which was started to increase by hyperplasia stage, in tumor progression and its relation with many prognostic factors is evident. Finding effective inhibitors of angiogenesis, which selectively target VEGF, can prevent cancer formation, progression and invasion, in addition to being effective in the treatment of many cancer types including breast cancer.

Key Words : Breast cancer, ki-67, prognose, p53, VEGF.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji	3
2.2. Anatomi	4
2.3. Histoloji-Fizyoloji	5
2.4. Meme Karsinomları	7
2.4.1. İnsidans-Epidemiyoloji	8
2.4.2. Risk Faktörleri	9
2.4.3. Prognostik ve Prediktif Faktörler	12
2.4.4. Histolojik Sınıflama	21
2.4.5. Histopatolojik Tipler	25
2.4.6. Moleküler Sınıflama	31
2.4.7. Karsinogenez	33
2.4.8. İmmünohistokimyasal Belirleyiciler	39
- Östrojen-Progesteron Reseptörleri	39
- C-erbB2	40
- Ki-67	42
- P53	43
- VEGF	44
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	47
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇLAR	86
7. KAYNAKLAR	88
8. EKLER DİZİNİ	104
9. EKLER	105
10. ÖZGEÇMİŞ	115

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALN	: Aksiller Lenf Nodu
DCIS	: Duktal Karsinoma İn Situ
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ER	: Östrojen Reseptörü
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH)
Her-2/neu	: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2
IDC	: İnvaziv Duktal Karsinom
IDH	: İntraduktal Hiperplazi
IHK	: İmmünohistokimya
ILC	: İnvaziv Lobüler Karsinom
LCIS	: Lobüler Karsinoma İn Situ
LUMA	: Luminal A Tümörler
LUMB	: Luminal B Tümörler
MVD	: Mikrodamar Dansitesi
NST	: Spesifiye Edilemeyen İnvaziv Karsinom
PR	: Progesteron Reseptörü
TACE	: Tumor Necrosis Factor- α -Converting Enzyme
TGF-β	: Transforming Growth Factor- β
TDLU	: Terminal Duktus Lobüler Ünite
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Memenin anatomik yapısı	4
Şekil 2. Terminal Duktus-Lobüler Ünite	7
Şekil 3. Terminal Duktus Lobüler Ünite mikroskopik görünümü.....	7
Şekil 4. İnsan meme kanserinde moleküler belirleyicilerden oluşan sinyal Yolakları	37
Şekil 5. Meme kanserinde çok adımlı karsinogenez modeli	38
Şekil 6. VEGF'ün tümör gradı ile ilişkisi.....	56
Şekil 7. VEGF'ün normal meme, hiperplazi, in situ karsinom ve invaziv karsinom alanlarında boyanma skoru	61
Şekil 8. P53'ün tümörün invaziv ve in situ alanları arasındaki boyanma Oranları	67

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Ülkelerin Meme Kanseri İnsidans ve Mortalite Oranları	9
Tablo 2. Meme kanserinde Bloom-Richardson sisteminin Nottingham modifikasyonuna göre histolojik grade.....	17
Tablo 3. Kansere evrelemesinde American Joint Committee (AJC).....	18
Tablo 4. Anatomik evre ve prognostik gruplar	20
Tablo 5. Duktal karsinoma in situ nükleer gradlama	26
Tablo 6. Kansere Yolaklarına Genel bir Bakış	36
Tablo 7. Vakaların prognostik parametrelere göre dağılımı	53
Tablo 8. VEGF'ün invaziv duktal karsinomda lateralizasyon, tümör gradı ve lenfovasküler invazyon durumuna göre boyanma skorları.....	58
Tablo 9. VEGF'ün tümörün komşu invaziv ve in situ alanlarında boyanma Skorları.....	60
Tablo 10. Triple negatif tümörlerde VEGF boyanma skoru	61
Tablo 11. VEGF'ün toplam 74 olguda prognostik parametrelerle ilişkisi.....	62
Tablo 12. Tüm vakalarda P53 ile tümör çapı ilişkisi	64
Tablo 13. P53'ün invaziv duktal karsinomlarda tümör gradı, ER ve Ki-67 boyanması arasındaki ilişki.....	66
Tablo 14. Tümörün komşu invaziv ve insitu alanlarında P53 boyanma oranları.	67
Tablo 15. P53'ün toplam 74 olguda prognostik parametrelerle ilişkisi	68
Tablo 16. İnvaziv duktal karsinom vakalarında Ki-67'nin tümör gradı, ER ve P53 ile ilişkisi.....	71
Tablo 17. Triple negatif tümörlerde Ki-67 boyanma oranları.....	72
Tablo 18. Ki-67'nin toplam 74 olguda prognostik parametrelerle ilişkisi.....	73

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser çeşidi olup her iki cins için kanserden ölümlerde akciğer, karaciğer, mide ve kolorektal kanserlerden sonra 5. sırada olmasına rağmen, gelişmiş (neredeyse akciğer kanseriyle eşit) ve gelişmekte olan (%12.7) ülkelerde hala kadın kanser ölümlerinde ilk sıradadır. Dünyada her yıl yaklaşık 1,38 milyon kadın meme kanseri teşhisi almaktadır (bütün kanserlerin % 23'ü). Meme kanseri olgularının insidansının giderek artması, görüntüleme ve tarama yöntemlerindeki artışa ve gelişmeye bağlıdır. İnvaziv meme karsinomları arasında en büyük grubu (%79) invaziv duktal karsinomlar oluşturmaktadır. Meme kanseri gelişimi, coğrafi farklılıklar ve çevresel faktörler, aile hikayesi, menstrüel ve reproduktif dönem, memenin fibrokistik değişiklikleri ve epitelyal hiperplazisi, ekzojen östrojen kullanımı, kontraseptif ajanların kullanımı, ionize radyasyon maruziyeti ve genetik faktörlerle ilişkilidir. Meme kanserinde prognostik parametreler; hastanın yaşı, tümör boyutu, histolojik tip, histolojik grade, klinik evre, lenfovasküler invazyon, pozitif lenf nodu sayısı, tümör hücre proliferasyonu, östrojen-progesteron reseptörü ve CerbB2 ekspresyonudur.

Tedavide cerrahi, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi olmak üzere üç ana tedavi disiplininin etkin görevi vardır. Erken dönemde meme kanseri tanısı sağlıklıyı etkilediğinden son yıllardaki tedaviye yönelik çalışmaların, meme kanserlerinde progresyonu ve metastazı önleme amacıyla hormonal ve kemoterapotik ajanlarla tedavide yoğunlaştığı görülmektedir. İlgili prognostik faktörler ve diğer klinikopatolojik parametreler sıklıkla hastanın hangi adjuvan kemoterapi ve hormonal tedaviye nasıl yanıt vereceği konusunda yol gösterici olmaktadır. Günümüzde meme karsinomlu hastalarda kanserin prognozu ve tedaviye cevabı konusunda kliniği yönlendirmek amacıyla pratikte Östrojen(ER) ,Progesteron(PR), c-erbB2, Ki-67 immünohistokimyasal belirleyicileri kullanılmaktadır. Erken teşhis ve tedavinin sınırlı olduğu, hastalık prognozu, surveyi ve progresyonu kötü olan meme karsinomlarında yeni teşhis ve tedavi parametrelerini belirlemede ve tedaviye rezistansın daha iyi anlaşılmasında daha kapsamlı araştırmalar ve yeni belirleyiciler gerekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar anjiogenezisin birçok diğer kanser gibi meme kanser gelişiminde ve progresyonunda esansiyel rol oynadığını desteklemektedir.

Hala pek çok bilinmeyi içeren meme kanserleriyle ilgili devam eden araştırmalara ek olarak bu tez çalışmasında VEGF ve p53'ün rutinde kullanılan diğer 4 immünohistokimyasal belirleyici (Östrojen, Progesteron, C-erbB2, Ki-67) ve prognostik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

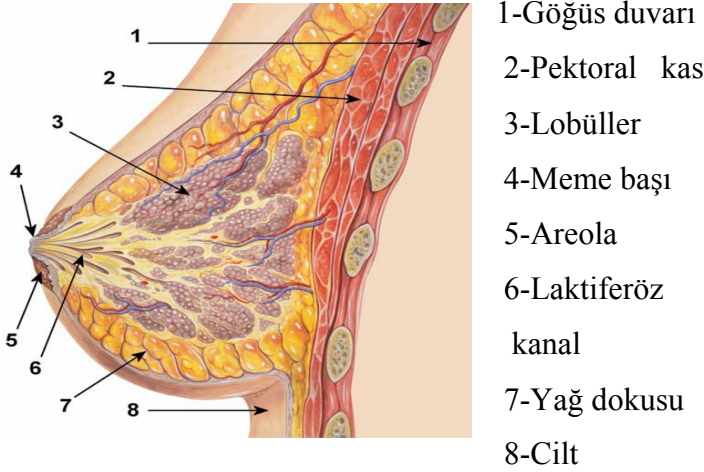
Embriyonal dönemde meme tomurcukları, 6.hafta boyunca epidermin alttaki mezenşime doğru solid büyümesiyle başlar ve aşağıya doğru büyüyen kalın meme çıkıntılarında gelişir. Meme çıkıntıları 4. hafta boyunca ortaya çıkar. Bu çıkıntılar ektodermin kalınlaşmış şeritlerinin koltuk altından inguinal bölgeye kadar olan uzantılarıdır. Normalde sadece insanlarda göğüslerin geliştiği pektoral alanda kalıcı olur. Kısa sürede her primer meme tomurcuğu, birkaç sekonder meme tomurcuğunu meydana getirir ve bunlar da büyüyerek süt kanalları (duktuli laktiferi) ve dallarını oluşturur (1). Fetal yaşamın erken evrelerinde meme gelişimi seks steroid hormonlarından bağımsızdır. 15. haftada meme dokusu geçici bir süre testesterona duyarlı hale gelir. Testesteronun hedef dokusu mezenkimdir. Meme mezenkimi testesteron etkisiyle epitelial kalınlaşma çevresinde yoğunlaşarak duktal alveolar sistemin oluşumunu önler. 12-16. haftalarda çevre mezenkimal hücrelerden meme başı ve areolanın düz kasları gelişir. Testesteron yokluğunda ya da yetersizliğinde 16. haftada epitel 16-24 adet küçük filiz ve solid tomurcuklanmalar yapar. İlk başta her iki cinstede aynı olan meme gelişimi ilk trimesterin sonuna doğru östrojen ve progesteron etkisiyle farklılaşır. Antiandrojenik etkiler veya testesteron reseptör yokluğu dişi tip meme gelişimine yol açar. Üçüncü trimesterde plasental hormonlar santraldeki hücrelerin apoptozu yoluyla filizlerin kanalizasyonunu başlatır, bu işlem 20-32. haftalarda sürer. 32-40. haftalarda mezenkimal parakrin etkilerle meme lobüllerinin gelişmesi meme dokusunun hacmini büyük ölçüde arttırır. Bu arada pigmente meme başı-areola kompleksi gelişir (2). Çocuklarda, puberteye kadar meme bezleri vücudun büyümesine paralel olarak büyürler (izometrik büyüme). İnsanlarda kadın-erkek farklılığı puberte başına kadar olmaz. Memede epitelyal proliferasyon puberteyle birlikte başlar. Duktal dallar tomurcukların yönlendirmesiyle uzamaya ve dallanmaya başlarlar (allometrik büyüme). Dallanma ikiye bölünerek (dikotom) veya tek bir eksende üstüste birçok dallanmalarla (simpodial) oluşur. Meme boyutları da yağ dokusundaki belirgin artış nedeniyle büyür (3). Bir terminal tomurcuk 11 alveoler tomurcuk yapabilir. Sonuçta Terminal Duktus Lobüler Ünite (TDLU) meydana gelir.

2.2. Anatomi

Meme, ağırlığı 30 gr ile 1000 gr arasında değişen, şekli ve boyutu genetik, ırk ve beslenme faktörlerine ve kişinin yaşı, parite ve menapozal durumuna göre değişen, görevi yeniden doğana süt temini olan modifiye aksesuar bir ter bezidir (2,4). 2.- 6. kostalar arasında pektoralis major kası üzerinde anterior göğüs duvarında yerleşmiştir. Aksillaya kuyruk şeklinde projeksiyonlar yapar. Ortasında, 6. interkostal aralık hizasında meme başı ve bunun çevresinde pigmente alan areola bulunur (2). Meme, toraksın önünde süperfisyel fasya adlı yapının içindedir ve derinde pektoral kaslardan derin fasya ile ayrılır. Meme derin fasyadan kolayca ayrılabilir. Ancak Cooper ligamanları ile cilde sıkıca bağlanmıştır (4).

Meme lateral torasik arter, mammarian internal arter ve interkostal arterler ile beslenir.

Venöz drenajı internal torasik venin perforan dalları, aksiler venin dalları, posterior interkostal venlerin perforan dalları ile aksillaya doğru olur (4,5). Lenfatikleri aksiller, internal mammarial, supraklavikuler, infraklaviküler lenf bezleridir ve sinirsel innervasyonu 2. ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral dalları ile sağlanır (4).



Şekil 1. Memenin anatomik yapısı.

2.3. Histoloji – Fizyoloji

Meme, asini ve duktusları oluşturan epitelyal doku ve onları destekleyen müsküler ve baē doku ile deēiřik miktarlarda yaē, kan damarları, sinirler ve lenfatikler içerir. Epitelyal komponent, her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-24 lobdan, her lob 20-40 kadar loblden oluşur. Lobl memedeki temel yapıdır. Her bir lobül bir toplayıcı duktus çevresinde gruplanmış, sayıları 10 ile 100 arasında deēiřen ‘alveol’ (asinüs duktuli) içerir. Kanallar asinüs grubundan ilk çıkışlarında ‘terminal duktus’ , birkaç terminal duktus birleşerek ‘subsegmental duktus’ , bunlar birleşerek ‘segmental (laktifer) duktus’ adını alır. Laktifer duktuslar meme başının hemen altında genişleyerek ‘laktifer sinüsü’ oluştururlar. Laktifer sinüsler laktasyon sırasında süt depolarlar. Kanallar en son ‘toplayıcı duktus’ adını alarak meme başına açılırlar. Her lob, bir laktiferöz duktus ve dallarını içerir. Her lobül asinüsler ile terminal duktusun bu asinüs grubu içindeki kısmını içerir, buna ‘Terminal Duktus-Lobuler nite (TDLU)’ denir (şekil 2,3). Bu yapıların sayıları yaşa ve fizyolojik şartlara göre deēiřir.

Prepubertal dönemde meme dokusu, laktiferöz sinüsler ve laktiferöz duktuslardan oluşur. Bu dönemde meme dokusunda asinus ve lobül yapıları gelişmemiş durumdadır. Duktusları çevreleyen stroma ise gevşek baē dokusundan oluşmaktadır. Fetal memede nadir de olsa ekstrameduler hematopoez izlenebilmekte ve doēumdan sonraki ilk 4 aya kadar bu durum devam edebilmektedir. Bu nedenle prepubertal dönemde bazen duktusların arasındaki stromada persistan mononükleer hematopoetik hücreler görülebilmektedir (6).

Kadın menarşının başlamasıyla terminal duktuslar lobülleri meydana getirir ve interlobüler stromanın hacmi artar. Adolesan kadın meme gelişimi pubertede siklik östrojen ve progesteron salgılanmasının başlamasıyla başar ve devam eder. Yaē dokusu azdır ve bu nedenle meme radyodens görünür. nc dekattan sonra ve menapozdan önce lobüller ve özelleşmiş stroma involusyona başlar. Genç kadın memesindeki radyodens fibröz interlobüler stroma yerini radyolusen yaē dokusuna bırakır (7).

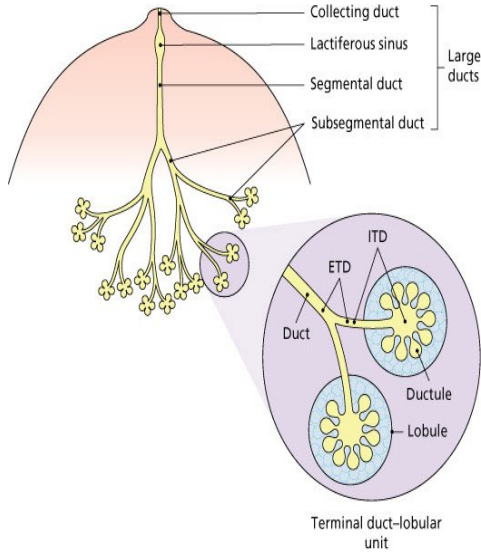
Gebelik döneminde meme dokusunda epitelyal hücre proliferasyonu nedeniyle lobül ve asini sayısında dramatik bir artış olur. Bu dönemde epitelyal hücre proliferasyonu artmış östrojen, progesteron, prolaktin ve büyüme hormonu etkisiyle gerçekleşmektedir. Ayrıca adrenal glukokortikoidler ve insülin hormonu da bu dönemde etkilidir.

Laktasyondaki memede lobülleri oluşturan asiniler, dilate görünümündedir. Asini epitelleri, büyümüş, sitoplazmik vakuolizasyonlar içeren, lümene doğru protrüzyonlar oluşturan yer yer hobnail görünümünde hücrelerden oluşmaktadır. Laktasyon süresince lobüllerde involusyon gerçekleşir. Bu süreç aylar sürebilir. İnvolusyon gösteren lobüller sıklıkla plazma hücreleri ve lenfositler tarafından infiltre edilmiş görünümündedir. Bazen gebe olmayan kadınlarda izole lobüler yapılar halinde sekretuar değişiklikler gösteren asiniler izlenebilmektedir.

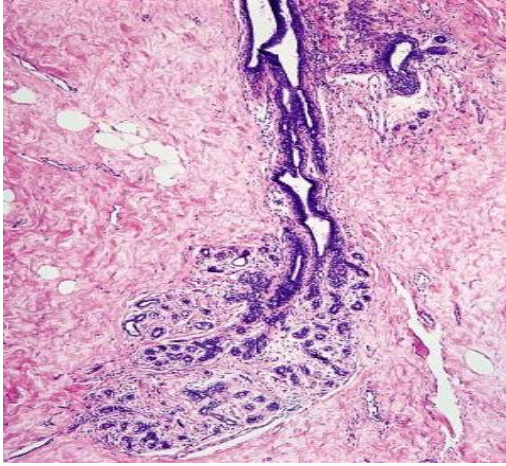
Postmenopozal dönemde östrojen ve progesteronun azalmasına bağlı olarak TDLU'larda atrofi ve involusyon gerçekleşir. Bu durum; asinilerin büyüklüğü ve kompleksitesiyle özelleşmiş intralobüler stromada azalma ile karakterizedir. Duktuslarda ise değişken derecede ektazi izlenir. Postmenopozal memede glandüler doku ve kollajenöz stromada belirgin azalma ve adipöz dokuda belirgin artış olur. Bu dönemdeki involusyonun son aşamasında meme dokusunda hyalinize bağ dokusu ile çevrili ya da yağ dokusu içine gömülmüş durumda atrofik asiniler ve duktuslardan oluşan TDLU'lar izlenir.

Erişkin erkek memesi ise kadın memesinde olduğu gibi değişken miktarda kollajen ve yağ dokusundan oluşan stroma içerisine gömülmüş glandüler epitelyal yapılardan oluşmaktadır. Ancak glandüler epitelyal yapılar lobül formasyonu göstermeyen, dallanan duktus yapılarından oluşur (6).

Meme derisi gibi meme başı ve areola da çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Bu epitel toplayıcı kanalın meme başına açıldığı küçük bir parçasında da devam ederken sonrasında iki sıralı küboidal epitele dönüşür (7). Sonrasındaki duktus ve lobüller de bu hücre tabakası ile döşelidir. Miyofilamentler içeren miyoepitelyal hücreler dışta bazal membran üzerinde bulunur. Bu hücreler laktasyon sırasında kasılarak süt enjeksiyonuna yardım ederler ve bazal membran ile lobülün normal yapısının ve fonksiyonunun korunmasında önemli role sahiptirler (8). Epitelyal hücrelerin ikinci bir tabakası içte lümenleri döşer. Terminal duktus ve lobülü döşeyen luminal hücreler süt üretirken büyük duktus sistemindekiler süt üretmezler. Lüminal ve miyoepitelyal hücreler terminal duktustaki kök hücreden köken alırlar (9). Meme stromasının büyük bir bölümü yağ dokusu ile karışık yoğun fibröz bir bağ dokusundan oluşur (interlobüler stroma). Lobüller ise memeye spesifik hormona duyarlı, ince, miksomatöz, seyrek lenfosit içeren bir stroma ile çevrilidirler (intralobüler stroma) (7).



Şekil 2. Terminal Duktus-Lobüler Ünite (5).



Şekil 3. Terminal Duktus Lobüler Ünite mikroskopik görünümü (5).

2.4. Meme Karsinomları

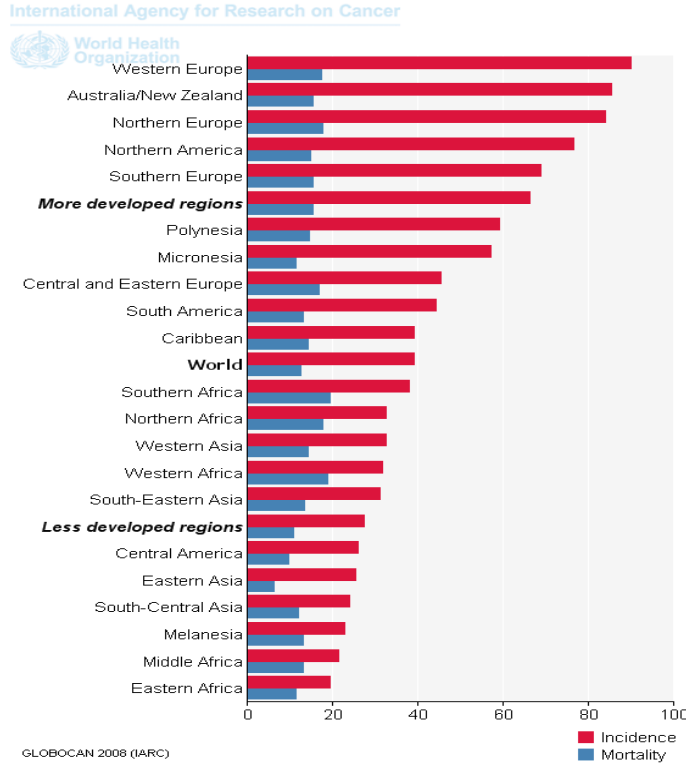
Memenin en sık malignitesi karsinomlardır ve meme parankim epitelinden, özellikle de TDLU'dan köken aldıklarına inanılır. Meme kanserlerinin %15-30'u in situ karsinom, %70-85'i invaziv karsinomdur. İn situ karsinomların %80'i duktal, %20'si lobüler tiptedir. İnvaziv karsinomların %79'u invaziv duktal karsinom (IDC), %10'u invaziv lobüler karsinomdan (ILC) oluşmaktadır. Kanserler dışında memenin diğer lezyonları; nonproliferatif meme değişiklikleri; duktal ektazi, kistler, apokrin değişiklikler, hafif duktal epitelial hiperplazi, adenozis, kompleks özellikler içermeyen fibroadenom,

atipisiz proliferatif hastalıklar; orta-şiddetli duktal epitelyal hiperplazi, sklerozan adenozis, papillom, radyal skar, kompleks özellikler içeren fibroadenom, atipili proliferatif hastalıklar; atipili duktal hiperplazi, atipili lobüler hiperplazi olarak sınıflanabilir. Nonproliferatif meme değişiklikleri invaziv karsinom açısından risk taşımazken atipisiz proliferatif hastalıklar 1,5-2 kat, atipili proliferatif hastalıkların 4-5 kat risk taşır. İnvaziv karsinom gelişimi için en yüksek riskli lezyonlar ise 8-10 kat risk taşıyan karsinoma in situ'dur (7).

2.4.1. İnsidans-Epidemiyoloji

Meme kanseri Dünya genelinde her yıl 1 000 000 yeni vaka ile kadınlarda en sık görülen malign tümördür. Her iki cinste kanserden ölümlerde 5. sırada iken kadınlarda birinci sırada yer almaktadır (10). Amerika'da her yıl yaklaşık 100 000 yeni meme kanseri tanısı konulmakta ve yine her yıl yaklaşık 30 000 kişi bu hastalıktan ölmektedir. İnsidans genelde gelişmiş ülkelerde yüksek (Japonya hariç), gelişmekte olan ülkelerde düşüktür. Kuzey Amerika ve Kuzey ve Batı Avrupada fazla iken (her yıl 100 000 kadının 91.4'ü yeni vaka), Güney Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde orta ve çoğu Asya ve Afrika ülkelerinde düşüktür. Uluslararası bu farkların endüstrileşme sırasında ortaya çıkan sosyal değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (yağ tüketiminde değişiklikler, kilo, menarş yaşı, laktasyon, daha az doğum sayısı ve geç doğum yaşı gibi). Fakat son yıllarda bu ülkelerin bazılarında refah düzeyinin artmasıyla oranlar hızla artmaktadır (Tablo 1). Amerika Birleşik Devletlerinde mamografinin yaygın olarak kullanılmasıyla meme kanserini <2 cm iken veya henüz in situ karsinom aşamasında saptama oranı da hızla artmaktadır. 1930'lardan 1990'lara kadar meme kanserinden ölüm oranlarında çok küçük bir değişiklik görülmesine rağmen nihayet erken tanı ve gelişmiş tedavi yöntemleri ile dünyanın bazı bölgelerinde (Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Avustralya) meme kanser mortalitesi düşmeye başlamıştır (5,10). Türkiye'de ise Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Ülkemizde meme kanseri yaş dağılımı incelendiğinde vakaların %42,5'inin 15-49 yaşları arasında olduğu görülmektedir (11).

Tablo 1. Ülkelerin Meme Kanseri İnsidans ve Mortalite Oranları (10).



2.4.2. Risk faktörleri

Meme kanserinde birçok risk faktörü tanımlanmış, birçoğu da şüpheli ve araştırılmaktadır. Başlıcaları:

1. Yaş: Meme kanseri sıklığı yaşla belirgin ve sürekli şekilde artmaktadır. Aslında ileri yaş, meme kanseri için bilinen tüm risk faktörlerinden en önemlisidir. Meme kanserli hastaların %75'ine postmenopozal dönemde tanı konmaktadır. Meme kanseri gelişme riski 39 yaşına kadar 1/203, 40-59 yaş arasında 1/27, 60-69 yaş arasında 1/28, 70 yaş üzeri 1/15 ve yaşam boyu ortalama 1/8 dir (12). Hastaların % 20'si 50 yaşın altında, % 40'ı 50-65 yaş, % 40'ı da 65 yaşın üzerinde tanı alır. Ortalama kanser tanı yaşı 61'dir (13).

2. Mamografide Artmış Meme dansitesi: Mammografide meme dansitesi % 50'den fazla olanlarda % 10'dan az olanlara göre özellikle de postmenopozal hormon tedavisi kullanan kadınlar için artmış bir meme kanseri riski vardır (14).

3. Kanser Öyküsü: Kendisinde daha önce meme, endometrium ya da over kanseri olan kadınlarda meme kanseri riski artmıştır. Meme kanserli hastalarda karşı memede meme kanseri gelişme riski yaşam boyu % 2-11'dir ve bu hastalarda 2-6 kat artmış bir risk vardır (15).

4. Genetik ve Aile öyküsü: Meme kanserlerinin % 5-10'u kalıtsaldır. Birinci derecede akrabalarında meme kanseri olan kadınlar, genel popülasyona göre 2-3 kat fazla risk taşıırken, akraba erken yaşta etkilenmiş ve/veya bilateral hastalığı varsa bu risk artmaktadır. Özellikle 1994 ve 1995 yıllarında tanımlanan BRCA1 ve BRCA 2 (meme kanserine yatkınlık) genleri günümüzde meme kanseri gelişiminde suçlanmaktadır (16). Kromozom 17q21'de lokalize BRCA-1 geni tarafından kodlanan protein, hücrede DNA tamiri, hücre siklus kontrolü, ubiquitilasyon, kromatin remodelingi gibi pek çok görev yapar. Kromozom 13q12.3'te lokalize BRCA-2 geni tarafından kodlanan protein ise hücrede DNA tamiri, sitokinez ve meiosisde görevlidir. Her iki gen de DNA tamirinde kritik rol oynayan tümör supressör geni özelliğinde genlerdir ve mutasyonları karsinogeneziste anahtar rol oynamaktadır. BRCA-1 taşıyıcılarında ömür boyu meme kanseri gelişme riski % 26, BRCA-2 de ise % 85'dir. Over kanseri için ise bu oranlar sırasıyla % 16-63 ve % 10-27 dir (17). BRCA-1 gen mutasyonu ile ilişkili meme kanserlerinde ER ve PR ekspresyonu sporadik kanserlere göre daha düşüktür. İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (Her-2 neu) ekspresyonu da sık değildir (18). Yüksek mitotik oran, yüksek tümör gradı ve yüksek oranda P53 mutasyonu özelliklerine sahiptirler. BRCA-2 gen mutasyonu olanlarda aynı zamanda endometrium, prostat, pankreas ve mide kanseri gelişme riski de artmıştır. 50 yaş altında geçirilen ooforektominin meme kanseri riskini azalttığı bilinmektedir. BRCA-1 ve 2 taşıyıcılarında da erken profilaktik ooforektomi meme kanseri riskinde belirgin bir önleyici etki göstermektedir (19). CHEK2, CDH1, ATM, PTEN, STK1 ve MSH2 gibi bazı diğer genler de meme kanseri gelişiminde riske sahip Li-Fraumeni sendromu, Cowden sendromu, Muir sendromu, Ataksi telanjektazi sendromu, Peutz-Jeghers Sendromu, Lynch sendromu, Bannayan-Riley-Rivalcaba sendromu gibi herediter geçişli bir çok sendromla ilişkilidir

5. Menstrual ve Reprodüktif Hikaye: Erken menarş, nulliparite, ilk doğum yaşının geç olması, geç menapoz meme kanser riskini artırmaktadır (5). İlk doğumunu 18 yaşında yapan kadınlarda meme kanseri riski ilk doğumunu 30 yaşında yapan kadınların 1/3'ü kadardır (20). Hiperandrojenik plazma hormon profili olan postmenopozal

kadınlarda da risk artmıştır (5). Ayrıca laktasyonun meme kanserinde koruyucu bir faktör olduğu bulunmuştur (21).

6. Fibrokistik hastalıklar ve Epitelyal hiperplazi: Nonproliferatif meme değişiklikleri invaziv karsinom açısından risk taşımazken atipisiz proliferatif hastalıklar da meme kanser riski 1,5-2 kat, atipili proliferatif hastalıklar ise 4-5 kat artar (7).

7. Ekzojen Östrojen: Önceki çalışmaların bir kısmı aşırı artmış riskten bahsederken bir kısmı sadece fibrokistik hastalığı olan kadınlarda riskin arttığını söylemektedir. Daha güncel çalışmalar hormon replasman tedavisi kullanan kadınlarda riskin, tek başına östrojen kullananlara oranla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Uzun süreli hormon replasman tedavisi alan hastalarda özellikle lobüler tip karsinomun arttığını gösteren yayınlar mevcuttur.

8. Kontraseptif ajanlar: Çeşitli çalışmalarda oks ile ilgili değişik sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmaların bir kısmı ekzojen östrojen maruziyeti gibi oral kontraseptiflerin (OKS) de meme kanser riskini artırdığını söylerken (22-25), bir kısmı (26) OKS kullanımının meme kanser riskini hafif artırdığını, bir kısmı ise (5,27) bir risk artışının olmadığını söylemektedir. Bu konuda çalışmalar halen devam etmektedir.

9. İyonize radyasyon: İyonize radyasyon maruziyeti, özellikle de bu maruziyet meme gelişimi sırasında olursa, meme kanser riskini artırmaktadır (5).

10. Beslenme ve Fiziksel aktivite: Tanımlayıcı epidemiyolojik bilgiler açıkça ortaya koymuştur ki meme kanseri, hayvansal yağ ve proteinden zengin yüksek kalorili diyetle birlikte fiziksel aktivite yoksunluğu ile karakterize batı tipi yaşam tarzını benimsemiş, zengin toplumların hastalığıdır. Yapılan çalışmalar, yüksek miktarda meyve, özellikle narenciye, ve sebze tüketiminin meme kanser riskini azalttığını desteklemektedir (28,29). Yine çalışmalar diyetle çözülebilir lif alımının pre-menopozal kadınlarda özellikle östrojen negatif meme kanseri riskini azalttığını göstermektedir (30). Ayrıca vücut kitle indeksinde artış, postmenopozal hastalarda kanser gelişme riskini artırırken hayvansal yağların yüksek alımı, kırmızı et tüketimi de meme kanser gelişim riskini artırmaktadır (29). Bunun dışında ilk doğumundan önce sigaraya başlayan kadınlarda meme kanser riski daha fazladır ve çalışmalar sigaranın aktif veya pasif içiminin meme kanseri başlangıcında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (31,32). Alkol kullanımı da, endojen östrojen miktarını artırarak ve belki de metabolizma ürünlerinin toksik etkisiyle, doz ilişkili olarak meme kanser riskini artırmaktadır (32). Fiziksel aktivite de riski azaltmaktadır (33).

11. Doğum yeri: Meme kanseri, hayvansal yağ ve proteinden zengin yüksek kalorili diyetle birlikte fiziksel aktivite yoksunluğu ile karakterize batı tipi yaşam tarzını benimsemiş, zengin toplumların hastalığıdır. Bu yaşam tarzını benimsemiş olan Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve batı ülkelerinde risk daha fazladır.

12. Diğerleri: Yeni bir hipotezde ise, gece çalışan, özellikle ilk gebeliğinden önce gece çalışmaya başlayan kadınlarda, sirkadian ritm bozulmasına bağlı meme kanser risk artışı olduğunu savunulmaktadır (34). Meme büyütme operasyonu geçiren kadınlarda meme kanserinin daha geç dönemde saptandığı ve daha agresif olduğunu bildiren çalışmalar (35) olmakla birlikte, bazı güncel çalışmalar operasyon öyküsünün genel popülasyona kıyasla meme kanser insidansı üzerine bir etkisinin olmadığı yönündedir (5).

2.4.3. Prognostik ve prediktif faktörler

Meme kanserinde tedavisi ve klinik takibi prognostik ve prediktif faktörlere bağlıdır. Prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak hastalık nüksü veya mortalite gibi hastalığın klinik seyrini belirleyen faktörlerdir. Prediktif faktörler ise tedaviye yanıtı tahmin ettiren ve tedavi seçiminde yol gösterici olan faktörlerdir.

1. Yaş: Tanı anında 50 yaşından genç kadınlarda prognoz iyiyken, 50 yaşından sonra yaş arttıkça sağkalım da düşmektedir. Bazı çalışmalarda 35 yaş altı genç kadınlarda prognozun yaşlı hastalardakine benzer olduğu belirtilirken (36), diğer çalışmalarda bu genç hastalarda rekürrens ve uzak metastaz oranının yüksek olduğu ve daha yüksek grade tümör karakteri taşıdığı belirtilmektedir (5,37).

2. BRCA1 gen mutasyonu ve protein ekspresyonu: Önceki çalışmalarda bu mutasyonun taşıyıcılarında gelişen meme kanserinin, adjuvan tedavi almamış ise daha kötü bir sağkalım oranı ile birlikte olduğu (38), daha güncel çalışmalarda mutasyon taşıyıcısı olan ve olmayan kadınların 10 yıllık sağkalım oranlarının benzer olduğu belirtilmektedir (5,39). İmmünohistokimyasal (IHK) olarak değerlendirilen nükleer BRCA1 ekspresyonunun azalması veya yokluğu, kötü histolojik bulgular ve hastaliksız geçen sürenin kısalmasıyla alakalı iken, BRCA1 in sitoplazmik ekspresyonu tümör rekürrensi ile alakalı bulunmuştur (5).

3. Lenf nod tutulumu: En önemli prognostik parametrelerden biridir. Aksiler lenf nodu (ALN) metastazı olan ve olmayan olguların sağkalım oranları arasında belirgin bir fark olmasının yanı sıra, ALN tutulumunun düzeyi, sayısı, metastatik odaktaki tümörün boyutu, lenf nodundan kapsül dışına yayılım ve efferent lenfatiklerde tümör hücrelerinin varlığının da sağkalım oranını etkilediği bildirilmektedir (5,40). Lenf nodunda >0.2 cm tümör metastazları prognostik önem taşır. Prognostik çalışmalar içinde en iyi gruplama; negatif nod, 1-3 pozitif nod, 4 ve üzeri pozitif nod, şeklindedir (5).

4. Boyut: Primer tümörün çapı ile lenf nodu metastazı insidansı ve sağkalım oranı arasında korelasyon vardır. Çapı ≤ 1 cm tümörlerde rekürens olasılığı düşüktür ve lenf nodu tutulumu yoksa 5 yıllık sağkalım oranı %92-96 arasındadır (41). In situ ve invaziv komponente sahip tümörlerde, invaziv komponentin hacminin, tümörün toplam hacminden daha iyi bir belirteç olabileceği söylenmektedir. Tümör hacminin belirlenmesinde mikroskopik ölçüm değerinin gros olarak ölçülen boyuttan daha fazla prognostik öneme sahip olduğu da belirtilmiştir (5).

5. Histolojik grade: Günümüzde en sık kullanılan gradlama yöntemi Bloom-Richardson sisteminin Nottingham modifikasyonudur. Bu sistemde tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı temel alınır. Bu parametrelerin her birine verilen değerler toplanarak 3'den 9'a kadar değişen toplam skor elde edilir (Tablo 2). Toplam skor 3,4,5= Grade I (iyi diferansiye); skor 6,7= Grade II veya orta diferansiye ve skor 8,9= Grade III (az diferansiye) olarak değerlendirilir (5,42). Bu gradlama sistemi sıklıkla spesifiye edilemeyen invaziv karsinom (NST) için kullanılmıştır, fakat karsinomun özel tipleri ve lobüler karsinom için de kullanılabilir. In situ karsinomlarda ise mikroskopik grade ile lokal rekürens olasılığı arasında yakın bir ilişki vardır (5).

6. Hormon reseptör durumu: Östrojen reseptörü (ER) ve Progesteron reseptörünün (PR) ekspresyonu en önemli prediktif ve prognostik faktörlerdendir. ER pozitif meme kanserleri ER negatif meme kanserlerine göre daha yavaş büyüme eğiliminde, iyi diferansiye tümörlerdir. Anti-östrojen tedavi rekürrensi önlemede ve metastatik vakalarda sağkalımı uzatmakta etkindir. Östrojen reseptörü pozitif tümörlerde PR de değişken oranlarda eksprese edilir. ER pozitif / PR negatif tümörlerin 50 yaş üstü kadınlarda daha çok görüldüğü, daha fazla anöploidi gösterdiği ve nodal tutulumun ER/PR pozitif tümörlere göre daha sık olduğu, ER/PR pozitif tümörlerin anti-östrojen tedaviye yanıtının ER pozitif / PR negatif tümörlere göre daha olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir (43,44).

7. HER2/neu: İmmünohistokimya veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile saptanan artmış HER2/neu ekspresyonunun, Trastuzumab tedavisine yanıtın bir belirleyicisi olmasının yanı sıra, yüksek doz adjuvan kemoterapiden faydalanacak hastaların belirlenmesinde de etkili olduğu öne sürülmüştür.

8. Hücre proliferasyonu: Özellikle nod pozitif vakalarda çok önemli bir parametredir.

9. Lenfatik ve Kan damarı invazyonu: Kötü prognozla ilişkilidir.

10. Sitoarşitektürel Tip: İnvaziv duktal ve invaziv lobüler karsinom arasında anlamlı bir prognostik fark yoktur. İnvaziv duktal karsinomun daha iyi prognozlu morfolojik varyantları; tübüler karsinom, kribriform karsinom, medüller karsinom (tanı kesinkes doğru ise), pür müsinöz karsinom, papiller karsinom, adenoid kistik karsinom, sekretuar (juvenil) karsinomdur. Lobüler karsinomun (bazen duktal karsinomun) kötü prognozlu bir varyantı ise taşlı yüzük hücreli karsinomdur. İnflamatuar karsinomun prognozu da özellikle kötüdür.

11. İnvazivitenin durumu: Tahmin edilebileceği gibi meme karsinomunda tek başına en önemli prognostik parametredir. In situ karsinomlar mastektomi ile %100 oranında tedavi edilebilir. In situ ve invaziv komponente sahip duktal tip tümörlerde, invaziv komponentin oranı ile lenf nodu metastazı olasılığı arasında ilişki bulunmuştur. Fakat bazen komedokarsinom tipi in situ duktal malignitelerde, saptanabilen bir invazyon olmasa bile, metastaz görülebilir (5).

12. Evre: Klinik evreleme yönteminde inspeksiyon ve palpasyon gibi muayene yöntemlerinin yanı sıra radyolojik yöntemler ile tümör boyutu, bölgesel lenf nodlarının tutulumu ve metastaz varlığı konusunda değerlendirme yapılarak hastalık evresi hakkında fikir sahibi olunmaya çalışılır. Patolojik evreleme yönteminde ise operasyon sonrasında tümörün makroskopik ve gerekirse mikroskopik ölçümleri ve yayılımı, disseke edilen lenf nodlarından kaç tanesinde metastaz gözlendiği dikkate alınarak hastalık evresi belirlenir. Bu prensiplere göre, birçok tümör için kullanılan, primer tümör boyutunun T, bölgesel lenf nodlarının N, uzak metastazların M simgeleriyle temsil edildiği TNM sınıflaması geliştirilmiştir. Bu sistem American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından benimsenmiş ve 2010 yılında gözden geçirilerek dünyada en yaygın kullanılan evreleme sistemi haline gelmiştir (45) (Tablo 2,3,4).

13. Gebelik ve oral kontraseptifler: Gebelik ve laktasyon sırasında ortaya çıkan meme karsinomunun genellikle yüksek HER2/neu ve düşük hormon reseptör ekspresyonu gösteren agresif bir tümör olduğu ve daha kötü prognoz sergilediği yönünde genel bir kanı vardır ve 5 yıllık sağ kalım çoğu seride % 15-35 arasındadır. Önceden oral

kantraseptif kullanımının meme kanser gelişimi veya sağ kalım üzerine ciddi bir etkisi saptanamamıştır (5).

14. Erken tanı: İnsidental olarak erken dönemde saptanan asemptomatik meme karsinomu için 5, 8 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırayla %88, %83 ve %79 iken (5,46), evre II, evre III ve evre IV tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranları sırayla %75, %46 ve %13 olarak belirlenmiştir.

15. Lokalizasyon: Çalışmaların çoğunda, primer tümörün meme kadransındaki lokalizasyonu ile prognoz arasında ilişki bulunamamış olmakla birlikte, medial lokalizasyonda bulunan tümörlerin lateral lokalizasyonlu olanlar ile karşılaştırıldığında %50 oranında daha fazla rekürens riski taşıdığını bildiren yayınlar da vardır. Meme karsinomlarında multisentrisitenin lobüler karsinomlarda duktal karsinomlardan daha sık görüldüğünü gösteren geniş kapsamlı çalışmalar mevcuttur. Yine multisentrik tümörlerin aynı volümdeki unisentrik tümörlere oranla sağ kalım oranlarının daha kısa olduğunu gösteren güncel çalışmalar bulunmaktadır (5,47).

16. Tümör sınırı: İtici (ekspansif-pushing) tarzda büyüyen tümörler, infiltratif büyüyen tümörlerden daha iyi prognoza sahiptir.

17. Tümör nekrozu: Geniş nekroz alanları genellikle yüksek histolojik gradlı tümörlerde izlenir ve bu tümörler lenf nodu metastazı insidansında artış ve sağkalım oranlarında azalma gösterir (5).

18. Stromal reaksiyon: Periferinde inflamatuvar hücre reaksiyonu olmayan tümörlerde lenf nodu metastazı oranının daha az olduğu ve bu tümörlerin daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (48). Belli ki bu durum medüller karsinomun spesifik tipleri için geçerli değildir (5).

19. Mikrovasküler yoğunluk: Çalışmalar çevre stromasında yoğun vasküler komponent içeren invaziv meme karsinomlarının daha agresif özellik sergilediğini düşündürmektedir. Mikrovasküler dansitenin (lenfovasküler dansitenin değil), tümör boyutu ve aksiler lenf nod metastazı ile orantılı olduğunu gösteren güncel çalışmalar vardır (49).

20. Elastozis: Bazı çalışmalar elastozisle ilişkisiz olan meme karsinomlarının endokrin tedaviye yanıtlarının yoğun elastozis içerenlerden daha düşük olduğunu iddia etmektedir (50). Sağ kalım oranlarında ise elastozisli ve elastozisiz tümörler arasında bir fark bulunamamıştır.

21. Fibrotik fokus: Meme kanserinin santralinde skar benzeri alanın varlığı hipoksi ve lenfanjiogenezisin varlığını düşündürür ve kötü prognostik parametredir (5).

- 22. Keratin boyanma paterni:** CK17 ve CK5 eksprese eden meme karsinomlarının, diğerlerinden daha kötü klinik seyir izlediği belirtilmiştir (51).
- 23. Müsin ekspresyonu:** Meme karsinomunda salgılanan çeşitli müsin tipleri (MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC, MUC6) arasında MUC3 ve özellikle MUC1'in iyi prognozla ilgili olabileceğine inanılmaktadır.
- 24. E-Kaderin durumu:** E-kaderin kaybı lobüler karsinomun neredeyse değişmez bir özelliği iken bu tipin tahmin edilen prognostik özellikleriyle ilişkili bulunmamıştır. Fakat invaziv non-lobüler karsinomlarda azalmış sağkalımla ilişkili gözükmektedir.
- 25. Vimentin boyanma paterni:** Vimentin ekspresyonunun lenf nodu negatif invaziv duktal karsinomlarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (5).
- 26. Stromal CD10 ekspresyonu:** Östrojen reseptör negatifliği, yüksek grade ve düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur (52).
- 27. p53 ve nm23:** Yüksek p53 proteini ekspresyonu ve düşük nm23 proteini ekspresyonunun, sağkalım oranında azalma ile ilişkili olduğu belirtilmekle birlikte (53), lenf nodu metastazı olmayan olgular üzerinde yapılan bir çalışmada p53 ekspresyon profilinin güvenilir bir prognostik gösterge olmadığı bildirilmiştir.
- 28. Bcl-2:** Bcl-2 protein ekspresyonu ile uzun dönem sağkalım arasında bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca Bcl2, östrojen reseptör ekspresyonu ile de korelidir (5).
- 29. MDM2 ekspresyonu:** İmmunohistokimyasal MDM2 ekspresyonunu bağımsız negatif prognostik belirteç olarak bulan çalışmalar mevcuttur (54).
- 30. COX2:** Neovaskülarizasyon ve tümör büyümesinde etkili bir molekül olan Cyclooxygenase 2 (COX2) meme kanserinde kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.
- 31. Deri invazyonu:** Deriye invazyon gösteren meme karsinomlarında sağkalım oranı azalır. İnflamatuvar karsinomun bir belirteci olan dermal lenf damarlarının invazyonu ise kötü bir prognostik bulgudur.
- 32. Meme başı invazyonu:** Aksiler lenf nodu metastaz artışı ile birliktelik gösterir (5).
- 33. Perinöral invazyon:** İnvaziv karsinomların yaklaşık %10'unda görülen perinöral invazyon, yüksek grade'li tümörlerde oluşma eğilimindedir ve sıklıkla lenfatik tümör embolisi ile birliktedir (40).
- 34. Lenf nodu reaksiyon paterni:** Rejyonel nodun mikroskopik görünümünün (lenfoid cevap ve/veya sinüs histiositleri) konağın tümöre cevabını yansıtarak prognozu etkileyebileceği öne sürülmüş olsa da bu konu halen tartışmalıdır.
- 35. İnternal mamarial lenf nod metastazı:** Bu lenf nodu grubunda tutulum görülen hastalarda, görülmeyenlere oranla sağkalım daha düşüktür.

36. Dolayan tümör hücreleri: Kan dolaşımındaki karsinom hücrelerinin varlığı ve derecesi metastatik meme kanserli hastalarda sağkalımda bağımsız bir faktördür.

37. Lokal rekürrens: Kötü prognoza işarettir.

38. Tedavinin tipi: Meme karsinomunda sonuç, tümörün natüründen çok uygulanan tedaviye bağlıdır. Çok sayıda çalışma göstermiştir ki aşağıdaki tedaviyi almış değişik gruplarda sağkalımda önemli bir fark görülmemiştir:

a. Kinik olarak aksiller lenf nod negatif hastalar için:

postoperatif bölgesel radyasyonla beraber total mastektomi yerine radikal mastektomi veya postoperatif bölgesel radyasyonla beraber segmentektomi yerine total mastektomi.

b. Klinik olarak aksiller lenf nod pozitif hastalar için:

postoperatif bölgesel radyasyonla beraber total mastektomi yerine radikal mastektomi.

39. Cerrahi sınırlar: Konservatif meme eksizyonunun ardında kalan pozitif cerrahi sınırlar, yüksek ipsilateral tümör rekürrensi ile ilişkilidir (5).

Tablo 2. Meme kanserinde Bloom-Richardson sisteminin Nottingham modifikasyonuna göre histolojik grade (5,42).

Tübül Formasyonu				
1 puan	%75'ten fazla			
2 puan	%10-75 arası			
3 puan	%10'dan az			
Nükleer Pleomorfizm				
1 puan	Nükleus boyut ve biçiminde minimal farklılık			
2 puan	Orta derecede pleomorfizm			
3 puan	Belirgin boyut ve biçim farklılığı			
Mitoz Sayısı*	Leitz Ortholux O:25, AÇ:0.59, AY:0.274	Nikon Labophot O:40, AÇ:0.44, AY:0.152	Leitz Diaplan O:40, AÇ:0.63, AY:0.312	
	1 puan	0-9	0-5	0-11
	2 puan	10-19	6-10	12-22
	3 puan	>20	>11	>23
TOTAL GRADE SKORU				
Puanların Toplamı		Final Grade		
3-5		I		
6-7		II		
8-9		III		

* Mitoz sayısı çeşitli mikroskoplardaki alan yüzölçümüne göre verilmiştir. O: Objektif; AÇ: Alan çapı (mm); AY: Alan yüzölçümü (mm²).

Tablo 3. Kanser evrelemesinde American Joint Committee (AJC) (45).

PRİMER TÜMÖR (T)
<p>Tx: Primer tümör saptanamamaktadır</p> <p>T0: Primer tümör kanıtı yok</p> <p>Tis: İn situ Karsinom (DCIS, LCIS, Meme başının Paget hastalığı)</p> <p>T1: Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm</p> <p>T1mi: Tümör ≤ 1 mm</p> <p>T1a: Tümör > 1 mm fakat ≤ 5 mm</p> <p>T1b: Tümör > 5 mm fakat ≤ 10 mm</p> <p>T1c: Tümör > 10 mm fakat ≤ 20 mm</p> <p>T2: Tümör > 20 mm fakat ≤ 50 mm</p> <p>T3: Tümör > 50 mm</p> <p>T4: Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım (ülserasyon ya da cilt nodülü) fakat belirtildiği gibi (Not: Göğüs duvarına; kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kası dahildir fakat pektoral kas hariç tutulmuştur). [Not: Sadece cilt invazyonu T4 olarak nitelenmez]</p> <p>T4a: Göğüs duvarına yayılım fakat sadece pektoral kas invazyonu olanlar dahil değil</p> <p>T4b: Cildin ülserasyon ve/veya aynı meme cildinde satellit nodül ve/veya ödemi (fakat inflamatuvar karsinom özelliklerini karşılamayanlar)</p> <p>T4c: T4a ve T4b</p> <p>T4d: İnflamatuvar karsinom (İnflamatuvar karsinom, genellikle ele gelen bir kitle olmadan, meme cildinin erizipeloid sınırlı endürasyonu ile karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Radyolojik olarak, bir kitle bulunabilir ve meme üzerindeki deride karakteristik kalınlaşma görülebilir. Bu klinik durum, yüzeysel kapillerlerin obstrüksiyonu ve dermal lenfatiklerin tümör embolizasyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır)</p>

Tablo 3 (Devam). Kanser evrelemesinde American Joint Committee (AJC) (45).

BÖLGESEL LENF NODLARI (N)
<p>Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (örneğin daha önce çıkarılmış olabilir)</p> <p>N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok</p> <p>N1: İpsilateral level I, II aksiller lenf nodlarında metastaz (hareket ettirilebilir)</p> <p>N2: İpsilateral level I, II aksiller lenf nodu metastazı (fikse) ya da klinik olarak lenf nodu metastazının yokluğunda klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodları</p> <p>N2a: <i>Birbirlerine ya da çevre dokulara yapışık ya da donuk ipsilateral level I, II aksiller lenf nodları</i></p> <p>N2b: <i>İpsilateral level I, II aksiller lenf nodlarında metastazın klinik kanıtlarının yokluğunda internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak saptanmış lenf nodu metastazları</i></p> <p>N3: İpsilateral level I, II aksiller lenf nodlarında metastazın klinik kanıtlarının varlığında ya da yokluğunda ipsilateral infraklaviküler (level III aksiller) lenf nodlarında ; Ya da level I, II aksiller lenf nodlarında metastazın klinik kanıtlarının varlığında klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazı; Ya da internal mammarian ya da aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı</p> <p>N3a: <i>İpsilateral infraklaviküler lenf nodlarında metastaz</i></p> <p>N3b: <i>İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodlarında metastaz</i></p> <p>N3c: <i>İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz</i></p>
Patolojik (pN)b
<p>pNx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi (örneğin; daha önce çıkarılmış ya da patolojik çalışma için çıkarılmamış)</p> <p>pN0: Histolojik olarak saptanabilmiş bölgesel lenf nodu metastazı yok</p> <p>pN1</p> <p>pN1mi: <i>Mikrometastazlar (hepsi 0.2mm²den büyük fakat hiçbiri en büyük boyutunda ve 2 mm' den büyük değil).</i></p> <p>pN1a: <i>Asgari bir metastazın >2.0 mm olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı</i></p> <p>pN1b: <i>İnternal mammarian lenf nodlarında klinik olarak saptanmayan fakat SLNB ile makro yada mikro metastazların varlığı</i></p> <p>pN1c: <i>Aksiller lenf nodlarında 1-3 metastaz ve klinik olarak saptanamayan SLNB ile saptanan mikro ya da makro metastazlı internal mammarian lenf nodları</i></p> <p>pN2: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz; Ya da aksiller lenf nodu metastazının yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodları</p> <p>pN2a: <i>4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (>2.0 mm olan en az bir tümör depoziti)</i></p> <p>pN2b: <i>Aksiller lenf nodu metastazının yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodu</i></p>

Tablo 3 (Devam). Kanser evrelemesinde American Joint Committee (AJC) (45).

<p>pN3: 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; ya da infraklaviküler (level III aksiller) lenf nodlarında; ya da bir ya da daha fazla pozitif level I, II aksiller lenf nodunun varlığında ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak; ya da üçten fazla aksiller lenf nodu ve klinik olarak saptanmamış fakat SLNB ile saptanmış makro ya da mikro metastazlı internal mammarian lenf nodlarında metastaz</p> <p>pN3a: 10 ya da daha fazla lenf nodunda metastaz (en az bir lenf nodunda > 2.0 mm tümör depoziti) ya da infraklaviküler lenf nodlarına (level 3 aksiller)</p> <p>pN3b: Bir ya da daha fazla pozitif aksiller lenf nodunun varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu; ya da 3 ten fazla aksiller lenf nodu ve klinik olarak saptanmamış fakat SLNB ile makro ya da mikro metastaz saptanmış internal mammarian lenf nodları</p> <p>pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz</p>

Tablo 4. Anatomik evre ve prognostik gruplar (45).

EVRE	TNM		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0,1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0,1,2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
IIIB	T4	Herhangi N	M0
IIIC	Herhangi T	N3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.4.4. Histolojik sınıflama

Meme tümörlerinin histolojik sınıflaması 1982 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmıştır. 2003'te örgüt yeni bir histolojik sınıflandırma yayınlamıştır. En güncel sınıflama ise 2012 WHO (55) sınıflamasıdır:

EPİTELİAL TÜMÖRLER

Mikroinvaziv karsinom

İnvaziv meme karsinomu

Spesifiye edilemeyen invaziv karsinom (NST)

Pleomorfik karsinom (%50'den fazla pleomorfik hücre içeren high grade invaziv karsinom

NST)

Osteoklastik benzeri stromal dev hücreli karsinom (dev hücreler, CD68+, S-100-, SMA-, CK-, EMA-, ER-, PR-)

Koryokarsinomatöz özellikli karsinom (Beta HCG % 60 NST alanda pozitif)

Melanotik özellikli karsinom (Meme derisi tutulumu olmaksızın melanin varlığı)

İnvaziv lobüler karsinom

Klasik lobüler karsinom

Solid lobüler karsinom

Alveolar lobüler karsinom

Pleomorfik lobüler karsinom

Tübülobüler karsinom

Mikst lobüler karsinom

Tubuler karsinom

Kribriform karsinom

Müsinöz karsinom

Medüller özellikli karsinom

Medüller karsinom

Atipik medüller karsinom

Medüller özellikli invaziv karsinom NST

Apokrin diferansiyonlu karsinom

Taşlı yüzük hücre diferansiyonlu karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom

Metaplastik karsinom, NST

Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom

Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom

Skvamöz hücreli karsinom

Spindle hücreli karsinom

Mezenkimal diferansiyasyonlu metaplastik karsinom

Kondroid diferansiyasyon

Osseöz diferansiyasyon

Diğer tip mezenkimal diferansiyasyonlar

Mikst metaplastik karsinom

Myoepitelial karsinom

Nadir Tipler

Nöroendokrin diferansiyasyonlu karsinom

Nöroendokrin tümör, iyi diferansiyasyonlu

Nöroendokrin karsinom, kötü diferansiyasyonlu (küçük hücreli karsinom)

Nöroendokrin diferansiyasyonlu karsinom

Sekretuar karsinom

İnvaziv papiller karsinom

Asinik hücreli karsinom

Mukoepidermoid karsinom

Polimorfik karsinom

Onkositik karsinom

Lipidden zengin karsinom

Glikojenden zengin clear hücreli karsinom

Sebasöz karsinom

Salivary gland/deri eki tipi tümörler

Silindroma

Berrak hücreli hidroadenoma

Epitelial-Myoepitelial Tümörler

Pleomorfik adenom

Adenomyoepitelyoma

Karsinomla birlikte adenomyoepitelyoma

Adenoid kistik karsinom

Prekürsör Lezyonlar

Duktal karsinoma insitu

Lobuler neoplazi

Lobuler karsinoma in situ

Klasik lobüler karsinoma insitu

Pleomorfik lobüler karsinoma insitu

Atipik lobüler hiperplazi

İntraduktal Proliferatif Lezyonlar

Basit-Sıradan (usual) duktal hiperplazi

Düz (flat) epitelyal atipi içeren kolumnar hücre lezyonları

Atipik duktal hiperplazi

Papiller Lezyonlar

İntraduktal papillom

Atipik hiperplazili intraduktal papillom

Duktal karsinoma insitulu intraduktal papillom

Lobüler karsinoma insitulu intraduktal papillom

İntraduktal papiller karsinom

Kapsüllü papiller karsinom

İnvazyonlu kapsüler papiller karsinom

Solid papiller karsinom

İnsitu

İnvaziv

Benign epitelial proliferasyonlar

Sklerozan adenosis

Apokrin adenosis

Mikroglandüler adenosis

Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon

Adenomlar

Tubuler adenom

Laktasyon adenomu

Apokrin adenom

Duktal adenom

MEZENKİMAL TÜMÖRLER

Nodüler fasiit

Myofibroblastoma

Desmoid tip fibromatosis

İnflamatuvar myofibroblastik tümör

Benign vasküler lezyonlar

Hemanjiom

Anjiomatosis

Atipik vasküler lezyonlar

Psdoanjiomatz stromal hiperplazi

Granüler hücreli tümör

Benign periferal sinir kılıfı tümörleri

Nörofibrom

Schwannom

Lipom

Anjiolipom

Liposarkom

Anjiosarkom

Rabdomyosarkom

Osteosarkom

Leiomyom

Leiomyosarkom

FİBROEPİTELYAL TÜMÖRLER

Fibroadenom

Phylloides tümör

Benign

Borderline

Malign

Periduktal stromal tümör, low grade

Hamartom

MEME BAŞI TÜMÖRLERİ

Meme başı adenomu

Siringomatz adenom

Meme başı Paget hastalığı

MALİGN LENFOMALAR

Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Burkitt lenfoma

T hücreli lenfoma

Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif

Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma, MALT tip

Foliküler lenfoma

METASTATİK TÜMÖRLER

ERKEK MEME TÜMÖRLERİ

Jinekomasti

Karsinom

İnvaziv

İn situ

KLİNİK PATERNLER

İnflamatuvar karsinom

Bilateral meme karsinomu

2.4.5. Histopatolojik tipler

Karsinoma İnsitu

Karsinoma in situ ilk olarak etkilenen boşlukların duktus ve lobüle benzerliği temeline dayanarak duktal veya lobuler olarak sınıflandırılmıştır. İnvaziv duktal veya lobüler karsinomlar in situ komponentin karakteristiği ile ilişkili olarak isimlendirilirdi. Bu tanımlayıcı terimler hala kullanılsa da tüm karsinomların terminal duktal lobüler üniteden kaynaklandığı düşünülmektedir. Duktal veya lobüler terimleri ise bu gün artık köken aldığı hücre tipi veya bölgesini belirtmemektedir.

Duktal karsinoma in situ (DCIS) mamografik taramadan önce tüm meme karsinomlarının %5'inden daha azını oluşturmakta iken, iyi taranmış popülasyonda karsinomların %15-30'unu oluşturmaktadır. Klinikte DCIS'ların % 85'inden fazlası görüntüleme ile tanınır. Sadece % 10 kadar DCIS klinik bulgu verir (ele gelen kitle, meme başı akıntısı, Paget nedenli meme başı değişiklikleri), %5 kadarı da rastlantısal

olarak bulunur. Mamografik tarama programlarında malign görünümdeki lezyonların % 10-30'u DCIS'dur. DCIS duktus ve lobüllerde bazal membranla sınırlandırılmış hücrelerin malign topluluğundan ibarettir. Sayıca azalmalarına karşın miyoepitelyal hücreler korunur. DCIS klonal bir proliferasyondur ve genellikle yalnızca bir tek duktus sistemini içerir. Yine de hücreler lobül veya duktusun tamamına yayılır ve memenin bir bölümünü tutar. DCIS lobülü tuttuğu zaman asinüslerin sıklıkla yapıları bozulur, genişler ve küçük duktusların görünümünü alırlar. Komedokarsinom, paget hastalığı, solid, kribriform, papiller, mikropapiller, kistik hipersekretuar tarzda arşitektürel paternler sergileyebilirler. Papiller karsinom diğerlerinden farklı olarak TDLU'den değil geniş duktlardan köken alır (5,7). DCIS'nun nükleer gradlaması şu şekildedir (56) (Tablo 5) :

Tablo 5. Duktal karsinoma in situ nükleer gradlama.

Özellikler	Grade 1 (düşük)	Grade 2 (orta)	Grade 3 (yüksek)
Pleomorfizm	Monoton	Orta	belirgin pleomorfik
Boyut	Normal dukt epitelial hücre nükleusunun veya eritrositin 1,5-2 katı	Orta	Normal dukt epitelial hücre nükleusunun veya eritrositin 2 katından fazla
Kromatin	Sıklıkla diffüz ince kromatin	Orta	Sıklıkla irregüler dağılımlı veziküler kromatin
Nükleol	Sadece bazen		Belirgin, sıklıkla multiple
Mitoz	Sadece bazen	Orta	Sık olabilir
Oryantasyon	Luminal alana doğru kutuplaşmış	Orta	Sıklıkla luminal alana doğru kutuplaşma görülmez

Komedokarsinomlar grade 3, klasik solid/kribriform/mikropapiller karsinomlar sıklıkla grade 1'dir (5).

Mikroinvazyonlu DCIS, stromada 1-2 odakta bazal membrandan 1 mm'yi geçmeyecek şekilde invazyonun olması demektir. Her tür DCIS ile birlikte görülebilmekle beraber sıklıkla komedokarsinom ile ilişkilidir (7).

Lobüler Karsinoma in situ (LCIS) olguların %70'inde multisentrik, %30-40'ında bilateraldir ve gerçek bir neoplazmdan çok, meme kanseri riskinin bir işaretçisi olarak

görülür. LCIS ve invaziv lobüler karsinomun hücreleri görünüşte benzerdir ve her ikisinde de epitelyum hücre adezyonu için sorumlu transmembran protein olan e-kaderin ekspresyonu yoktur. Mikroskopik olarak kohezivitesini kaybetmiş küçük nükleoluslu yuvarlak oval nükleuslu küçük hücrelerden oluşur. Müsin içeren taşlı yüzük hücreleri genellikle bulunur. LCIS'lu kadınlarda tedavi edilmemiş DCIS'lu kadınlara benzer sıklıkta invaziv karsinom gelişir. Hastalar 20 yıldan fazla izlendiklerinde %25-35'inde veya her yıl için hemen hemen %1 oranında invaziv karsinom geliştiği ileri sürülmektedir. Pür İntraduktal karsinomların çoğunun çevresinde normal meme dokusuyla karşılaştırıldığında artmış yeni damar oluşumu izlenmiştir, fakat bu durumu intraduktal karsinomun histolojik tipi, nekroz durumu, proliferatif indeksi ve Her2/neu ekspresyonu ile ilişkisiz bulan çalışmalar olduğu gibi, proliferasyon indeksi, Her2/neu ekspresyonu ve komedo nekroz varlığı ile doğru orantılı bulan çalışmalar da mevcuttur (40).

İnvaziv Meme Karsinomu

İnvaziv meme kanserleri, komşu dokulara invazyon gösteren ve uzak bölgelere metastaz yapmaya meyilli olan tümör grubudur. İnvaziv meme karsinomlarının %79'u invaziv duktal karsinomlardır (7).

İnvaziv Karsinom, Spesifik Olmayan Tip ("No Special Type", (NST); İnvaziv Karsinom)

2003 WHO sınıflamasında meme kanserinin en sık görülen tipi olan invaziv duktal karsinom, not otherwise specified (NOS), yeni sınıflamada (2012) spesifiye edilemeyen invaziv karsinom (NST) olarak değiştirilmiştir. Bu grup, meme kanserinin diğer kategorilerinde izlenen spesifik diferansiasyon özelliklerini içermeyen tüm tümörleri kapsamaktadır. 2012'nin invaziv karsinom NST terminolojisi, 2003'ün invaziv duktal karsinomu (NOS) ile özdeştir, tek fark burada "duktal" teriminin kullanılmıyor olmasıdır. Bunun nedeni, meme kanserlerinin çoğunun köken aldığı gibi, invaziv karsinom NST'nin de terminal dukt lobüler üniteden kaynaklandığının düşünülüyor olmasıdır (57).

Makroskopik olarak, karsinomların çoğu farklı sertlikte ve düzensiz kenarlıdır. Karsinomun merkezinde küçük toplu iğne ucu gibi nekroz odakları veya tebeşire benzer beyaz elastotik stromanın çizgileri ve arada küçük kalsifikasyon odakları vardır. Kesildiği veya parçalandığı zaman karakteristik gıcırta şeklinde ses çıkarır.

Mikroskopik olarak tümör hücreleri solid adalar ya da trabeküller şeklinde dizilim gösterebilir, tümörün diferansiasyonuna göre değişken oranlarda tübül yapıları oluşturabilir. İnvaziv karsinom NST hücreleri şekil ve boyutta oldukça değişkenlik gösterir, lobüler karsinoma oranla daha büyük ve pleomorfiktir, nükleolleri belirgindir. Mitoz oranı değişkendir, atipik mitozlar görülebilir. Bazen psödokist formasyonuna neden olacak kadar yoğun nekroz bulunabilir. İntrasellüler ya da intralüminal müsin bulunabilir. Epitelyum hücrelerinde apokrin, skuamöz ya da berrak hücre metaplazisi görülebilir. İnvaziv karsinom NST’de stroma miktarı büyük değişkenlik gösterir. Yoğun hyalin ya da sellüler fibroblastik stroma görülebilir. Büyük oranda yoğun hyalin stroma içermesi nedeniyle sert kıvamlı olan tümörlere eskiden skiro karsinomlar adı verilmekteydi. Kalsifikasyon sıktır, genelde epitelyal komponentin içinde bazen de stromada yer alır. Nadiren stromada osteoklast benzeri dev hücreler ve dev hücreli granülomlar görülebilir (7). İnvaziv karsinom NST’lerin %20’sinde değişen oranlarda lenfoplasmositik yanıt gelişir. Perinöral invazyon (%28), lenfatik invazyon (%33) ve kan damarı invazyonu görülebilir (5,40). İnvaziv karsinom NST’nin %50’sinden fazlası özel bir yapı oluşturuyorsa mikst tip karsinom olarak adlandırılır. NST komponenti tümörün %10-%49’unu oluşturmalıdır. Mikst karsinomlar iki grup olarak tanımlanırlar: “mikst invaziv NST ve özel tip” veya “mikst invaziv NST ve lobüler karsinom”. İnvaziv karsinom NST’nin nadir görülen diğer morfolojik varyantları; pleomorfik karsinom, osteoklast benzeri stromal dev hücreli karsinom, koryokarsinomatöz özellikli karsinom ve melanotik özellikli karsinomdur(57).

NST, çeşitli oranlarda DCIS ile birliktelik gösterebilir. İn situ komponent genellikle duktaldır, ancak bazen in situ duktal ve in situ lobüler karsinom bir arada bulunabilir (2,40). Olguların küçük bir kısmında intraduktal karsinom olmaksızın in situ lobüler karsinom invaziv duktal karsinom ile birlikte bulunabilir. DCIS’nun gradı genellikle invaziv karsinomun gradı ile ilişkilidir (7). Eğer tümör içinde veya çevresinde invaziv tümörün %25’inden fazlasını oluşturan in situ duktal karsinom var ise “yaygın in situ komponent içeren invaziv duktal karsinom ” olarak isimlendirilmektedir. Yaygın DCIS ile birlikte olan invaziv tümörlerde daha iyi bir prognoz ve azalmış bir nodal metastaz sıklığı dikkati çekmektedir. Bu durum özellikle koruyucu cerrahi uygulanmış olgularda lokal nükslerin görülüp görülmemesi açısından önem taşımaktadır (58).

İnvaziv Lobüler Karsinom: İnvaziv lobüler karsinom varyantlarıyla birlikte tüm invaziv meme karsinomlarının % 5-15’ini oluşturan, en sık görülen spesifik subtiptir. Kalsifikasyonun sık görülmeşi, diffüz büyüme paterni ve multifokal olabilmesi

mamografide saptanmasını güçleştirir. Bilateral görülmesi değişik serilerde %5-19 oranında bildirilmiştir (55). Histolojik özelliği tek tek infiltrasyon yapan tümör hücreleri paternidir, sıklıkla yalnızca bir hücre genişliğinde (tek bir hücre dizisi) veya gevşek gruplar veya tabakalar şeklindedir. Desmoplastik yanıt minimal olabilir veya yoktur. Hücreler LCIS'ya benzer morfolojik özellik gösterirler, kohezyon göstermezler ve tübül veya papilla formasyonu yapmazlar ve birbirlerinden ayrırırlar (7). İnvaziv lobüler karsinomun solid, alveoler, pleomorfik, tübüllobüler ve mikst tip gibi varyantları, klasik tip ILC'dan prognozlarının farklı olmasıyla ayrılır (57). Pleomorfik lobüler karsinomda apokrin, histiositik veya taşlı yüzük hücreli diferansiasyon görülebilir. Nottingham histolojik gradlama sistemine göre klasik tip ILC'un çoğunluğu (yaklaşık %76) grad 2 iken, grad 3 tümörler sıklıkla solid ve pleomorfik subtipi içermektedir (59,60). ILC-IDC ayırımında E-kaderin immünohistokimyasal boyası yardımcı olmakla birlikte, ILC'ların yaklaşık %15'inin E-kaderin eksprese ettiği (örneğin tübüllobüler varyant) unutulmamalıdır. Aynı evre ve grad ile karşılaştırılırsa NST ile prognoz olarak aynıdırlar. ILC, diğer meme karsinomları ile karşılaştırıldığında farklı metastaz paternine sahiptirler. İnvaziv karsinom NST ile karşılaştırıldığında metastaz periton, retroperiton, leptomeninksler, kemik, gastrointestinal sistem, overler ve uterusu daha sıklıkla, akciğer ve plevraya daha azdır (7,55).

Tübüler Karsinom: Meme kanserlerinin yaklaşık %2' sini oluşturan iyi prognozlu ve düşük nükleer özellikli bir tümördür. Mikroskobik olarak açık bir lümen etrafını çevreleyen tek tabaka epitelyal hücrelerin oluşturduğu yuvarlak veya oval tübüllerle karakterlidir. Tübüllerin bir kenarı uzamış görünümündedir. Apokrin çıkıntılar tipiktir, LCIS sıklıkla vardır. Tübüler yapının tümörün %90'ını oluşturması tanıda önemlidir. Nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite azdır. Myoepitel tabakası yoktur. Bu durum sklerozan adenozis ile ayırıcı tanısında önemlidir (7,57).

Kribriform Karsinom: Meme kanserlerinin %0,3-0,8' ini oluşturur. İyi prognozludur. Karakteristik yapının tümörün %90'ını oluşturması gerekmektedir (57).

Medüller özellik gösteren karsinom: Meme karsinomlarının yaklaşık %1' ini oluşturur. Eskiden 3 ayrı grupta (medüller karsinom, atipik medüller karsinom ve medüller özellikli invaziv karsinom NOS) sınıflandırılan bu tümörler, üst üste binen morfoloji, immünohistokimyasal özellik ve gözlemciler arası farklar nedeniyle yeni Who klasifikasyonunda bu grup altında toplanmıştır (57). Makroskobik olarak yuvarlak iyi sınırlıdır, kesit yüzü solid homojen gri-beyazdır ve bazen nekroz ve kanama içerir. Boyutu genellikle 2.0-2.9 cm arasındadır. Mikroskobik olarak karakteristik bulgular

şunlardır: 1. Solid, sinsityal dağılım gösteren belirgin nükleolus içeren veziküler, pleomorfik nükleuslu büyük hücreler (tümörün %75'inden daha fazlasını oluşturur) ve içinde sık mitotik aktivite, 2. Tümörün içinde ve çevresinde orta derecede lenfoplazmositik infiltrasyon, 3. itici tarzdaki tümör sınırları (noninfiltratif). Tüm medüller karsinomlar az diferansiyedir. DCIS birlikteliği minimaldir veya yoktur. Lenfatik veya vasküler invazyon genellikle görülmez. NST'den biraz daha iyi prognoza sahip olmasına karşın, yüksek nükleer grade, anöploidi, hormon reseptörlerinin yokluğu ve yüksek proliferasyon hızı gibi neredeyse her zaman kötü prognostik faktör taşırlar. Çoğunda Her-2 ekspresyonu da gözlenmez (7).

Metaplastik Karsinom: Bütün meme kanserleri içinde görülme sıklığı % 0,2-5 civarındadır. İnvaziv karsinom NST' ye göre sıklıkla daha büyük tümörlerdir (ortalama çapları 3.9 cm). Metaplazi spindle, kondroid, osseöz, rabdomyoid özellik yanı sıra bunların karışımı şeklinde de olabilir. Selüler özelliklerine göre düşük veya yüksek dereceli olabilirler. Tipik olarak triple negatif tümörlerdir, fakat diğer triple negatif tümör formlarından daha kötü prognoza sahiptirler (61).

Apokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinomlar: Fokal apokrin diferansiyasyon, invaziv karsinom NST'de sık görülen bir özellik olmakla birlikte bazı spesifik tiplerde de (tübüler, lobüler, mikropapiller ve medüller karsinom gibi) görülür, fakat yoğun apokrin diferansiyasyon invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %4' ünde görülür. Bu tümörler tipik olarak Bcl-2 negatif, GCDFP-15 pozitifler (55). Yine sıklıkla ER ve PR negatif ve her zaman olmamakla birlikte çoğunlukla androjen reseptör ekspresyonu ve/veya Her-2 pozitifler (62).

Tükrük Bezi/Deri Eki Tipi Tümörler: Son derece nadir tümörlerdir. Silindromalarda tümör hücrelerinde ER ve PR negatiftir ve rekürrens veya metastaz bildirilmiş vaka yoktur. Clear hücreli hidradenoma ise benign tümördür (55).

Adenoid Kistik Karsinom: %0,1' den az görülen nadir bir tümördür.

Mukoepidermoid Karsinom: Yaklaşık %0,3 oranında görüldüğü tahmin edilen nadir bir tümördür.

Polimorfik Karsinom: Henüz yeni isimlendirilen bir tümördür ve literatürde bildirilmiş 3 vaka vardır, bu vakaların agresif seyir gösterdiği ve hastaların tanı konulduktan sonra 3 sene içinde öldüğü bildirilmiştir (55).

Müsinöz Karsinom ve Taşlı Yüzük Hücre Diferansiyasyonu Gösteren Karsinom: Yaklaşık %2 oranında görülen pür müsinöz karsinomlar mükemmel prognoza sahipken, mikst müsinöz karsinomların prognozu NST tümörlerle benzerdir. Taşlı yüzük hücre

diferansiasyonu gösteren karsinomlar, tek başlarına görülmezler. Sıklıkla başta lobüler karsinom olmak üzere, invaziv karsinom NST veya high grade müsinöz karsinoma eşlik ederler (63).

Nöroendokrin Özellikler Gösteren Karsinom: Meme karsinomlarının %1' inden azını oluştururlar (55). Mikroskopik olarak tümör hücreleri küçük, fibröz bantlarla ayrılmış solid nestler şeklinde görülür. Rozet benzeri formasyonlar görülebilir. Mitoz nadirdir (5).

İnvaziv Papiller Karsinom: İyi prognozlu, %1-2'den az görülen meme tümörleridir. Sıklıkla postmenopozal hastalarda görülür. Mikroskopik olarak, ince veya künt papillalar ve bunların solid alanlar şeklinde stromaya uzanımları ile karakterlidir. İnvaziv komponent papiller olabileceği gibi, klasik duktal özellikte de olabilir. Papiller olanın prognozu daha iyidir (5).

İnvaziv Mikropapiller Karsinom: Fibrovasküler korları olmayan psödopapiller yapılardan oluşan lenfovasküler invazyon ve bölgesel lenf nodu metastazı eğilimi olan yüksek dereceli bir meme kanseridir. Görülme sıklığı %0,9-2 civarındadır. Vakaların yarısında psammom cisimcikleri vardır (5). Tanı anında lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumu, invaziv karsinom NST'ye göre önemli derecede fazladır (55).

2.4.6. Moleküler sınıflama

Meme kanserinde histolojik sınıflama sisteminin kesin prognozu belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede yetersiz kalması ve yeni moleküler yöntemlerin gelişmesi ile bu sınıflama ortaya çıkmıştır. Böylece kemoterapinin gereksiz kullanımlarından kaçınılmış ve toksisitesi ve maliyeti açısından avantaj sağlanacağı düşünülmüştür (64).

Önceleri meme kanseri immünohistokimyasal olarak 2 ana sınıfa ayrılmıştır: Östrojen reseptör (+) ve (-) olanlar... Bir dekad sonra nükleik asit in situ hibridizasyonun ortaya çıkması ile iki yeni grup eklenmiştir: Her2 (+) ve (-) olanlar... Gen ekspresyon profilinin geliştirilmesi, bu alanda gösterilen ilerlemeler eş zamanlı multiple genlerin değerlendirilmesi ve daha güvenilir prognostik değerlendirmelerin yapılabilmesini sağlamıştır (65).

Son zamanlarda yayımlanan makaleler moleküler sınıflandırma için 5 immünohistokimyasal marker (ER, PR, HER2, CK5/6 ve Epidermal büyüme faktörü

reseptörü (EGFR)) kullanmaktadır. Meme kanserinin güncel sınıflamasında 5 esas moleküler sınıf vardır (66):

1. Luminal A Tümörler (LUMA): ER pozitif, PR pozitif veya negatif, HER2 negatif ve CK5/6 ve EGFR negatif tümörlerdir. En sık görülen sınıf olup iyi prognoz göstermekte ve hormonal terapiye iyi cevap vermektedir.

2. Luminal B Tümörler: LUMA tümörler gibi hormon reseptör pozitifler, fakat farklı olarak LUMA'da çok daha güçlü ER pozitivitesi vardır (67). LUMB'de HER2 pozitifdir.(68). Bunun dışında CCBN1, MKI167 ve MYBL2 gibi büyük bir grup hücre proliferasyon gen ekspresyonu vardır ve böylece LUMA'dan daha kötü prognoza sahiptir. Yine Ki67 proliferasyon indeksinin %13.25'ten fazla olması LUMA'dan ziyade bu grubu düşündürür(69).

3. HER2 (+) Tümörler: HER2 pozitif, ER ve PR negatif, CK5/6 ve EGFR negatiftir. Kötü prognozlu ve antrasiklin ve taxenlere dayalı neoadjuvan kemoterapiye en sensitif gruptur (70).

4. Bazal-like Tümörler: CK5/6 ve/veya EGFR pozitif, ER ve PR negatif, HER2 negatiftir. İsimlendirme meme dokusunun bazal epitelyal hücreleri ve normal myoepitelyal hücrelere benzer ekspresyon paterninden kaynaklanmaktadır. IHK 'sal özelliklerinden dolayı (ER, PR, HER2 negatif) bu sınıf aynı zamanda "triple negatif" olarak da isimlendirilmektedir (66). BRCA1 mutasyonlu kadınlarda gelişen karsinomlar bu grupta toplanır. Ancak bazal benzeri karsinomlu çoğu kadında "germ-line" BRCA1 mutasyonu yoktur (7,71). Bu tümörler çok agresif, yüksek gradlı, p53 mutasyonu birlikteliği olan, kötü prognozlu tümörlerdir. Kemoterapiye yüksek sensitivite göstermekle birlikte, tedavi noktasındaki eksiklikler halen araştırılmaktadır.

5. Sınıflandırılmayan tümörler: ER ve PR negatif, HER2 negatif ve CK5/6 ve EGFR negatif tümörlerdir. Daha önceleri "normal-like" meme kanseri olarak sınıflandırılmaktaydılar. Bu tümörler, diğer genomik değişimlere ilaveten PIK3R1 ve AKR1C1 overekspresyonu sergileyen non-tümöral meme hücrelerinden oluşur ve çok iyi prognoza sahiptirler (72).

2.4.7. Karsinogenez

Atipik ve proliferatif meme hastalıklarında olduğu gibi meme karsinomlarında da histolojik görünümün çok geniş yelpazede olması, bu lezyonlarda yer alan yüzlerce biyolojik değişikliğin ve karsinogenezde kompleks ve farklı yolakların olduğunun kanıtıdır. Diğer kanser tiplerinde olduğu gibi meme kanserinde de tek bir genetik veya fonksiyonel değişiklik bulunmaz, çok çeşitli gen amplifikasyonları, ekspresyonu, hormonlar ve bir çok yolağın rol oynadığı gösterilmiş ve halen de yenileri araştırılmaktadır.

Tüm malignensiler için konuşmak gerekirse, genel bir karsinogenez modelinde, normal bir hücre malign olmak için genetik instabiliteyi (kararsızlığı) da içeren yedi adet yeni yeti kazanmalıdır. Bu yedi yeti (73) meme karsinomunda şöyle özetlenebilir:

- 1- Çoğalma sinyallerinde kendi kendine yeterlilik: Tümörler genelde onkogen aktivasyonu ile dış uyarı olmadan çoğalma kapasitesine sahiptirler.
- 2- Çoğalmayı inhibe eden sinyallere duyarsızlık: Tümörler siklin bağımlı kinazların direkt inhibitörleri ve TGF gibi normal hücrelerin proliferasyonunu inhibe eden moleküllere cevap vermeyebilirler.
- 3- Apoptozdan kaçma: Tümörler p53'ün inaktivasyonu ve diğer değişikliklerin sonucu olarak programlanmış hücre ölümüne dirençli olabilirler.
- 4- DNA tamirinde defektler: Tümörler karsinojenler ve düzensiz hücre proliferasyonu tarafından hasara uğramış DNA'yı tamir etmekte yetersiz olabilirler.
- 5- Sınırsız çoğalma gücü: Tümör hücreleri telomer uzunluğu ve fonksiyonunun devamlılığı ile ilişkili olarak sınırsız proliferasyon kapasitesine sahiptirler.
- 6- Sürekli devam eden anjiyogenez: Tümörler en önemlisi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olan çeşitli faktörler ile uyarılan kan akımı olmadan büyüyemezler.
- 7- İnvazyon ve metastaz kabiliyeti: Tümör metastazları kanser ölümlerinin çoğunun sebebidir, hücre içindeki süreçlere bağlıdır veya çevre dokudan alınan sinyallerle başlatılır.

Genel karsinogenez modelinde, kansere neden olan 250'nin üzerinde gen ve bunlarla ilişkili çok karmaşık yolaklar tanımlanmış ve halen araştırmalar sürmektedir. Bu yolaklar aynı zamanda normal hücrelerin de akibetini, yaşamını, proliferasyonunu,

farklılaşmasını ve fonksiyonunu düzenleyen mekanizmalardır. Kanser hücrelerinde, yukardaki yeni yetilere sahip olmak üzere bu yolakların aktivitesi artmış veya inaktive edilmiştir. Bazı “kanser yolakları” spesifik bir kanser türüne neden olurken, diğerleri malign tümörlerin geniş bir aralığında kritik rollere sahip olabilirler. Meme kanseri ile ilişkileri olduğu gösterilmiş veya araştırılmakta olan başlıca regülatör sistemler, prototipik kanser yolakları olarak değerlendirilmektedir. Bunlar MAPK yolağı, TP53 regülatör sistemi ve RB1 etrafında yoğunlaşmış hücre döngüsü regülatör ağından oluşmaktadır. Bu yolakların hepsi birbiri ile etkileşim halindedir. Bunlar aynı zamanda PI3K yolağı, STAT yolağı, NFκB yolağı, PCK kinazlar ve TGFβ yanıt yolağı gibi diğer yolaklar ve proteinlerle de bağlantılıdır. Üçüncü bir kanser yolağı grubu da WNT ve Hedgehog yanıt yolağı ve NOTCH regülatör sisteminden oluşmaktadır (Tablo 6) (74).

Hereditör meme karsinomunda, “germ-line” mutasyonların kalıtımı ile bahsedilen yedi yetinin bir veya birkaçı kolaylaşır. Bu yeni yetilerin her biri genlerden birinde olan bir değişiklik ile kazanılabilir. Örneğin ER, EGF-R, RAS ve HER2/neu'daki değişiklikler büyüme sinyallerinde kendi kendine yeterli ile sonuçlanabilir. Diğer taraftan bir hücresel değişiklik (örneğin hücre siklus kontrolünde, DNA onarımında ve apoptozda önemli rolü olan p53 gibi bir gendeki bir değişiklik gibi) bu yeni yetilerden birden fazlasını kazandırabilir. Memede en düşük kanser riski ile ilişkili morfolojik değişiklik proliferatif değişikliklerdir. Bu erken değişikliklerin, büyümeyi inhibe eden sinyallerden ve apoptozdan kurtulma ile büyüme sinyallerinde kendi kendine yeterliliğin bulunması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tümör progresyonunda gerekli anjiogenetik faktörlerden en önemlisi olan VEGF, MEK-ERK ve PI3K-Akt'yi içeren intraselüler kanser yolaklarının aktivasyonu ile etki gösterir. Anjiogenezin bu aktivasyonu hem normal hem kanseröz dokularda, endotelial hücre proliferasyonu ve invazyonunun artmasına, damar geçirgenliğinin artmasına ve perisitler gibi damar arşitektürünü oluşturan diğer destek hücrelerinin takviyesine bağlıdır (Şekil 4) (75).

Heterozigositenin kaybı (LOH) şeklindeki genetik kararsızlık proliferatif değişikliklerde nadiren görülmekte ve bu değişiklikler daha geç dönemde saptanmaktadır. Atipik hiperplazide daha sık görülürken, karsinoma in situ'da daima bulunur. Belirgin anöploidi sadece yüksek dereceli DCIS ve bazı invaziv karsinomlarda görülür. Sınırsız replikasyon DCIS'nun klonal hücre topluluklarının memede bir duktal sistemi tamamen doldurması ile kendini gösterir. Bazı DCIS'larda bazı duktuslarda bazal membranı kuşatan artmış anjiyogenez belirgindir. Bu malign hücrelerden direkt

uyarı ile veya stromal hücrelerin sekonder uyarısıyla veya myoepitelyal hücreler tarafından anjiyogenez inhibisyonunun ortadan kaldırılması ile oluşabilir.

Meme karsinomlarının biyolojik ve morfolojik özellikleri genellikle insitu evrede yerleşir, çoğu olguda in situ lezyon eşlik eden invaziv karsinoma benzer. Örneğin, lobüler karsinomlar LCIS, iyi diferansiye karsinomlar düşük dereceli DCIS, yüksek dereceli karsinomlar yüksek dereceli DCIS ile birlikte dir. Reküren karsinomlar sıklıkla orijinal karsinoma benzerdir. Meme karsinomları genellikle dediferansiye veya zamanla daha az diferansiye olmazlar (7).

Normal memenin fonksiyonu ve yapısı luminal, myoepitel ve stromal hücreler arasındaki kompleks etkileşimler sayesinde korunur. Puberte ve gebelikte yeni duktal dallanma noktaları ve lobüllerin normal oluşumuna izin veren fizyolojik fonksiyonların aynısı (bazal membranın ortadan kaldırılması, artmış proliferasyon, büyüme inhibisyonundan kurtulma, anjiyogenez ve stromanın invazyonu) karsinogenez sırasında anormal epitel hücreleri, stromal hücreler veya her ikisi tarafından kullanılmaktadır (76). Bu değişiklikler luminal hücrelerde (veya daha az sıklıkla miyoepitel hücrelerinde) birikirken normal hücresel etkileşimlerin ve doku yapısının kaybı ile sonuçlanan bu diğer hücre tiplerinde anormal sinyal yolları ile veya mutasyon veya epigenetik değişiklikler (DNA metilasyonu gibi) nedeniyle luminal hücrelerdekine paralel değişiklikler de oluşur (77). Bu normal fonksiyonların kaybı yaşlanma ile de oluşur ve ilerlemiş yaşlarda bu kayıp artmış meme kanseri riskine katkıda bulunur (7).

Karsinogenezin en son basamağı duktuslarda ve lobüllerde bazal membran ile sınırlı karsinomun (karsinoma in situ) invaziv karsinoma geçişi olup bununla ilgili araştırmalar halen devam etmektedir. İnvazyon için spesifik gen fonksiyonlarını tanımlamak zordur (78). İnvazyonun, malign hücrelerin işlev kazanmasından çok myoepitelyal ve stromal hücrelerin bazal membran devamlılığını sağlama yeteneklerinin kaybı sonucunda gerçekleştiği düşünülmektedir (7).

Karsinomlarda DNA, RNA ve proteinlerdeki yüzlerce, binlerce değişikliği izleyen yeni teknikler, invaziv meme karsinomunun çoklu biyolojik çeşitliliğine ilk ışıkları tutmuştur (79-82). Moleküler genetik değişikliklerin büyük bir kısmı hem onkogen hem de tümör süpresör genlerin tutulduğu tümörlerde görülür. Ayrıca tümörlerin yaklaşık %50'sinin hormon manipülasyonuna cevap vermesi, meme kanserini etkileyen en önemli faktörün hormon olduğunu göstermektedir ve diğer moleküler faktörlerin çoğu birbirine bağımlıdır. Bu durumda meme karsinomunun gen ekspresyon profilinde ER-pozitif ve negatif karsinomların farklı gruplara ayrılmış olması şaşırtıcı

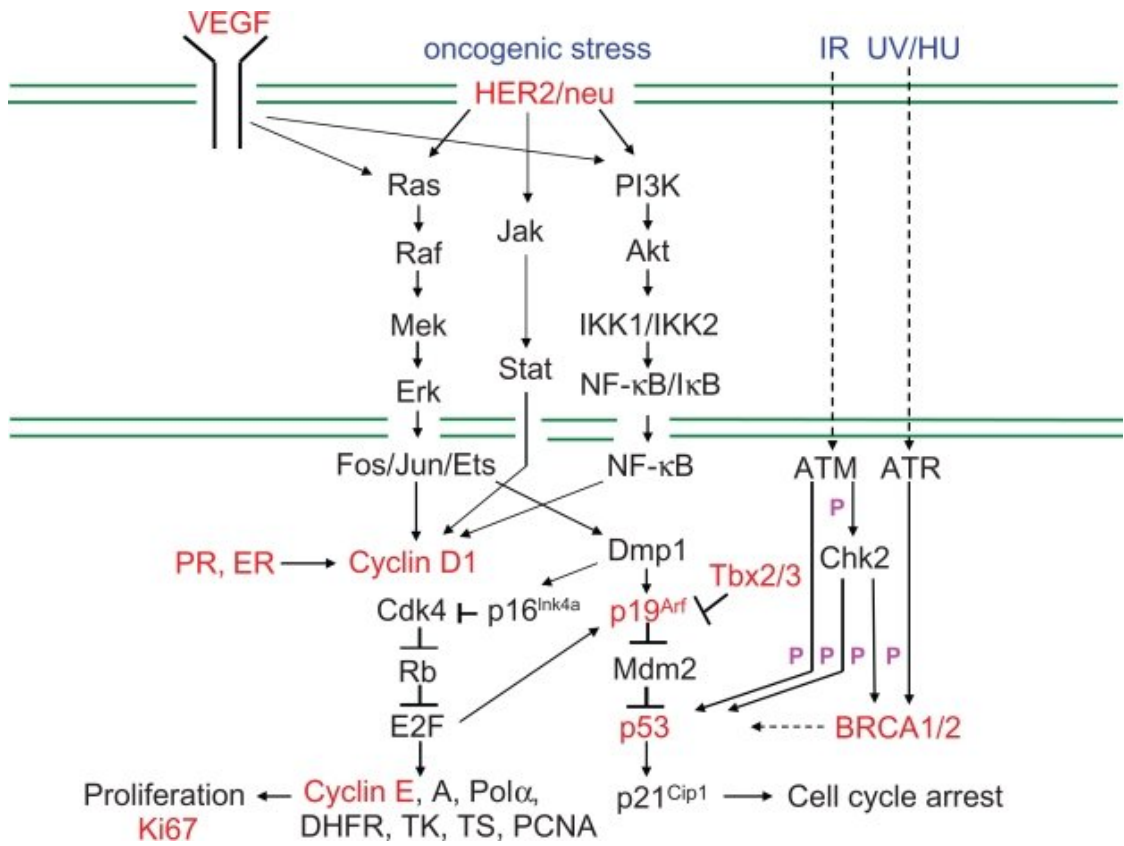
değildir ve tahmin edilebileceği gibi iki grubun prognozları ve tedaviye yanıtları oldukça farklıdır. Yüzlerce gen, ER'ünün transkripsiyonel kontrolü altında olabilir bu durum ortak gen gruplarının bu kansinomlarda artmış transkripsiyonu ile gösterilir. ER-pozitif tümörlerde bu genlerin ekspresyonu, tümör davranışının ve östrojen bloke eden ajanlara karşı tümör yanıtının öngörülmesine östrojen reseptörlerine göre daha belirleyici olabilir (7). Farklı onkogenler veya tümör süpresör genleri arasındaki gibi kanser yolaklarının bu genlerle bağımlılıkları ortaya kondukça meme kanserinin çok basamaklı karsinogenezine yeni ipuçları sunacaktır (Şekil 5).

Tablo 6. Kanser Yolaklarına Genel bir Bakış.

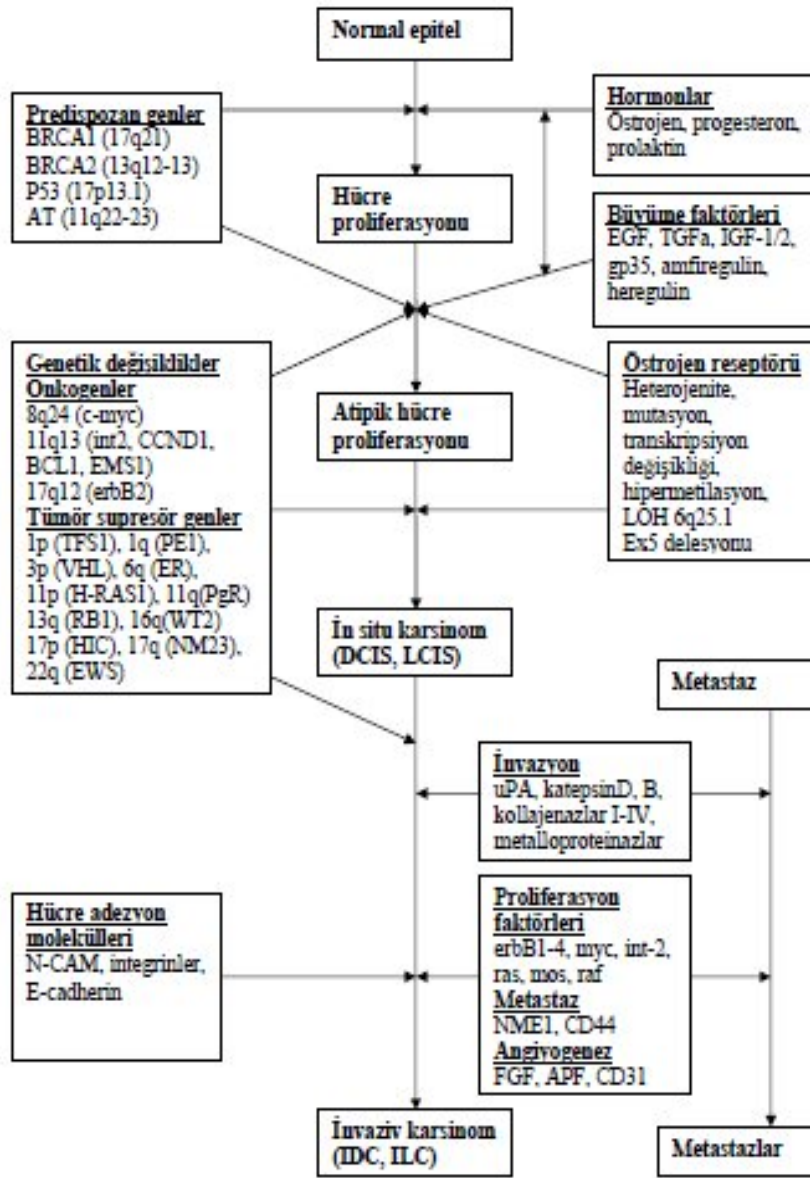
Yolak veya Ağ	Görüldüğü Kanserler	Yolaktaki onkogen proteinler	Yolaktaki Tümör süpresörler	Açıklama
MAPK Yolağı Standart	Birçok	RAS,BRAF, (MYC)		Onkogenik reseptör tirozin kinazların efektörleridir
PI3K Yolağı	Birçok	PI3K, AKT	PTEN,CTMP	Onkogenik reseptör tirozin kinazların efektörleridir
TP53 ağı	Birçok	MDM2/HDM2	TP53,ATM,BAX	
RB1 ağı	Birçok	Cyclin D1,CDK4, (MYC)	RB1,p16 ^{INK4A} , p15 ^{INK4B} , p57 ^{KIP2}	
TGFβ yolağı	Karsinomlar, bazı yumuşak doku kanserleri, bazı lösemiler		TGFβRII,SMAD2, SMAD4, RUNX	Karsinomda inaktive olmuş, yumuşak doku kanserinde aktive olmuştur.
JAK/STAT Yolağı	Bazı karsinomlar, birçok lösemi ve lenfomada	STAT3, STAT5(?)	STAT1(?), SOCS1	Onkogenik Sitokin Reseptörleri ve füzyon proteinlerinin efektörleridir
NFκB Yolağı	Bazı lösemiler, birçok karsinomlar	REL proteinleri	CYLD	Etki büyük oranda hücre tipi ve içeriğine bağlıdır.

Tablo 6 (Devam). Kanser Yolaklarına Genel bir Bakış.

WNT Yolağı	Kolon,karaciğer,meme, mide ve diğer karsinomlarda	WNT1, β -Catenin	APC,AXIN	E-Kaderin ve SFRP'lerce modüle edilir
SHH Yolağı	Spesifik deri,beyin ve akciğer kanserleri	SHH(?),SMO, GLI1(?)	PTCH1,PTCH2 SUFU	
NOTCH Yolağı	T-hücre lenfomaları, karsinomlar	NOTCH1	NOTCH1	Etki büyük oranda hücre tipi, içeriği ve gen dozajına bağlıdır.



Şekil 4. İnsan meme kanserinde moleküler belirleyicilerden oluşan sinyal yolları. Yeşil çizgiler sitoplazmik ve nükleer membranları göstermektedir. VEGF'ün reseptörüne bağlanması ile, MEK-ERK ve PI3K-Akt'yi içeren intraselüler sinyal yolağı, anjiogenezise aracılık etmek üzere aktive edilir. VEGF mitojenik aktivitesini de Ras-Raf-Mapk ve PI3K yolaklarını uyararak gösterir (75).



Şekil 5. Meme kanserinde çok adımlı karsinogenez modeli.

2.4.8. İmmünohistokimyasal belirleyiciler

- Östrojen-Progesteron Reseptörleri

Östrojen ve progesteron reseptörleri intrasellüler proteinlerdir. Konsantrasyon değişimine bağlı olarak dolaşımdan hücre içine alınan hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon-reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon-reseptör kompleksi nükleus içinde DNA dizilerine bağlanır ve hormon aktivitesini sağlayarak transkripsiyonu gerçekleştirir (2,83).

Östrojen ve progesteron reseptörleri memede epitelial hücrelerin nükleusunda lokalizedir. Normal meme dokusunda, lobülerden ziyade duktal hücrelerde daha yüksek olmak üzere, yaklaşık %7 oranında nükleer östrojen immünreaktivitesi görülür. Bu reaktivitenin yaşla beraber arttığı ve menapozdan sonra stabil kaldığı gösterilmiştir. Premenapozal kadınlarda menstrual fazda yapılan çalışmalar göstermiştir ki östrojen en çok siklusun proliferatif fazında (3.-7. günler) eksprese edilirken, progesteron en çok foliküler fazda (8.-14. günler) eksprese edilmektedir (40). Östrojenin etkilerinden biri de PR'ünü indüklemektir ve böylece iki hormonun ekspresyonu koreledir. Meme kansinomlarında PR+ tümörlerin çoğu aynı zamanda ER+'tir, sadece %5 PR+ tümörde ER-'tir (84).

Pubertede meme büyümesi östrojenin doğrudan etkisine bağlıdır. Östrojenler memenin hem yağ oranını arttırarak hem de bezlerin proliferasyonuna yol açarak memede büyüme sağlamaktadır. Östrojen özellikle duktusların ve stromanın gelişimini arttırırken, progesteron daha çok asinusların gelişimine neden olmaktadır (2).

Yapılan birkaç çalışmada nükleer östrojen boyanması atipik duktal hiperplazide %100, invaziv komponent de içeren intraduktal kansinomlarda %73, pür intraduktal kansinomlarda %75 olarak kaydedilmiştir (40). İnvaziv duktal kansinom ile devam eden in situ kansinomlarda bu iki komponent arasında boyanma farkı izlenmediğini söyleyen çalışmalar olduğu gibi (85), DCIS alanları ile karşılaştırıldığında IDC alanlarında östrojen ve progesteronda önemli bir azalma olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (86). Yine intraduktal kansinomların çoğu (%80) Östrojen reseptör pozitivitesi gösterirken, nonkomedo lezyonlarda pozitivitenin (%91) komedo lezyonlardan (%57) daha yüksek olduğu ve in situ komponentte tümör derecesi arttıkça östrojen ve progesteron boyanmasının azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir (87,88). Meme

kanserinin çevresindeki normal TDLU'de hormon reseptör boyanması ile ilgili güncel bir çalışma, Östrojen pozitif meme kanser vakalarında östrojen ve progesteron boyanmasının meme kanserli hücrelerde normal TDLU hücrelerine göre daha iyi olduğunu ve tümöre yakın TDLU'lerde tümöre uzak TDLU'lere göre daha iyi boyanma olduğunu göstermiştir (89). İnvaziv meme karsinomlarının %70-80'i ER eksprese eder ve ER- pozitif luminal hücrelerden çıktığı düşünülür (7). İnvaziv karsinomlarda lobüler ve duktal tip arasında hormon reseptör ekspresyonu açısından büyük bir fark yoktur. Fakat ER negatif meme karsinomları daha çok grade 3, itici marjinli, lenfoid stromalı, komedo tip nekrozlu olma eğilimindedir. Çoğu medüller, metaplastik ve apokrin karsinomlar negatifken; müsinöz, tübüler ve lobüler karsinomlar yüksek oranda reseptör pozitifdir (5).

Hormon reseptörlerinin değerlendirilmesi, tedaviye yanıtı belirlemede çok değerlidir. İki reseptörün de pozitif olduğu tümörlerin %80'i hormonal tedaviye yanıt verirken, yalnız bir reseptörü pozitif olanlarda yanıt yaklaşık %40, iki reseptörü de negatif olanlarda ise %10 civarındadır (7).

- C-erbB2

Her-2/neu (insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2) geni, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ailesinin dört üyesinden (Her-1, Her-2, Her-3, Her-4) birisidir. 17q12-21.32 kromozomda yer alır. Tirozin kinaz aktivitesine sahip 185 kd ağırlığında hücre büyümesini kontrol eden bir transmembran glikoproteini kodlar ve hücre proliferasyonu ve gelişimi için gereklidir (5). Her-2/neu reseptör overekspresyonu ve gen amplifikasyonu onkojenik transformasyon ve tümörögenizde rol oynar. Meme karsinomlarının Her-2 belirlenmesinde %15-25'inde in situ hibridizasyon (FISH, CISH, SISH) ile saptanan HER-2 amplifikasyonu (Hücre çekirdeğindeki gen kopya sayısındaki anormal artış), immunhistokimyasal yöntemle saptanan protein overekspresyonu (Hücre yüzeyindeki her-2 reseptörlerinde artış), Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanan mRNA vardır (90). Genel olarak Her-2/neu amplifikasyonunun Her-2/neu protein overekspresyonuna eşlik ettiği kabul edilir. C-erbB2'nin membranöz immünreaktivitesi intraduktal karsinomların %42-61'inde görülür. Overekspresyon komedo-intraduktal karsinomlarda nonkomedo tipten daha yüksektir (40). C-erbB2 boyanması komedokarsinomların %85-100'ünde, invaziv duktal karsinomların %20-

30'unda ve invaziv lobüler karsinomlarda daha az oranda görülür (91-93). Tubuler ve diğer grade 1 karsinomlarda ise tipik olarak görülmez. DCIS alanları da içeren IDK vakalarında ise, in situ alanlarla kıyaslandığında invaziv alanlarda c-erbB2 ekspresyonunda artış saptanmıştır (86). C-erbB2 ekspresyonu yüksek histolojik derece, aksiller lenf düğümü metastazı ve metastatik lenf düğümü sayısı ile ilişkilidir. Östrojen ve progesteron reseptörleri ile de ters orantılıdır (5).

C-erbB2 immünohistokimyasal derecelendirmesi şöyledir (94):

Skor 3: İmmünohistokimyasal yöntemde invaziv karsinom hücrelerinin en az %30'unda tüm sitoplazmik membranı çevreleyen uniform tarzda kuvvetli immunboyanma olması.

Skor 2: Benzer şekilde invaziv karsinom hücrelerinin en az %10'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen ancak orta şiddette boyanma var ise ya da %30'undan daha az ama kuvvetli membranöz boyanma varlığı.

Skor 1: Hücrelerde oranı ne olursa olsun membranı çevrelemeyen, varlığı zor saptanan, tam

membranöz olmayan boyanmalarda ya da hücrelerin % 10'dan azında tüm membranı çevreleyen, zayıf boyanma.

Skor 0: Hücrelerde immun boyanma olmamasıdır.

İmmünohistokimyasal değerlendirme sonuçları 3+ veya 0 ise değerlendirme güvenilir kabul edilebilir, çünkü bu durumda sonuçlar FISH ile benzerdir. Fakat sonuç 1+ veya 2+ ise FISH değerlendirmesi önerilir ve altın standarttır. ASCO/CAP'ın meme kanserinde c-erbB2 değerlendirmesi için son günlerde yayımladığı kriterlere göre; C-erbB2 pozitif-negatif demek için değerlendirme şöyledir (5,94):

Pozitif

IHK Skoru 3+ veya

FISH HER2 / CEP17 oranı ≥ 2.2 veya

FISH HER2 gen kopya sayısı >6.0

Belirsiz (Equivocal)

IHK Skoru 2+ veya

FISH HER2 / CEP17 oranı 1.8 –2.2 veya

FISH HER2 gen kopya sayısı 4.0 –6.0

Negatif

IHC Skoru 0 ya da 1+ veya

FISH HER2 / CEP17 oranı <1.8 veya

FISH HER2 gen kopya sayısı <4.0

C-erbB2 geninin amplifikasyonuna sahip hastalarda ve metastazı bulunan meme kanserli hastalarda kullanılan ve ilk oluşturulan biyolojik düzenleyici Trastuzumab (Herceptin)'dir. Bu ilaç c-erbB2 proteinine yüksek bağlanma kapasitesine sahip, insana göre geliştirilmiş rekombinant monoklonal antikordur ve c-erbB2'yi aşırı üreten meme kanser hücrelerinin büyümesini baskılamaktadır (90). C-erbB2 immünohistokimyasal değerlendirmesi, doxorubicin kemoterapisine cevabın belirlenmesi ve trastuzumab terapisine hangi hastanın cevap vereceğinin belirlenmesinde önemlidir (84).

- Ki-67

1984 yılında Gerdes ve arkadaşları tarafından Hodgkin lenfomalı farelerde saptanan ki-67, nükleer non-histon protein olup hücre siklusuna özgü antijenlerin önemli bir örneğidir. 10. kromozomun uzun kolunda lokalize bir gen tarafından kodlanan, 345 ve 395 Kd ağırlığında iki ayrı bölümden oluşan bu protein G0 hariç tüm hücre siklusunda nükleusta mevcut bir nükleer antijene karşı gelişen monoklonal antikordur ve yarılanma ömrü 90 dakikadan azdır (95). Siklusa girmeyen hücrelerde bulunmazken, siklustaki tüm normal ve tümöral hücrelerin G1 fazında artarak geç G1, S, G2 ve M fazlarında eksprese edilir (96). DNA içeriğine bakmaksızın herhangi bir siklus fazında bulunan tüm hücreler G0 fazına girebildiği için, ki-67 fraksiyon tayinlerinin bir tümörün proliferasyon hızı ile ilgili en anlamlı bilgileri verebileceği söylenebilir. Ki-67 ile nükleer boyanma gösteren tümör hücrelerinin tüm tümör hücrelerine oranı yüzde olarak belirlenip ki-67 proliferasyon indeksi saptanır. Nod (-) meme kanserleri ortalama % 13 ki-67 büyüme fraksiyonuna sahipken, dörtten az nod (+) tümörlerde bu fraksiyon %20'dir. ki-67 değerleri, tümörün malignite derecesi arttıkça artar (97). Meme kanserlerinde yüksek ki-67 proliferasyon indeksinin yüksek histolojik derece, hormon reseptörlerinin yokluğu, büyük tümör boyutu ve lenf düğümü metastazı gibi kötü prognostik faktörlerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,5,7,83).

St Galen 2009 konsensusunda ki-67 prognostik parametre olarak kabul edilmiş ve tedavi yaklaşımlarında aşağıdaki şekilde sınıflanması önerilmiştir (99):

Düşük ki-67 indeksi: \leq % 15

Intermedyer ki-67 indeksi: % 16-30

Yüksek ki-67 indeksi: \geq % 31.

- P53

1979 yılında Lane ve Crawford tarafından, daha sonra Liozer ve Levine tarafından Simian virus 49'un büyük transformasyon antijeniyle (SV40T antijeni) sıkı bir kompleks oluşturmuş bir fosfoprotein olarak tanımlanan p53 geni hala kanser patogenezinde en çok çalışılan genlerden biridir (99). 17. kromozomun p13-1 bandına yerleşmiş ve moleküler ağırlığı 53 kD olan p53 tümör süpresör geni, 393 amino asitten oluşan p53 proteinini kodlar. Doğal tip p53 (normal) anormal hücre proliferasyonu ve büyümesini bastıran, tumor supresoru olarak davranan normal hücrel bir proteindir. p53'ün dört önemli hücrel fonksiyonu vardır:

- a- Hücre siklusunun G1 fazında duraklaması,
- b- DNA onarımının başlaması,
- c- Apoptoz veya programlanmış hücre ölümünün indüksiyonu
- d- Selluler diferansiyasyonun kolaylaştırılması.

p53, siklin bağımlı kinaz inhibitörlerini aktive ederek, hücre siklus progresyonunun inhibisyonuna neden olur. Bir başka deyişle p53, hücre siklusunun G1'de durmasını sağlar ya da DNA hasarından sonra apoptotik hücre ölümüne neden olarak, hücre siklusunda sinyal taşınma yollarına müdahale eder. Tümör gelişiminde p53 tümör süpresör geninin her iki allelindeki kayıp (heterozigotluk kaybı) veya nokta mutasyonları ile fonksiyonunun inaktive olması önemli rol oynar (83,100,101). Böylece tümörler, mutant p53 geni içerirler ve insan tümörlerinin yaklaşık %52'sinde anormal p53 geni bulunur. Meme kanserlerinde p53'ün yaklaşık %60'ının nokta mutasyonu şeklinde bulunduğu, bunun birçok kanser tipinde kimyasal kanserojenlerle olduğu ileri sürülmüştür (100). Normal p53 immunoreaktivitesi genellikle normal hücrelerde görülmemektedir. Çünkü ubiquitin aracılı proteolizis nedeniyle proteinin yarılanma ömrü (20 dakika) kısaltmakta ve saptanabilir birikim olmamaktadır. p53'teki mutasyonlar, yarılanma ömrü uzun p53 proteininin oluşmasına yol açar. Böylece

mutasyona uğramış protein, nükleusta birikir ve immunhistokimyasal tekniklerle gösterilebilir. Mutant p53'un %90'undan fazlasının, immunhistokimyasal olarak gösterildiği saptanmıştır. Mutasyona uğramış ya da inaktive olmuş p53 genini içeren hücrelerde, bölünme sırasında duraklama ve apoptozis gerçekleşmeyeceği için hasarlı DNA replikasyona uğrar ve mutasyon kalıcı hale gelir. P53'ün fonksiyon kaybı diğer mutasyonlara da zemin hazırlar ve malign klonlar üretilir. Diğer solid tümörlerle karşılaştırıldığında meme kanserinde p53 mutasyonları daha az sıklıkta görülmektedir (102). Mutant p53'un aşırı ekspresyonunun tanıda bir yeri olabilir. Meme kanserinde p53 boyanma yoğunluğu ile hasta sağkalımı ve sonuçları arasında farklılıklar bulunan çalışmalar nedeniyle p53 meme kanserinde rutinde kullanılan bir immün marker değildir ve araştırmalar halen sürmektedir (103,104).

- VEGF

Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) sistemi, platelet-derived growth faktör gen ailesinin bir bölümüdür. VEGF ailesi fizyolojik ve patolojik anjiogenez, lenfanjiogenez ve vaskülogenezde değişik etkileri olan 5 büyüme faktörü ve 3 tirozin kinaz reseptörü içerir (105,106). Ovaryan folikül büyümesi ve embriyogenez gibi normal süreçlere ek olarak, bu ailenin üyeleri aynı zamanda maküler dejenerasyon, romatoid artrit, endometriozis ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok değişik hastalıkta da rol oynar (107,108). Kanser büyümesi ve yayılımında ise anjiogenezin ve aile üyelerinin esansiyel bir rolü vardır. Kısaca fonksiyonlarından bahsetmek gerekirse VEGFA (VEGF), en etkili anjiogenik faktörlerden biridir (109), vasküler permeabilite, hücre motilite ve sağkalımı düzenlerken aynı zamanda etkili bir endotelial mitojendir (107,110). VEGFC, lenfatik endotelial hücrelerin migrasyon ve sağkalımına etki eder ve diferansiye lenfatik endoteliumun onarımını destekler. VEGFB'nin fonksiyonu netlik kazanmamıştır. Plasental büyüme faktörü (PGF) VEGF sinyallerini artırırken, FIGF/VEGFD (c-fos induced growth factor) lenfanjiogenezde katkıda bulunur (106,107). Reseptörlerden VEGFR-1 (Flt-1) en yüksek afiniteyi VEGFA'ya gösterirken VEGFB ve PGF'ye de bağlanabilir. VEGFR-1'in anjiogenez üzerine negatif regülatör rolü (VEGFA'dan ayrılarak); vasküler permeabilite, hücre motilitesi ve apoptotik inhibisyon regülasyonu üzerine pozitif rolü vardır (105-107,111) ve meme kanserinde kötü prognozla ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (112). VEGFR-2'nin

(Flk1=KDR) VEGFA'ya afinitesi Flt1'den daha azdır fakat protein-tirozin kinaz aktivitesi daha yüksektir. Esas fonksiyonu VEGFA'ya bağlanarak Raf/Mek/Erk, PI3K/Akt ve PI3K/Akt/nitrik oksid yolları ile sırasıyla endotelial proliferasyon, sağkalım ve permeabiliteye öncülük etmektir (105,106,113). VEGFR-3 (Flt4) ise anjiogenez, lenfanjiogenez ve hücre sağkalımında rol oynar (105,107). Başta VEGFA olmak üzere ailenin üyelerinin hücre sağkalımı, mitogenezis, migrasyon, diferansiasyon, vasküler permeabilite ve mobilizasyon üzerinde kritik rol oynadığı göz önünde bulundurularak kanser gelişiminde önemli etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (105,107,110,111). VEGF ve reseptörlerinin over (114), akciğer (115), böbrek, mesane (116,117,118), kolon ve meme (119,120) gibi birçok kanser tipinde arttığı ve Non-Hodgkin lenfomada kötü prognozla ilişkili olduğu (121) gösterilmiştir. VEGF'ün serum düzeyleriyle ilgili bir çalışmada (122) meme lezyonlu hastalarda serum düzeyinin arttığı, malign lezyonlularda benign lezyonlulara göre daha fazla olduğu, malignite arttıkça serum düzeyinin de yükseldiği gösterilmiştir. İn vitro çalışmalar, VEGF'ün memenin stromal fibroblastları tarafından üretildiğini ve ekspresyonunun hipoksik duruma maruz kalan hücreler tarafından arttırıldığını göstermiştir (123). Anjiogenik proteinler stromada bulunabilir ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücreler tarafından üretilir. Stromal hücrelerde Katepsin-D reaktivitesi ile stromal vasküler dansite arasında önemli bir korelasyon bulunması, matriks proteinazlarının indüksiyonunun invazyon ve anjiogenezisi kolaylaştırdığını düşündürmektedir (124). Tümör progresyonunda meydana gelen anjiogenezis evresi olarak bilinen "anjiogenik değişim (switch)", hiperplazinin başlamasıyla meydana gelir ve anjiogenezis in situ karsinomdan invaziv karsinoma doğru artış gösterir (125). VEGF insan meme karsinomunda immünohistokimyasal olarak sitoplazmik boyanma gösterir (126). İnvaziv duktal karsinomda CD31 antikoru ile gösterilen neovaskularizasyon ile PCR ve Southern blot teknikleriyle gösterilen VEGF mRNA ekspresyonu arasında önemli korelasyon vardır (127). Mikrodamar dansitesi (MVD) histolojik tümör tipleri arasında farklılık göstermezken, VEGF protein ve mRNA ekspresyonu invaziv duktal karsinomda invaziv lobüler karsinomdan daha yüksek bulunmuştur (128). VEGF proteini ve mRNA ekspresyonu ile mikrodamar dansitesi, invaziv duktal karsinomda oldukça korele bulunmuşsa da bu durum lobüler karsinomda gösterilememiştir. Bu da invaziv lobüler karsinomda diğer anjiogenik faktörlerin daha büyük bir rol oynadığını düşündürmektedir (40). İnsan meme karsinomunda immünoassay ile ölçülen VEGF konsantrasyonu ile immünohistokimyasal yöntemle gösterilen mikrodamar dansitesi de

korele bulunmuştur (126). Fakat meme kanserinde mikrodamar dansitesi metastaz ve sağkalım oranlarını tahmin etmede bağımsız bir prediktif kötü prognostik faktör olarak kabul edilirken (129,130,131), tümör hücreleri tarafından VEGF ekspresyonunun IHK'sal analizi henüz açıklığa kavuşmamıştır (112,132,133).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006-2013 yıllarında tanı alan 77 meme karsinomu olgusu yer almaktadır. Materyallerin 3'ü radikal mastektomi, 68'i modifiye radikal mastektomi, 3'ü basit mastektomi ve 3'ü parsiyel mastektomi materyalidir. Olguların 63'ü invaziv duktal karsinom, 4'ü pür invaziv lobüler karsinom, 4'ü metaplastik karsinom, 3'ü müsinöz karsinom, 3'ü in situ duktal karsinom tanısı almıştır.

Olgularla ilgili yaş, cinsiyet, operasyon tipi, tümör çapı, menapoz durumu gibi veriler hasta dosyalarından ve patoloji formlarından elde edildi. Dosyalarında menapoz durumu ile ilgili bilgi olmayan olgulardan, 50 yaş ve üzerinde olanlar postmenapozal, 50 yaş altında olanlar premenapozal kabul edildi. H&E boyalı preparatlar karsinom tipi, grade, lenfovasküler invazyon varlığı, lenf nodu tutulumu, in situ karsinom varlığı gibi parametreler için tekrar değerlendirildi. Her bir olgu için tümörü en iyi temsil eden ve gradı en yüksek alanları içeren bir blok seçildi. İnvaziv karsinom vakaları, ER, PR, Cerb B2, Ki-67 boyanırken, in situ karsinom vakaları da dahil tüm vakalar VEGF ve P53 boyandı.

3.2. Histomorfolojik Değerlendirme

Patoloji AD arşivinden temin edilen olgulara ait hematoksilen-eozin boyalı preparatlar tekrar incelendi. İnvaziv karsinomlarda histolojik gradlama için, Bloom-Richardson Sistemi Nottingham Modifikasyonu kullanıldı (5,42). Bu sisteme göre histolojik grade, tübül formasyonu, mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizm dikkate alınarak hesaplanan total skor neticesinde Grade 1-2-3 şeklinde elde edilmektedir (Tablo 2).

Duktal karsinoma in situların gradlanması için CAP protokolü (56) nükleer gradlama sistemi kullanılmıştır. Bu sisteme göre normal eritrosit ve duktus epitel

hücreninin 1,5-2 katı büyüklükte, monomorfik görünümlü, nadir mitoz ve nükleol içeren, diffüz ince kromatinli, polariteleri korunmuş hücrelerden oluşan lezyonlar grade 1 olarak kabul edildi. Büyüklüğü eritrositlerin 2,5 katını geçen, belirgin pleomorfizm gösteren, veziküler nükleuslu, düzensiz kromatinli, çok sayıda nükleol içeren hücrelerden oluşan lezyonlar grade 3 olarak değerlendirilirken, bu özelliklerin arasında olan lezyonlar grade 2 olarak kabul edildi.

TNM evreleme sistemi (Tablo 3) göz önüne alınarak tümör çapı ≤ 2 cm olanlar 1, 2-5 cm olanlar 2, >5 olanlar 3 kabul edilerek tüm olgular tümör çapına göre üçe ayrıldı.

Lenf nodu tutulumu olmayan vakalar 0, 1-3 adet lenf nodu metastazı olanlar 1, 4-9 adet lenf nodu metastazı olanlar 2, ≥ 10 lenf nodu metastazı olanlar 3 kabul edildi.

Olgular lenfovasküler invazyon durumuna göre “var” ve “yok” şeklinde ikiye ayrıldı.

İnsitu komponentin varlığına göre vakalar üçe ayrıldı. $\leq 5\%$ in situ komponent içeren veya hiç içermeyen invaziv karsinomlar 0, orta yoğunlukta in situ komponent içeren (%6-30) invaziv karsinomlar 1, yaygın insitu komponent içeren (%31-100) invaziv karsinomlar 2 olarak kabul edildi. 63 İnvaziv duktal karsinom vakasının 16’sı orta yoğunlukta (%6-30), 10’u yaygın (%31-100) DCIS komponenti içermektedir. 4 invaziv lobüler karsinom olgusunun 2’si orta yoğunlukta, 1’i yaygın LCIS komponenti içermektedir. 4 metaplastik karsinom olgusunun 1’i orta yoğunlukta DCIS komponenti içermektedir. Geri kalan olgular ise in situ komponentsiz karsinom (%5 ve daha az oranda) olarak tanı almıştır.

3.3. İmmünohistokimyasal Boyama

Her olgu için mümkün olduğunca komşuluğunda normal meme dokusunu da içeren, derecesi en yüksek tümör alanını temsil eden preparat seçildi. Seçilen tüm bloklara Östrojen ve progesteron reseptörü, c-erbB2, ki-67, p53, VEGF immünohistokimyasal boyaları uygulandı. Her antikor için immünohistokimyasal uygulama, tüm olgulara tek seansta uygulandı ve uygun pozitif ve negatif kontrollerle birlikte hazırlandı. %10’luk tamponlanmış formalinde tespit edilip, rutin yöntemlerle takip edilmiş ve parafine gömülmüş dokulardan 4 μ m kalınlığında hazırlanan kesitler poly-L-Lizinle kaplı lamalar

üzerine alındı. İmmünohistokimyasal çalışma streptavidin-biotin-peroksidaz yöntemiyle yapıldı.

1. Etüvde bir gece 56 derecede bekletilen kesitler üç ayrı ksilen banyosunda 5'er dakika işleme tutularak deparafinize edildi.
2. Gittikçe azalan oranlarda (%100, %80, %60) alkollerden 3 kez 5'er dakika işleme tutularak dehidrate edildi ve distile suda yıkandı.
3. Mikrodalga fırında (800 Watt) yüksek ısıda ph 8'da EDTA (Biogenex) tampon solüsyonu bulunan şale içinde 4 kez ve 5'er dakika kaynatıldı.
4. Kesitler oda ısısında 20 dakika bekletildi.
5. Distile suda yıkandı.
6. %3' lük Hidrojen peroksidaz damlatılarak 10 dakika inkübe edildi.
7. Kesitler PBS solüsyonunda 3 defa ayrı şalelerde yıkandı ve kesitlerin etrafı Pap pen ile çizildi.
8. Nonspesifik boyanmaları engellemek amacıyla kesitlere Ultra V Blok (Lab Vision, Cat;TA-125-UB) solüsyonu damlatıldı ve 5 dakika inkübe edildi.
9. Monoclonal Rabbit Anti-human Estrogen Receptor α clone EP1 (DAKO, Code IS084), Monoclonal Mouse Anti-human Progesterone Receptor clone PgR636 (DAKO, Code IS068), Polyclonal Rabbit Anti-human c-erbB2 oncoprotein (DAKO, Cat A0485), Monoclonal Mouse Anti-human Ki-67 antigen clone MIB-1 (DAKO, Code IS626), Monoclonal Mouse Anti-human p53 protein Clone DO-7 (DAKO, IS616) ve Anti-VEGF Rabbit Polyclonal Antibody (Biogenex, Code AR-483-5R) damlatılarak 1 saat inkübe edildi.
10. Kesitler 3 ayrı şaledeki PBS solüsyonunda yıkandı.
11. Sekonder antikor Biotinylated Anti-Polyvalent Antibody (Lab Vision, Cat: TP-125-BN) damlatıldı ve 20 dakika inkübe edildi.
12. Kesitler 3 ayrı şaledeki PBS solüsyonunda yıkandı.
13. Streptavidin peroksidaz (Lab Vision, Cat: TS-125-HR) damlatılarak 20-25 dakika inkübe edildi.
14. Kesitler 3 ayrı şaledeki PBS solüsyonunda yıkandı.
15. Kromojen uygulaması için 5 dakika önce hazırlanan aminoethyl carbamazole (AEC, Lab Vision, Cat: TA-125-HA) çözeltisi damlatıldı ve 5 dakika inkübe edildi.
16. Kesitler şaleye alınarak distile suda yıkandı.

17. Mayer's hematoxilen ile zıt boyama yapıldı.
18. Çeşme suyunda yıkandı.
19. Aqueous-Mount (SkyTek) su bazlı kapama solüsyonu ile kapatıldı.

3.4. İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi

Mikroskopik incelemeler için x4, x10, x20, x40 ve x100 objektifler ve x10 okülerler içeren Olympus BX51 ışık mikroskobu kullanıldı.

ER ve PR immünreaktivitesinde normal meme dokusu internal pozitif kontrol olarak kullanıldı. ER, PR için tümör hücrelerinde nükleer boyanma esas alınarak boyanma yok : 0, %10'dan az hücrede boyanma : 1+ , %10-50 hücrede boyanma : 2+, %50'den fazla hücrede boyanma : 3+ olacak şekilde skorlandı. 0 ve 1+ boyanma : negatif, 2+ ve 3+ boyanma : pozitif olarak kabul edildi (86).

C-erbB2 için patoloji arşivimizden pozitifliği bilinen bir meme karsinomu vakası kullanıldı ve membranöz boyanma esas alındı. Tümör hücrelerinde hiç boyanma olmaması: 0, membranı çevrelemeyen, varlığı zor saptanan, tam membranöz olmayan boyanma: 1+, hücrelerin en az %10'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen ancak orta şiddette boyanma ya da %30'undan daha az ancak kuvvetli membranöz boyanma: 2+, hücrelerin en az %30'unda tüm sitoplazmik membranı çevreleyen kuvvetli boyanma: 3+ olarak değerlendirildi (5,94).

Ki-67 için pozitif kontrol olarak reaktif lenf nodunun germinal merkezleri kullanıldı. Tümör hücrelerinde nükleer boyanma oranları esas alınarak %0-15 boyanma : zayıf/negatif, %16-30 boyanma: orta derecede, %31-100 boyanma: şiddetli derecede boyanma olarak değerlendirildi. Zayıf boyanma: negatif, orta ve şiddetli boyanma: pozitif kabul edildi (98,134).

P53 için pozitif kontrol olarak pozitivitesi bilinen yüksek grade bir beyin tümörü kullanıldı. Nükleer boyanma esas alındı. Tümör hücrelerinde boyanma olmaması:0, %10 (cut off değeri)'un altında boyanma olması:1, %10-50 arası boyanma olması:2, %50'nin üzerinde boyanma olması:3 kabul edildi. 0 ve 1: negatif, 2 ve 3: pozitif olarak değerlendirildi (86).

VEGF için patoloji arşivimizden bir hemanjiom vakası pozitif kontrol alındı ve seçilen preparatlardaki normal meme dokusu stromal hücreleri internal kontrol olarak kullanıldı. Sitoplazmik boyanma esas alındı. Nicelik skoru pozitif boyanan hücre oranına göre; boyanma yok: 0, %10 ve altında boyanma: 1, %10-50 boyanma: 2, %50 ve üzeri boyanma:3 olarak kabul edildi. Yoğunluk skoru pozitif boyanan hücrelerin boyanma yoğunluğu esas alınarak, boyanma yok: 0, zayıf boyanma: 1, orta şiddette boyanma: 2, güçlü boyanma: 3 olarak kabul edildi. Total skor (Nicelik skoru x Boyanma yoğunluğu), 0: negatif, 1-3: zayıf derecede, 4-6: orta derecede, 6'nın üzeri: şiddetli derecede immünreaktivite olarak kabul edildi (112).

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar "SPSS 12.0 for Windows" istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değerlendirmesi için yanılma olasılığı (P değeri) 0.05 olarak seçildi. Test sonuçları $P < 0.05$ ise anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya invaziv meme kanseri tanısı alan 74 adet olgu ve non-invaziv in situ karsinom tanısı alan 3 adet olgu dahil edildi. İnvaziv karsinom olgularının yaşları 25 ile 77 arasında, in situ karsinom olgularının yaşları 41 ile 65 arasında dağılım göstermektedir. İnvaziv karsinom olgularının ortalama yaşı 53.6 ve in situ karsinom olgularının ortalama yaşı 51.6 olarak saptandı. Olguların menapoz durumuna göre dağılımı; invaziv karsinom olgularının 29/74'u (%39.2) premenapozal, 45/74'i (%60.8) postmenapozal olarak izlendi. İn situ karsinom olgularının ise 2/3'ü (%66.7) premenapozal, 1/3'ü (%33.3) postmenapozaldır. Tümör lateralizasyonlarına göre dağılımı; invaziv olgularda 30/74 (%40.5) sağ meme, 44/74 (%59.5) sol meme yerleşimli olarak, in situ olgularda ise 1/3 (%33.3) sağ meme, 2/3 (%66.7) sol meme yerleşimli olarak izlendi. 74 adet invaziv karsinom olgusunda en küçük tümör çapı 1 cm, en büyük tümör çapı 23 cm olup ortalama tümör çapı 4.5 cm olarak saptanmıştır. Tümör boyutuna göre dağılımı; 11/74'ü (%14.9) ≤ 2 cm, 43/74'ü (%58.1) 2-5 cm arasında, 20/74'ü (%27) > 5 cm'dir. İnvaziv karsinom olgularının lenf nodu metastazı dağılımı; 14/74'ü (%18.9) metastatik lenf nodu içermezken, 25/74'ü (%33.8) 1-3 arası, 17/74'ü (%23) 4-9 arası, 18/74'ü (%24.3) ≥ 10 metastatik lenf nodu içermektedir. Olguların 67/74'ünde (%90.5) lenfovasküler invazyon saptanmıştır. Histomorfolojik olarak tümör olgularının 5/74'ü (%6.8) grade 1, 40/74'ü (%54.1) grade 2, 29/74'ü (%39.1) grade 3 invaziv meme karsinomu olarak değerlendirilmiştir. Tümör tipi dağılımı; 63/74'ü (%85.1) invaziv duktal karsinom, 4/74'ü (%5.4) invaziv lobüler karsinom, 3/74'ü (%4.1) müsinöz karsinom, 4/74'ü (%5.4) metaplastik karsinomdur. İn situ karsinomların tamamı in situ duktal karsinomdur.

ER antikoru ile 74 olgunun 25'inde (%33.8) negatif boyanma, 49'unda (%66.2) pozitif boyanma izlendi. PR antikoru ile 74 olgunun 51'inde (%68.9) negatif boyanma, 23'ünde (%31.1) pozitif boyanma izlendi. CerbB2 antikoru ile 74 olgunun 43'ünde (%58.1) negatif boyanma, 31'inde (%41.9) pozitif boyanma izlendi (Tablo 7).

Tablo 7. Vakaların prognostik parametrelere göre dağılımı.

No	Yaş	Mnp	Lat.	Tip	Grade	Çap	LNM	LVİ	ER	PR	Cerbb2
1	57	Post	Sol	Duktal	2	2	1	Yok	Poz	Neg	Poz
2	26	Pre	Sağ	Duktal	3	9	2	Var	Poz	Neg	Poz
3	35	Pre	Sağ	Lobüler	2	7.5	1	Var	Poz	Poz	Poz
4	77	Post	Sağ	Duktal	2	9	0	Var	Poz	Poz	Poz
5	47	Pre	Sol	Duktal	2	3	5	Var	Poz	Neg	Neg
6	47	Pre	Sol	Duktal	3	10	13	Var	Neg	Neg	Neg
7	46	Pre	Sağ	Duktal	2	5	1	Var	Neg	Neg	Neg
8	55	Post	Sol	Duktal	2	4	4	Yok	Poz	Poz	Neg
9	36	Pre	Sol	Duktal	2	7	18	Yok	Poz	Poz	Poz
10	42	Pre	Sol	Duktal	3	3	14	Var	Neg	Neg	Poz
11	42	Pre	Sol	Duktal	2	7.5	0	Var	Poz	Poz	Neg
12	70	Post	Sağ	Duktal	3	3	1	Var	Neg	Neg	Poz
13	39	Pre	Sol	Duktal	2	12	16	Var	Poz	Poz	Neg
14	30	Pre	Sağ	Duktal	2	8	9	Var	Neg	Neg	Poz
15	77	Post	Sol	Duktal	2	2	0	Var	Poz	Poz	Poz
16	71	Post	Sol	Duktal	3	2.2	0	Var	Neg	Neg	Neg
17	44	Pre	Sol	Duktal	3	3.5	3	Var	Neg	Neg	Poz
18	50	Pre	Sol	Duktal	2	5.5	3	Var	Neg	Neg	Poz
19	34	Pre	Sağ	Duktal	2	3.5	1	Var	Poz	Neg	Neg
20	68	Post	Sol	Duktal	3	7	1	Var	Poz	Neg	Poz
21	42	Pre	Sol	Duktal	2	8	11	Var	Poz	Neg	Neg
22	68	Post	Sol	Duktal	3	4.5	11	Yok	Neg	Neg	Poz
23	55	Post	Sağ	Duktal	3	3.5	1	Var	Neg	Neg	Neg
24	69	Post	Sol	Duktal	1	3.5	4	Var	Poz	Poz	Neg
25	51	Post	Sol	Duktal	3	2.5	6	Var	Poz	Poz	Poz
26	37	Pre	Sol	Duktal	3	5	5	Var	Poz	Poz	Neg
27	47	Pre	Sağ	Duktal	3	2.5	17	Var	Poz	Poz	Poz
28	59	Post	Sol	Duktal	2	3.5	9	Var	Poz	Neg	Neg
29	70	Post	Sağ	Duktal	3	3.7	3	Var	Neg	Neg	Poz
30	45	Pre	Sol	Duktal	3	4.5	7	Var	Poz	Poz	Neg
31	57	Post	Sol	Duktal	3	4	2	Var	Neg	Neg	Poz
32	69	Post	Sol	Duktal	2	3	29	Var	Poz	Neg	Poz
33	48	Post	Sağ	Duktal	3	6	6	Var	Neg	Neg	Neg
34	39	Pre	Sağ	Duktal	2	1.4	0	Var	Poz	Neg	Poz
35	68	Post	Sol	Duktal	1	3	8	Var	Poz	Neg	Poz
36	70	Post	Sol	Duktal	3	3.5	2	Var	Poz	Neg	Neg
37	66	Post	Sağ	Duktal	2	4	2	Var	Poz	Poz	Neg
38	57	Post	Sol	Duktal	2	3	6	Var	Poz	Neg	Neg
39	48	Pre	Sol	Duktal	2	1.5	2	Var	Poz	Poz	Neg
40	61	Post	Sol	Duktal	3	2	0	Var	Neg	Neg	Neg
41	64	Post	Sağ	Duktal	1	1	0	Var	Poz	Neg	Neg
42	44	Post	Sol	Duktal	2	4.5	14	Var	Poz	Poz	Neg
43	45	Pre	Sağ	Duktal	2	5	14	Var	Poz	Poz	Neg
44	37	Pre	Sağ	Duktal	3	4	3	Var	Neg	Neg	Neg
45	47	Pre	Sol	Duktal	2	4	2	Var	Poz	Poz	Poz
46	52	Post	Sağ	Duktal	2	9	8	Var	Poz	Neg	Poz

Tablo 7 (Devam). Vakaların prognostik parametrelere göre dağılımı.

47	48	Post	Sağ	Duktal	3	4	4	Var	Neg	Neg	Poz
48	40	Pre	Sol	Duktal	2	1.4	2	Var	Neg	Neg	Neg
49	70	Post	Sol	Duktal	2	4	2	Var	Poz	Neg	Neg
50	48	Pre	Sol	Duktal	3	2.5	0	Var	Neg	Neg	Neg
51	75	Post	Sağ	Duktal	3	2	0	Yok	Poz	Neg	Neg
52	52	Post	Sağ	Duktal	3	5.3	0	Var	Neg	Neg	Poz
53	56	Post	Sol	Duktal	2	3	19	Var	Poz	Neg	Poz
54	64	Post	Sol	Duktal	2	2.2	0	Var	Poz	Neg	Poz
55	40	Pre	Sağ	Duktal	2	1.5	44	Var	Poz	Poz	Neg
56	40	Pre	Sağ	Duktal	2	7	16	Var	Neg	Neg	Neg
57	57	Post	Sağ	Dktal	2	5.2	4	Yok	Poz	Neg	Neg
58	54	Post	Sol	Duktal	3	2	18	Var	Neg	Neg	Poz
59	68	Post	Sol	Duktal	2	2	0	Yok	Poz	Poz	Neg
60	53	Post	Sol	Duktal	2	4	2	Var	Poz	Neg	Neg
61	25	Pre	Sol	Duktal	2	2.5	8	Var	Poz	Poz	Neg
62	41	Pre	Sağ	Duktal	2	8	14	Var	Poz	Neg	Neg
63	67	Post	Sağ	Duktal	2	4	3	Var	Poz	Neg	Neg
64	57	Post	Sol	Duktal	2	5.5	0	Var	Poz	Poz	Poz
65	51	Post	Sol	Lobüler	1	4	29	Var	Poz	Neg	Neg
66	64	Post	Sağ	Lobüler	2	4	14	Var	Poz	Neg	Poz
67	55	Post	Sağ	Lobüler	2	2.5	1	Var	Poz	Neg	Poz
68	77	Post	Sol	Müsinöz	3	5.5	2	Var	Poz	Poz	Neg
69	75	Post	Sağ	Müsinöz	1	23	4	Var	Poz	Neg	Poz
70	56	Post	Sol	Müsinöz	2	3	13	Var	Poz	Poz	Neg
71	63	Post	Sağ	Metap	3	2.5	2	Var	Neg	Neg	Neg
72	72	Post	Sol	Metap	3	2.9	3	Var	Neg	Neg	Neg
73	60	Post	Sağ	Metap	3	4	4	Var	Neg	Neg	Neg
74	41	Pre	Sol	Metap	3	3.7	0	Var	Neg	Neg	Neg

*pre:premenapozal, post:postmenapozal, metap:metaplastik, poz:pozitif, neg:negatif, lat:lateralizasyon, LNM:lenf nodu metastaz sayısı, LVİ:lenfovasküler invazyon

Ki-67 antikoru ile 74 olgunun 13'ünde (%17.6) zayıf/negatif, 28'inde (%37.8) orta derecede, 33'ünde (%44.6) şiddetli derece boyanma izlendi. P53 antikoru ile 74 olguda invaziv tümör hücrelerinin 48'inde (%64.8) negatif boyanma, 2'sinde (%2.7) %10'un altında tümör hücrelerinde boyanma, 7'sinde (%9.4) %10-50 tümör hücrelerinde boyanma ve 17'sinde (%22.9) %50'nin üzerinde tümör hücrelerinde boyanma izlenmiştir. İnvaziv alanlara eşlik eden in situ alanların (30/74) 21'inde (%70) negatif boyanma, 1'inde (%3.3) %10'un altında tümör hücrelerinde boyanma, 5'inde (%16.7) %10-50 tümör hücrelerinde boyanma ve 3'ünde (%10) %50'nin üzerinde tümör hücrelerinde boyanma izlenmiştir. VEGF antikoru ile 74 olgunun 12'sinde (%16.2) negatif boyanma, 8'inde (%10.8) zayıf derecede boyanma, 15'inde (%20.3) orta derecede boyanma ve 39'unda (%52.7) şiddetli derecede boyanma izlendi. İnvaziv karsinoma eşlik eden in situ karsinom alanlarının (30/74) 9'unda (%30) negatif, 6'sında (%20) zayıf derecede,

7'sinde (23.3) orta derecede, 8'inde (%26.7) şiddetli derecede boyanma izlendi. İnvaziv alana eşlik eden hiperplazi alanları içeren olguların (13/74) 3'ünde (%23.1) negatif, 9'unda (%69.2) zayıf derecede, 1'inde (%7.7) orta derecede boyanma izlendi. İnvaziv karsinom çevresi normal meme dokusu içeren 57 olgunun tamamında VEGF antikoruna ile negatif boyanma izlendi.

VEGF immünreaktivitesi;

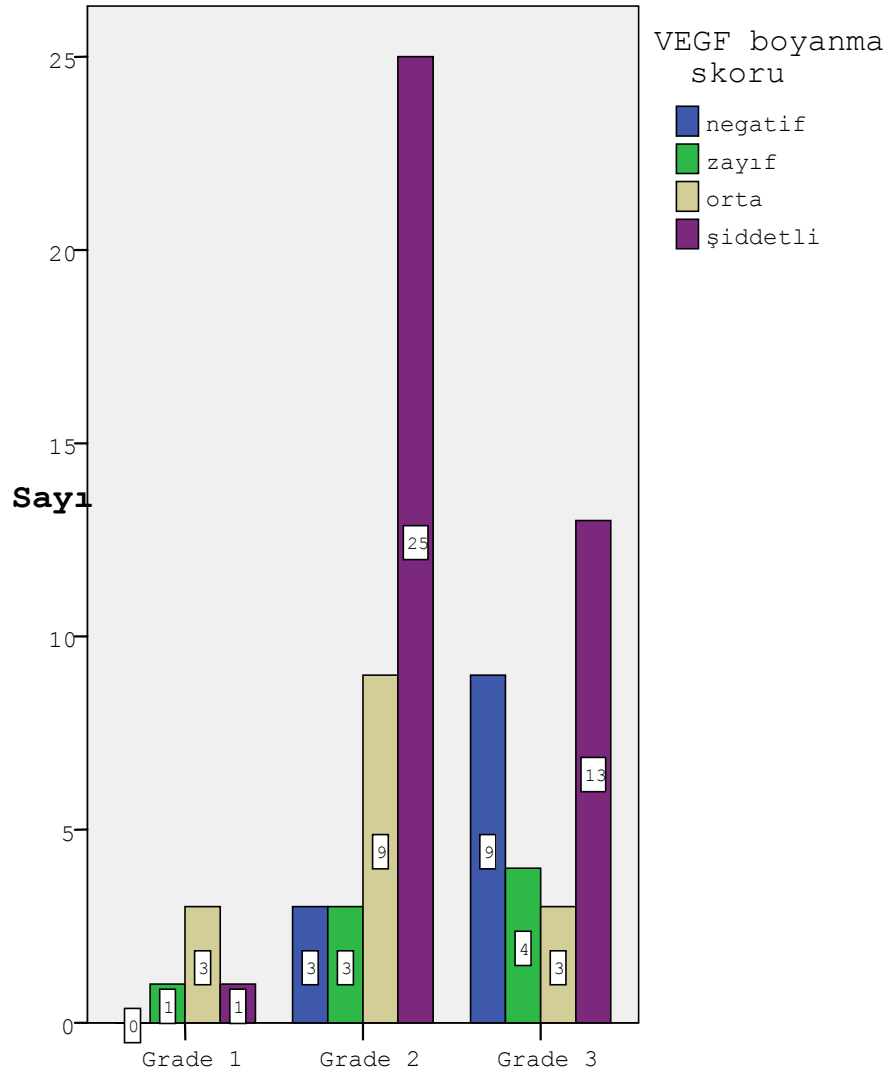
Bu çalışmada esas alınan 63 adet invaziv duktal karsinom olgusunun diğer prognostik parametrelere göre boyanma yüzdeleri şöyledir:

63 adet invaziv duktal karsinom olgusunun yaşa göre dağılımında; 12 adet 40 yaş ve altı invaziv karsinomlu olgunun 2'sinde (%16.7) negatif boyanma, 1'inde (%8.3) orta derecede, 9'unda (%75) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; 51 adet 40 yaş üstü invaziv duktal karsinomlu olgunun 10'unda (%19.6) boyanma izlenmemiş olup 6'sinde (%11.8) zayıf derecede, 13'ünde (%25.5) orta derecede, 22'sinde (%43.1) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. Menapoz durumuna göre dağılımında; 27 adet premenapozal invaziv duktal karsinomlu olgunun 3'ünde (%11.1) negatif boyanma, 1'inde (%3.7) zayıf derecede, 6'sında (%22.2) orta derecede, 17'sinde (%63) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; 36 adet postmenapozal invaziv duktal karsinomlu olgunun 9'unda (%25) boyanma izlenmemiş olup 5'inde (%13.9) zayıf derecede, 8'inde (%22.2) orta derecede 14'ünde (%38.9) güçlü sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak yaş ve menapoz durumu ile VEGF ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (sırasıyla $p=0.191$ ve $p=0.163$).

Lateralizasyona göre dağılımında; 24 adet sağ meme invaziv duktal karsinom vakasının 9'unda (37.5) negatif boyanma, 1'inde (%4.2) zayıf derecede, 3'ünde (%12.5) orta derecede, 11'inde (%45.8) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; 39 adet sol meme invaziv duktal karsinom vakasının 3'ünde (%7.7) negatif boyanma, 5'inde (%12.8) zayıf derecede, 11'inde (%28.2) orta derecede, 20'sinde (%51.3) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak invaziv duktal karsinomlarda lateralizasyon ile VEGF ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon ($p=0.020$) saptandı (Tablo 8).

Tümör grade'ine göre dağılımında; 3 adet grade 1 invaziv duktal karsinom vakasında negatif boyanma izlenmemiş olup 1'inde (%33.3) zayıf derecede, 2'sinde

(%66.7) orta derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiş; 36 adet grade 2 invaziv duktal karsinom olgusunun 3'ünde (%8.3) negatif boyanma, 2'sinde (%5.6) zayıf derecede, 9'unda (%25) orta derecede, 22'sinde (%61.1) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; 24 adet grade 3 invaziv karsinom olgusunun 9'unda (%37.5) negatif boyanma, 3'ünde (12.5) zayıf derecede, 3'ünde (%12.5) orta derecede, 9'unda (%37.5) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak invaziv duktal karsinomlarda tümör gradı ile VEGF ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon ($p=0.011$) saptandı (Tablo 8). Tümörde iyi diferansiyeden orta derece diferansiyeeye geçişte VEGF boyanması artarken, tümör gradı daha da arttığı zaman boyanma azalmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6. VEGF'ün tümör gradı ile ilişkisi.

Tümör çapına göre dağılımında; 11 adet ≤ 2 cm çapta invaziv duktal karsinom olgusunun 1'inde (%9.1) negatif boyanma, 2'sinde (%18.2) zayıf derecede, 2'sinde (%18.2) orta derecede, 6'ında (%54.5) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; 35 adet 2-5 cm çapta invaziv duktal karsinom olgusunun 7'sinde (%20) negatif boyanma, 3'ünde (%8.6) zayıf derecede, 8'inde (%22.9) orta derecede, 17'sinde (%48.6) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; 17 adet >5 cm çapta invaziv duktal karsinom olgusunun 4'ünde (%23.5) boyanma izlenmemiş olup, 1'inde (%5.9) zayıf derecede, 4'ünde (%23.5) orta derecede, 8'inde (%47.1) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak tümör çapı ile VEGF ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p=0.912$).

Lenf nodu metastazına göre dağılımında; lenf nodu metastazı izlenmeyen 13 olgunun 2'sinde (%15.4) negatif boyanma, 1'inde (%7.7) zayıf derecede, 4'ünde (%30.8) orta derecede, 6'sında (%46.2) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; 1-3 adet lenf nodunda tümör metastazı izlenen 20 vakanın 3'ünde (%15) negatif boyanma, 2'sinde (%10) zayıf derecede, 4'ünde (%20) orta derecede, 11'inde (%55) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; 4-9 adet lenf nodunda tümör metastazı izlenen 15 vakanın 4'ünde (%26.7) negatif boyanma, 3'ünde (%20) zayıf derecede, 4'ünde (%26.7) orta derecede, 4'ünde (%26.7) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; ≥ 10 lenf nodunda tümör metastazı izlenen 15 vakanın 3'ünde (%20) negatif boyanma, 2'sinde (%13.3) orta derecede, 10'unda (%66.7) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak metastatik lenf nodu sayısı ile VEGF ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı ($p=0.563$).

Lenfovasküler invazyon varlığına göre dağılımında; 56 adet lenfovasküler invazyon izlenen olgunun 8'inde (%14.3) negatif boyanma, 4'ünde (%7.1) zayıf derecede, 14'ünde (%25) orta derecede, 30'unda (%53.6) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; 7 adet lenfovasküler invazyon görülmeyen olgunun 4'ünde (%57.1) negatif boyanma, 2'sinde (%28.6) zayıf derecede, 1'inde (%14.3) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak invaziv duktal karsinomlarda lenfovasküler invazyon varlığı ile VEGF ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon ($p=0.005$) saptandı (Tablo 8). İnvaziv duktal karsinom olgularında VEGF ile negatif boyanma lenfovasküler invazyon izlenmeyen vakalarda daha fazla iken, zayıf-orta ve şiddetli derecede boyanma lenfovasküler invazyon izlenen vakalarda belirgin olarak daha fazladır.

Tablo 8. VEGF'ün invaziv duktal karsinomda lateralizasyon, tümör gradı ve lenfovasküler invazyon durumuna göre boyanma skorları.

Prog Fak	Gruplar	Vaka s.	Vaka %	VEGF								P değeri
				-	%	+	%	++	%	+++	%	
Lateral	Sağ	24	38.1	9	14.3	1	1.6	3	4.7	11	17.5	0.020
	Sol	39	61.9	3	4.7	5	7.9	11	17.5	20	31.7	
Grade	1	3	4.7	0	0	1	1.6	2	3.2	0	0	0.005
	2	36	57.1	3	4.7	2	3.2	9	14.3	22	34.9	
	3	24	38.1	9	14.3	3	4.7	3	4.7	9	14.3	
LVI	Yok	7	11.1	4	6.3	2	3.2	0	0	1	1.6	0.005
	Var	56	88.9	8	12.7	4	6.3	14	22.2	30	47.6	

ER pozitivitesine göre dağılımında; 42 adet ER pozitif olgunun 6'sında (%14.3) negatif boyanma, 5'inde (%11.9) zayıf derecede, 9'unda (%21.4) orta derecede, 22'sinde (%52.4) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; 21 adet ER negatif olgunun 6'sında (%28.6) negatif boyanma, 1'inde (%4.8) zayıf derecede, 5'inde (%23.8) orta derecede, 9'unda (%42.9) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel ER immünohistokimyasal boyası ile VEGF ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı (p=0.467).

PR pozitivitesine göre dağılımında; 20 adet PR pozitif olgunun 3'ünde (%15) negatif boyanma, 2'sinde (%10) zayıf derecede, 5'inde (%25) orta derecede, 10'unda (%50) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; 43 adet PR negatif olgunun 9'unda (%20.9) negatif boyanma, 4'ünde (%9.3) zayıf derecede, 9'unda (%20.9) orta derecede, 21'inde (%48.8) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak PR immünohistokimyasal boyası ile VEGF ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı (p=0.947).

C-erbB2 antikor pozitivitesine göre dağılımında; 27 adet CerbB2 pozitif olgunun 8'inde (%29.6) negatif boyanma, 2'sinde (%7.4) zayıf derecede, 7'sinde (%25.9) orta derecede, 10'unda (%37) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; 36 adet C-erbB2 negatif olgunun 4'ünde (%11.1) boyanma izlenmemiş olup, 4'ünde (%11.1) zayıf derecede, 7'sinde (%19.4) orta derecede, 21'inde (%58.3) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak CerbB2 ile VEGF ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı (p=0.194).

Ki-67 pozitifitesine göre dağılımında; %30'un üzerinde Ki-67 pozitifitesi gösteren 27 olgunun 8'inde (%29.6) negatif boyanma, 2'sinde (%7.4) zayıf derecede, 3'ünde (%11.1) orta derecede, 14'ünde (%51.9) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; %15-30 arası Ki-67 pozitifitesi gösteren 25 olgunun 3'ünde (%12) negatif boyanma, 2'sinde (%8) zayıf derecede, 8'sinde (%32) orta derecede, 12'sinde (%48) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; %15'in (cut off değeri) altında Ki-67 pozitifitesi gösteren 11 olgunun 1'inde (%9.1) negatif boyanma, 2'sinde (%18.2) zayıf derecede, 3'ünde (%27.3) orta derecede, 5'inde (%45.5) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak Ki-67 immünhistokimyasal boyası ile VEGF ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı ($p=0.355$).

P53 pozitifitesine göre dağılımında; %50'nin üzerinde p53 pozitifitesi gösteren 16 olgunun 6'sında (%37.5) negatif boyanma, 1'inde (%6.3) zayıf derecede, 9'unda (%56.3) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma; %10-50 arası p53 immünreaktivitesi gösteren 5 olgunun 2'sinde (%40) negatif boyanma, 1'inde (%20) zayıf derecede, 2'sinde (%40) orta derecede sitoplazmik pozitif boyanma; %10'un (cut off değerinin) altında p53 immünreaktivitesi gösteren 42 olgunun 4'ünde (%9.5) negatif boyanma, 4'ünde (%9.5) zayıf derecede, 12'sinde (%28.5) orta derecede, 22'sinde (%52.3) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak P53 ile VEGF ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı ($p=0.056$).

İnvaziv alana eşlik eden insitu karsinom alanları bulunan toplam 30 olguda VEGF'ün invaziv ve in situ alanları boyama skorları karşılaştırıldığında; İnvaziv alanlarda negatif boyanan 9 vakanın hepsinde (%100) in situ alanda da boyanma izlenmemiş; invaziv alanda zayıf derecede boyanan 3 vakanın 2'si (%66.7) in situ alanda da zayıf derecede, 1'i (%33.3) şiddetli derecede boyanmış; invaziv alanda orta derecede boyanan 7 vakanın 3'ü (%42.9) in situ alanda da orta derecede, 4'ü (%57.1) in situ alanda zayıf derecede boyanmış ve invaziv alanda şiddetli derecede boyanan 11 vakanın 7'si (%63.6) in situ alanda da şiddetli derecede , 4'ü (%36.4) in situ alanda orta derecede boyanmıştır. Tüm tümör tiplerinde VEGF'ün tümördeki invaziv- in situ komponentleri boyanma skorları arasında anlamlı korelasyon ($p=0.000$) saptandı (Tablo 9). İn situ komponent eşlik eden tümörlerde invaziv ve in situ komponentlerin boyanma skorları koreledir.

İnvaziv alana komşu duktal hiperplazi varlığı mevcut 13 olgunun 3'ünde (%23.1) hiperplazi alanlarında boyanma izlenmemiş olup, 9'unda (%69.2) zayıf derecede, 1'inde (%7.7) orta derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. İnvaziv

alana komşu normal meme dokusu mevcut 57 vakanın hiçbirinde normal memede boyanma izlenmemiştir. İstatistiksel olarak normal meme- hiperplazi- in situ karsinom- invaziv karsinom alanları arasındaki geçiş ile VEGF ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmuştur (p=0.000). İnvaziv alana komşu normal meme dokularının hepsinde VEGF negatiftir. Şiddetli ve orta derecede boyanma paterni normal meme→ hiperplazi→ insitu karsinom→ invaziv karsinom geçişinde artış göstermektedir (Şekil 7).

Tablo 9. VEGF'ün tümörün komşu invaziv ve in situ alanlarında boyanma skorları.

Prog Par.	Gruplar	Vaka sayısı	Vaka %	VEGF								P değeri
				-	%	+	%	++	%	+++	%	
VEGF İnsitu	Neg	9	30	9	30	0	0	0	0	0	0	0.000
	Zayıf	3	10	0	0	2	6.7	0	0	1	3.3	
	Orta	7	23.3	0	0	4	13.3	3	10	0	0	
	Güçlü	11	36.7	0	0	0	0	4	13.3	7	23.3	

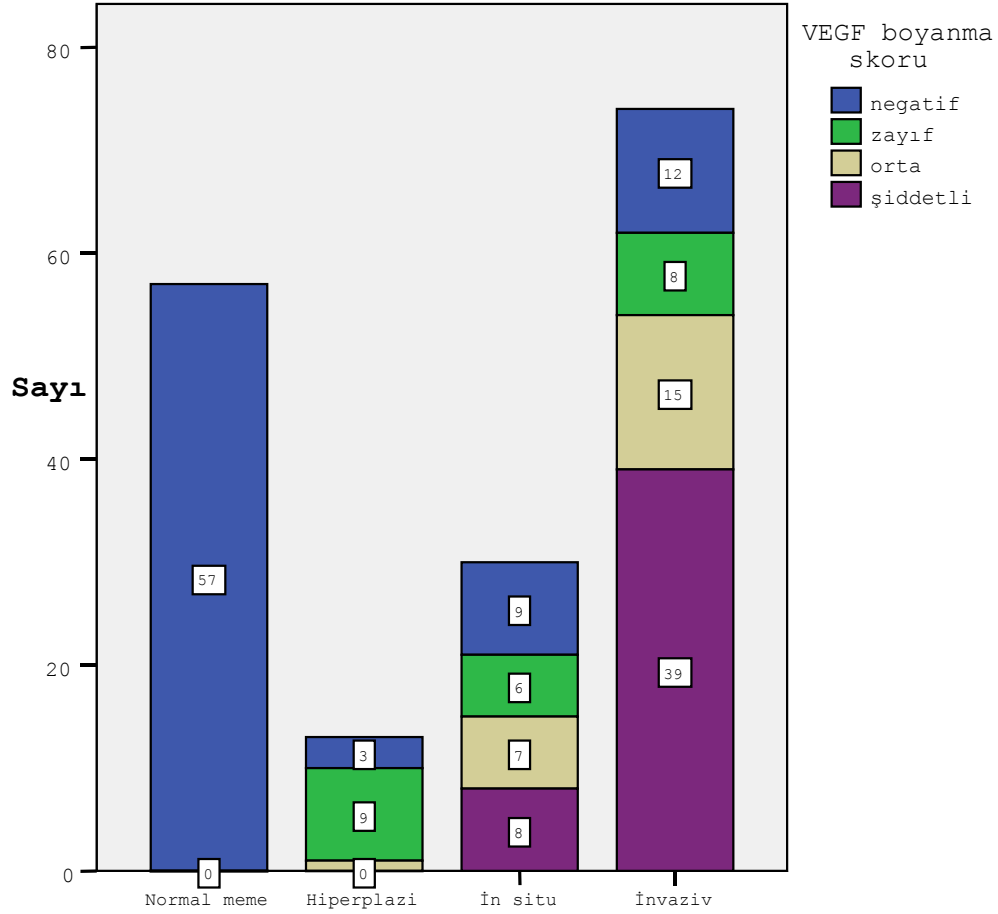
4 adet invaziv lobüler karsinom vakasının 1'inde (%25) zayıf derecede, 1'inde(%25) orta derecede, 2'sinde(%50) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir.

3 adet müsinöz karsinom olgusunun hepsinde (%100) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir.

4 adet metaplastik karsinom vakasının 1'inde (%25) zayıf derecede, 3'ünde (%75) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir.

3 adet pür in situ karsinom vakasının hepsinde (%100) VEGF ile şiddetli derecede boyanma izlendi.

14 adet Triple negatif (ER negatif, PR negatif, CerbB2 negatif) olgunun 1'inde (%7.1) negatif boyanma, 2'sinde (%14.3) zayıf derecede, 2'sinde (%14.3) orta derecede, 9'unda (%64.3) şiddetli derecede boyanma izlenmiştir (Tablo 10).



Şekil 7. VEGF'ün normal meme, hiperplazi, in situ karsinom ve invaziv karsinom alanlarında boyanma skoru.

Tablo 10. Triple negatif tümörlerde VEGF boyanma skoru.

Vaka sayısı	VEGF			
	- (%)	+(%)	++(%)	+++ (%)
14	1 (7.1)	2 (14.3)	2 (14.3)	9 (64.3)

Toplam 74 olguda VEGF'ün boyanma paternleri ve oranlarının prognostik parametrelerle ilişkisi ve P değerleri Tablo 11'de belirtilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak 74 adet meme invaziv karsinomlu olgunun 12'sinde (%16.2) invaziv alanlarda boyanma izlenmemiş olup, 8'inde (%10.8) zayıf derecede, 15'inde (%20.3) orta derecede, 39'unda (%52.7) şiddetli derecede sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir.

Tablo 11. VEGF'ün toplam 74 olguda prognostik parametrelerle ilişkisi.

Prog Fak	Gruplar	Vaka s.	Vaka %	VEGF								P değeri
				-	%	+	%	++	%	+++	%	
Yaş	≤40 yaş	13	17.6	2	2.7	1	1.4	1	1.4	9	12.2	0.533
	>40 yaş	61	82.4	10	13.5	7	9.5	14	18.9	30	40.5	
Mnp.	Pre.	29	39.2	3	4.1	2	2.7	6	8.1	18	24.3	0.478
	Post.	45	60.8	9	12.2	6	8.1	9	12.2	21	28.4	
Later.	Sağ	30	40.5	9	12.2	2	2.7	3	4.1	16	21.6	0.025*
	Sol	44	59.5	3	4.1	6	8.1	12	16.2	23	31.1	
Tip	Duktal	63	85.1	12	16.2	6	8.1	14	18.9	31	41.9	0.597
	Lobüler	4	5.4	0	0	1	1.4	1	1.4	2	2.7	
	Müsinöz	3	4.1	0	0	0	0	0	0	3	4.1	
	Metap.	4	5.4	0	0	1	1.4	0	0	3	4.1	
Grade	1	5	6.8	0	0	1	1.4	3	4.1	1	1.4	0.019*
	2	40	54.1	3	4.1	3	4.1	9	12.2	25	33.8	
	3	29	39.2	9	12.2	4	5.4	3	4.1	13	17.6	
Çap	<2 cm	11	14.9	1	1.4	2	2.7	2	2.7	6	8.1	0.974
	>2,≤5 cm	43	58.1	7	9.5	4	5.4	9	12.2	23	31.1	
	>5 cm	20	27	4	5.4	2	2.7	4	5.4	10	13.5	
LNM	0	14	18.9	2	2.7	1	1.4	4	5.4	7	9.5	0.641
	1-3	25	33.8	3	4.1	4	5.4	4	5.4	14	18.9	
	4-9	17	23	4	5.4	3	4.1	4	5.4	6	8.1	
	≥10	18	24.3	3	4.1	0	0	3	4.1	12	16.2	
LVI	Yok	7	9.5	4	5.4	2	2.7	0	0	1	1.4	0.003*
	Var	67	90.5	8	10.8	6	8.1	15	20.3	38	51.4	
ER	Negatif	25	33.8	6	8.1	2	2.7	5	6.8	12	16.2	0.605
	Pozitif	49	66.2	6	8.1	6	8.1	10	13.5	27	36.5	
PR	Negatif	51	68.9	9	12.2	5	6.8	10	13.5	27	36.5	0.941
	Pozitif	23	31.1	3	4.1	3	4.1	5	6.8	12	16.2	
CerbB2	Negatif	43	58.1	4	5.4	5	6.8	8	10.8	26	35.1	0.221
	Pozitif	31	41.9	8	10.8	3	4.1	7	9.5	13	17.6	
P53	Neg	48	64.9	4	5.4	5	6.8	13	17.6	26	35.1	0.130
	<%10	2	2.7	0	0	0	0	0	0	2	2.7	
	%10-50	7	9.5	2	2.7	1	1.4	2	2.7	2	2.7	
	>%50	17	23	6	8.1	2	2.7	0	0	9	12.2	
Ki-67	Zayıf/neg	13	17.6	1	1.4	2	2.7	4	5.4	6	8.1	0.331
	Orta	28	37.8	3	4.1	2	2.7	8	10.8	15	20.3	
	Şiddetli	33	44.6	8	10.3	4	5.4	3	4.1	18	24.3	

*İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunan parametreler

P53 immünreaktivitesi;

63 adet invaziv duktal karsinom olgusunun diğer prognostik parametrelere göre p53 boyanma yüzdeleri şöyledir:

63 adet invaziv duktal karsinom olgusunun yaşa göre dağılımında; 12 adet 40 yaş ve altı invaziv duktal karsinom olgusunun 8'inde (%66.7) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 1'inde (%8.3) %10'un altında, 3'ünde (%25) %50'nin üzerinde

nükleer pozitif boyanma; 51 adet 40 yaş üstü invaziv duktal karsinom olgusunun 32'sinde (%62.7) boyanma izlenmemiş olup 1'inde (%2) %10'un altında, 5'inde (%9.8) %10-50 arasında, 13'ünde (%25.5) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak invaziv duktal karsinom vakalarında yaş ile P53 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı (p=0.486).

Menapoz durumuna göre dağılımında; 27 adet premenapozal invaziv duktal karsinomlu olgusunun 16'sında (%59.3) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 2'sinde (%7.4) %10'un altında, 1'inde (%3.7) %10-50 arasında, 8'inde (%29.6) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; 36 adet postmenapozal invaziv duktal karsinomlu olgusunun 24'ünde (%66.7) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 4'ünde (%11.1) %10-50 arasında, 8'inde (%22.2) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak invaziv duktal karsinom vakalarında menopoz durumu ile P53 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı (p=0.241).

Lateralizasyona göre dağılımında; 24 adet sağ meme invaziv duktal karsinom vakasının 15'inde (62.5) negatif boyanma, 1'inde (%4.2) %10'un altında, 2'sinde (%8.3) %10-50 arasında, 6'sında (%25) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; 39 adet sol meme invaziv duktal karsinom vakasının 25'inde (%64.1) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 1'inde (%2.6) %10'un altında, 3'ünde (%7.7) %10-50 arasında, 10'unda (%25.6) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak invaziv duktal karsinom vakalarında lateralizasyon ile P53 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı (p=0.987).

Tümör çapına göre dağılımında; 11 adet ≤ 2 cm çapta invaziv duktal karsinom olgusunun 7'sinde (%63.6) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 2'sinde (%18.2) %10'un altında, 2'sinde (%18.2) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; 35 adet 2-5 cm çapta invaziv duktal karsinom olgusunun 24'ünde (%68.6) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 3'ünde (%8.6) %10-50 arasında, 8'inde (%22.9) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; 17 adet > 5 cm çapta invaziv duktal karsinom olgusunun 9'unda (%52.9) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 2'sinde (%11.8) %10-50 arasında, 6'sında (%35.3) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma izlenmiştir. İnvaziv duktal karsinomlarda p53 ile çap istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermezken (p=0.060), bütün tipler dikkate alınarak boyama paterni izlendiğinde; 74 adet invaziv karsinom vakasından 11 adet ≤ 2 cm çapta invaziv karsinom olgusunun 7'sinde (%63.6) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 2'sinde (%18.2) %10'un altında, 2'sinde (%18.2) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; 43 adet 2-5 cm çapta invaziv karsinom

olgusunun 30'unda (%69.8) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 4'ünde (%9.3) %10-50 arasında, 9'unda (%20.9) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; 20 adet >5 cm çapta invaziv karsinom olgusunun 11'inde (%55) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 3'ünde (%15) %10-50 arasında, 6'sında (%30) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma izlenmiştir. Bu verilere göre p53 ile çap arasında istatistiksel olarak anlamlılık (p=0.027) mevcuttur (Tablo 12).

Tablo 12. Tüm vakalarda P53 ile tümör çapı ilişkisi.

Prog Fak.	Gruplar	Vaka sayısı	Vaka %	P53			P değeri	
				Neg(%)	<%10	%10-50		>%50
Çap	≤2 cm	11	14.9	7(9.4)	2(2.7)	0	2(2.7)	0.027
	2-5 cm	43	58.1	30(40.5)	0	4(5.4)	9(12.1)	
	>5 cm	20	27	11	0	3(4)	6(8.1)	

Tümör gradına göre dağılımında; 3 adet grade 1 invaziv duktal karsinom vakasının hepsinde (%100) negatif boyanma; 36 adet grade 2 invaziv duktal karsinom olgusunun 28'inde (%77.8) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 2'sinde (%5.6) %10'un altında, 2'sinde (%5.6) %10-50 arasında, 4'ünde (%11.1) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; 24 adet grade 3 invaziv karsinom olgusunun 9'unda (%37.5) negatif boyanma, 3'ünde (%12.5) %10-50 arasında, 12'sinde (%50) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak tümör gradı ile p53 ekspresyonu arasında (p=0.012) anlamlı korelasyon bulundu (Tablo 13). Grade 1 olan 3 vakanın hepsinde (%100) p53 ile negatif boyanma izlenirken, grade 3 olan 24 vakada en çok (12 vaka=%50) p53 ile %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma izlendi.

Lenf nodu metastazına göre dağılımında; lenf nodu metastazı izlenmeyen 13 olgunun 9'unda (%69.2) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 1'inde (%7.7) %10'un altında, 3'ünde (%23.1) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; 1-3 adet lenf nodunda tümör metastazı izlenen 20 vakanın 11'inde (%55) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 1'inde (%5) %10'un altında, 3'ünde (%15) %10-50 arasında, 5'inde (%25) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; 4-9 adet lenf nodunda tümör metastazı izlenen 15 vakanın 10'unda (%66.7) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 2'sinde (%13.3) %10-50 arasında, 3'ünde (%20) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; 10 ve üzeri sayıda lenf nodunda tümör metastazı izlenen 15 vakanın 10'unda (%66.7) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 5'inde (%33.3) %50'nin üzerinde nükleer pozitif

boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak invaziv duktal karsinom vakalarında lenf nodu metastazı ile P53 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı ($p=0.643$).

56 adet lenfovasküler invazyon izlenen olgunun 35'inde (%62.5) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 2'sinde (%3.6) %10'un altında, 4'ünde (%7.1) %10-50 arasında, 15'inde (%26.8) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; 7 adet lenfovasküler invazyon görülmeyen olgunun 5'inde (%71.4) negatif boyanma, 1'inde (%14.3) %10-50 arasında, 1'inde (%14.3) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak invaziv duktal karsinom vakalarında lenfovasküler invazyon varlığı ile P53 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı ($p=0.774$).

ER pozitivitesine göre dağılımında; 42 adet ER pozitif olgunun 31'inde (%73.8) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 2'sinde (%4.8) %10'un altında, 3'ünde (%7.1) %10-50 arasında, 6'sında (%14.3) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; 21 adet ER negatif olgunun 9'unda (%42.9) negatif boyanma, 2'sinde (%9.5) %10-50 arasında, 10'unda (%47.6) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak ER pozitivitesi ile p53 ekspresyonu arasında ($p=0.025$) anlamlı zıt korelasyon bulundu (Tablo 13). ER pozitif 42 vakada en çok (31 vaka=%73.8) p53 ile negatif boyanma izlenirken, ER negatif 21 vakada en çok (10 vaka=%47.5) p53 ile %50'nin üzerinde boyanma izlendi.

PR pozitivitesine göre dağılımında; 20 adet PR pozitif olgunun 15'inde (%75) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 1'inde (%5) %10'un altında, 1'inde (%5) %10-50 arasında, 3'ünde (%15) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; 43 adet PR negatif olgunun 25'inde (%78.1) negatif boyanma, 1'inde (%2.3) %10'un altında, 4'ünde (%9.3) %10-50 arasında, 13'ünde (%30.2) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak PR immünreaktivitesi ile P53 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı ($p=0.478$).

C-erbB2 antikor pozitivitesine göre dağılımında; 27 adet CerbB2 pozitif olgunun 16'sında (%59.3) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 1'inde (%3.7) %10'un altında, 3'ünde (%11.1) %10-50 arasında, 7'sinde (%25.9) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; 36 adet C-erbB2 negatif olgunun 24'ünde (%66.7) negatif boyanma, 1'inde (%2.8) %10'un altında, 2'sinde (%5.6) %10-50 arasında, 9'unda (%25) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak CerbB2 immünreaktivitesi ile P53 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı ($p=0.854$).

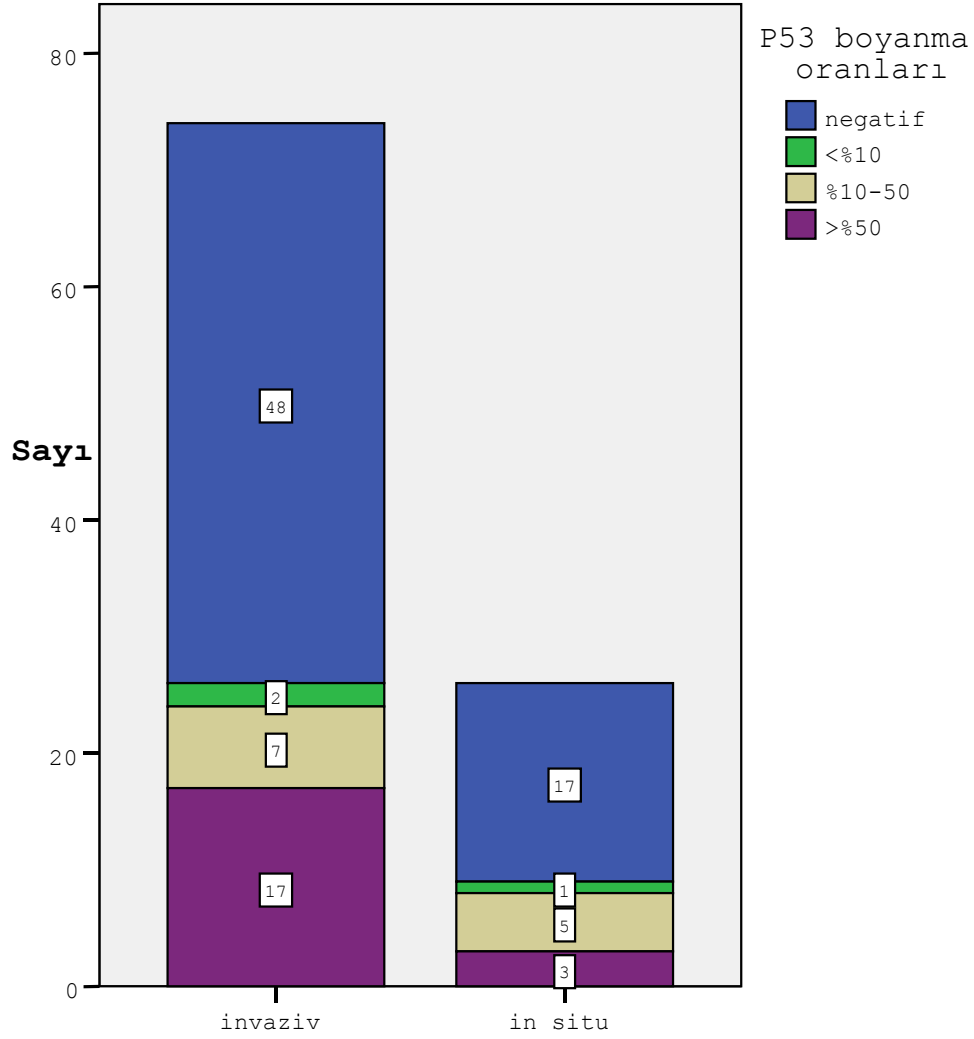
Ki-67 pozitifitesine göre dağılımında; %30'un üzerinde Ki-67 pozitifitesi gösteren 27 olgunun 11'inde (%40.7) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 1'inde (%3.7) %10'un altında, 1'inde (%3.7) %10-50 arasında, 14'ünde (%51.9) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; %15-30 arası Ki-67 pozitifitesi gösteren 25 olgunun 19'unda (%76) negatif boyanma, 1'inde (%4) %10'un altında, 3'ünde (%12) %10-50 arasında, 2'sinde (%8) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma; %15'in (cut off değeri) altında Ki-67 pozitifitesi gösteren 11 olgunun 10'unda (%90.9) negatif boyanma, 1'inde (%9.1) %10-50 arasında nükleer pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak ki-67 pozitifitesi ile p53 ekspresyonu arasında (p=0.004) anlamlı korelasyon bulundu (Tablo 13). P53 ile %50'nin üzerinde boyanma izlenen 16 vakanın 14'ünde (%87.5) Ki-67 ile de %31'in üzerinde, p53 ile %10-50 arasında boyanma izlenen 5 vakanın 3'ünde (%60) Ki-67 ile de %16-30 arasında boyanma izlendi.

Tablo 13. P53'ün invaziv duktal karsinomlarda tümör gradı, ER ve Ki-67 boyanması arasındaki ilişki.

Prog Fak.	Gruplar	Vaka sayısı	Vaka %	P53				P Değeri
				Neg(%)	<%10(%)	%10-50(%)	>%50(%)	
Grade	1	3	4.8	3(4.8)	0	0	0	0.012
	2	36	57.1	28(44.4)	2(3.2)	2(3.2)	4(6.3)	
	3	24	38.1	9(14.2)	0	3(4.8)	12(19)	
ER	Neg	21	33.3	9(14.2)	0	2(3.2)	10(15.9)	0.025
	Poz	42	66.7	31(49.2)	2(3.2)	3(4.8)	6(9.5)	
Ki-67	Zayıf/neg	11	17.5	10(15.8)	0	1(1.6)	0	0.004
	Orta	25	39.7	19(30.1)	1(1.6)	3(4.8)	2(3.2)	
	Şiddetli	27	42.8	11(17.5)	1(1.6)	1(1.6)	14(22.2)	

İnvaziv alana eşlik eden in situ komponenti bulunan 30 vakada invaziv alanda %50'nin üzerinde p53 ekspresyonu gösteren 5 vakanın 3'ü (%60) in situ alanında da %50'nin üzerinde, 2'si (%40) in situ alanında %10-50 arasında, invaziv alanında %10-50 arasında p53 ekspresyonu gösteren 3 vakanın tamamı (%100) in situ alanında da %10-50 arasında, invaziv alanında %10'un altında p53 ekspresyonu gösteren 1 vaka (%100) in situ alanında da aynı oranda p53 ekspresyonu gösterirken, invaziv alanında negatif boyanma izlenen 21 vakanın tamamında in situ alanında da boyanma izlenmemiştir (Şekil 8).

İstatistiksel olarak invaziv alana eşlik eden in situ komponenti bulunan tümörlerde p53'ün tümörün invaziv alanı ile in situ alanı arasında boyanma skorları arasında anlamlı korelasyon (p=0.000) vardır (Tablo 14).



Şekil 8. P53'ün tümörün invaziv ve in situ alanları arasındaki boyanma oranları.

Tablo 14. Tümörün komşu invaziv ve insitu alanlarında P53 boyanma oranları.

Prog Fak.	Gruplar	Vaka sayısı	Vaka %	P53				P değeri
				Neg(%)	<%10	%10-50	>%50	
P53 insitu	Neg	21	70	21(70)	0	0	0	0.000
	<%10	1	33.3	0	1(33.3)	0	0	
	%10-50	5	16.7	0	0	3(10)	2(6.7)	
	>%50	3	10	0	0	0	3(10)	

4 adet invaziv lobüler karsinom vakasının hepsinde (%100) p53 ile negatif boyanma izlenmiştir.

3 adet müsinöz karsinom olgusunun 2'sinde (%66.7) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 1'inde (%33.3) %10-50 arasında nükleer pozitif boyanma izlenmiştir.

4 adet metaplastik karsinom vakasının 2'sinde (%50) tümör hücrelerinde negatif boyanma, 1'inde (%25) %10-50 arasında, 1'inde (%25) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma izlenmiştir.

14 adet triple negatif tümörün 6'sında (%42.8) tümör hücrelerinde boyanma izlenmemiş olup 1'i (%7.1) %10-50 arasında, 7'si (%50) %50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma izlenmiştir.

İmmünohistokimyasal olarak 74 adet meme invaziv karsinomlu olgunun 24'ünde (%32.4) p53 ile pozitif boyanma izlendi. Tüm invaziv karsinom vakalarının p53 ile boyanma paternleri Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. P53'ün toplam 74 olguda prognostik parametrelerle ilişkisi.

Prog Fak	Gruplar	Vaka s.	Vaka %	P53								P değeri
				Neg	%	<%10	%	%10-50	%	>%50	%	
Yaş	≤40 yaş	13	17.6	9	12.2	1	1.4	0	0	3	4.1	0.393
	>40 yaş	61	82.4	39	64.9	2	2.7	7	9.5	17	23	
Mnp.	Pre.	29	39.2	18	24.3	2	2.7	1	1.4	8	10.8	0.143
	Post.	45	60.8	30	40.5	0	0	6	8.1	9	12.2	
Later	Sağ	30	40.5	20	27	1	1.4	3	4.1	6	8.1	0.958
	Sol	44	59.5	28	37.8	1	1.4	4	5.4	11	14.9	
Tip	Duktal	63	85.1	40	54.1	2	2.7	5	6.8	16	21.6	0.699
	Lobüler	4	5.4	4	5.4	0	0	0	0	0	0	
	Müsinöz	3	4.1	2	2.7	0	0	1	1.4	0	0	
	Metap.	4	5.4	2	2.7	0	0	1	1.4	1	1.4	
Grd	1	5	6.8	5	6.8	0	0	0	0	0	0	0.002*
	2	40	54.1	32	43.2	2	2.7	2	2.7	4	5.4	
	3	29	39.2	11	14.9	0	0	5	6.8	13	17.6	
Çap	≤2 cm	11	14.9	7	9.5	2	2.7	0	0	2	2.7	0.027*
	>2;≤5 cm	43	58.1	30	40.5	0	0	4	5.4	9	12.2	
	>5 cm	20	27	11	14.9	0	0	3	4.1	6	8.1	
LNM	0	14	18.9	10	13.5	1	1.4	0	0	3	4.1	0.490
	1-3	25	33.8	14	18.9	1	1.4	4	5.4	6	8.1	
	4-9	17	23	11	14.9	0	0	3	4.1	3	4.1	
	≥10	18	24.3	13	17.6	0	0	0	0	5	6.8	
LVİ	Yok	7	9.5	5	6.8	0	0	1	1.4	1	1.4	0.872
	Var	67	90.5	43	58.1	2	2.7	6	8.1	16	21.6	

Tablo 15 (Devam). P53'ün toplam 74 olguda prognostik parametrelerle ilişkisi.

ER	Negatif	25	33.8	11	14.9	0	0	3	4.1	11	14.9	0.011*
	Pozitif	49	66.2	37	50	2	2.7	4	5.4	6	8.1	
PR	Negatif	51	68.9	31	41.9	1	1.4	5	6.8	14	18.9	0.530
	Pozitif	23	31.1	17	23	1	1.4	2	2.7	3	4.1	
CerbB2	Negatif	43	58.1	23	37.8	1	1.4	4	5.4	10	13.5	0.996
	Pozitif	31	41.9	20	27	1	1.4	3	4.1	7	9.5	
P53 insitu	Neg	21	70	21	70	0	0	0	0	0	0	0.000*
	<%10	1	3.3	0	0	1	3.3	0	0	0	0	
	%10-50	5	16.7	0	0	0	0	3	10	2	6.7	
	>%50	3	10	0	0	0	0	0	0	3	10	
Ki-67	Zayıf/neg	13	17.6	12	16.2	0	0	1	1.4	0	0	0.005*
	Orta	28	37.8	21	28.4	1	1.4	4	5.4	2	2.7	
	Şiddetli	33	44.6	15	20.3	1	1.4	2	2.7	15	20.3	

*İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunan parametreler

Ki-67 immünreaktivitesi;

63 adet invaziv duktal karsinom olgusunun diğer prognostik parametrelere göre Ki-67 boyanma yüzdeleri şöyledir:

63 adet invaziv duktal karsinom olgusunun yaşa göre dağılımında; 12 adet 40 yaş ve altı invaziv duktal karsinom olgusunun 2'sinde (%16.7) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 4'ünde (%33.3) orta derecede, 6'sında (%50) şiddetli derecede nükleer boyanma; 51 adet 40 yaş üstü invaziv duktal karsinom olgusunun 9'unda (%17.6) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 21'inde (%41.2) orta derecede, 21'inde (%41.2) şiddetli derecede nükleer boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak yaş ile Ki-67 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı (p=0.847).

Menapoz durumuna göre dağılımında; 27 adet premenapozal invaziv duktal karsinomlu olgunun 4'ünde (%14.8) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 11'inde (%40.7) orta derecede, 12'sinde (%44.4) şiddetli derecede nükleer boyanma; 36 adet postmenapozal invaziv duktal karsinomlu olgunun 7'sinde (%19.4) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 14'ünde (%38.9) orta derecede, 15'inde (%41.7) şiddetli derecede nükleer boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak menopoz durumu ile Ki-67 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı (p=0.891).

Lateralizasyona göre dağılımında; 24 adet sağ meme invaziv duktal karsinom vakasının 4'ünde (%16.7) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 8'inde (%33.3) orta derecede, 12'sinde (%50) şiddetli derecede nükleer boyanma; 39 adet sol meme invaziv duktal karsinom vakasının 7'sinde (%17.9) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 17'sinde (%43.6) orta derecede, 15'inde (%38.5) şiddetli derecede nükleer boyanma izlenmiştir.

İstatistiksel olarak tümör lateralizasyonu ile Ki-67 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı ($p=0.647$).

Tümör gradına göre dağılımında; 3 adet grade 1 invaziv duktal karsinom vakasının 2'sinde tümör hücrelerinde (%66.7) zayıf/negatif, 1'inde (%33.3) şiddetli derecede nükleer pozitif boyanma; 36 adet grade 2 invaziv duktal karsinom olgusunun 9'unda (%25) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 20'sinde (%55.6) orta derecede, 7'sinde (%19.4) şiddetli derecede nükleer boyanma; 24 adet grade 3 invaziv karsinom olgusunun 4'ünde (%16.7) tümör hücrelerinde orta derecede, 20'sinde (%83.3) şiddetli derecede nükleer pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak tümör gradı ile Ki-67 ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon ($p=0.000$) bulundu (Tablo 16).

Tümör çapına göre dağılımında; 11 adet ≤ 2 cm çapta invaziv duktal karsinom olgusunun 1'inde (%9.1) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 4'ünde (%36.4) orta derecede, 6'sında (%54.5) şiddetli derecede nükleer boyanma; 35 adet 2-5 cm çapta invaziv duktal karsinom olgusunun 5'inde (%14.3) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 15'inde (%42.9) orta derecede, 15'inde (%42.9) şiddetli derecede nükleer boyanma; 17 adet >5 cm çapta invaziv duktal karsinom olgusunun 5'inde (%29.4) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 6'sında (%35.3) orta derecede, 6'sında (%35.3) şiddetli derecede nükleer boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak tümör çapı ile Ki-67 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı ($p=0.590$).

Lenf nodu metastazına göre dağılımında; lenf nodu metastazı izlenmeyen 13 olgunun 4'ünde (%30.8) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 3'ünde (%23.1) orta derecede, 6'sında (%46.2) şiddetli derecede nükleer boyanma; 1-3 adet lenf nodunda tümör metastazı izlenen 20 vakanın 1'inde (%5) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 11'inde (%55) orta derecede, 8'inde (%40) şiddetli derecede nükleer boyanma; 4-9 adet lenf nodunda tümör metastazı izlenen 15 vakanın 4'ünde (%26.7) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 5'inde (%33.3) orta derecede, 6'sında (%40) şiddetli derecede nükleer boyanma; 10 ve üzeri sayıda lenf nodunda tümör metastazı izlenen 15 vakanın 2'sinde (%13.3) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 6'sında (%40) orta derecede, 7'sinde (%46.7) şiddetli derecede nükleer boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak lenf nodu metastazı ile Ki-67 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı ($p=0.384$).

56 adet lenfovasküler invazyon izlenen olgunun 8'inde (%14.3) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 23'ünde (%41.1) orta derecede, 25'inde (%44.6) şiddetli derecede nükleer boyanma; 7 adet lenfovasküler invazyon görülmeyen olgunun 3'ünde

(%42.9) zayıf/negatif, 2'sinde (%28.6) orta derecede, 2'inde (%28.6) şiddetli derecede nükleer boyanma izlenmiştir.

İstatistiksel olarak lenfovasküler invazyon varlığı ile Ki-67 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı (p=0.171).

ER pozitivitesine göre dağılımında; 42 adet ER pozitif olgunun 9'unda (%21.4) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 21'inde (%50) orta derecede, 12'sinde (%28.6) şiddetli derecede nükleer boyanma; 21 adet ER negatif olgunun 2'sinde (%9.5) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 4'ünde (%19) orta derecede, 15'inde (%71.4) şiddetli derecede nükleer boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak ER pozitivitesi ile Ki-67 ekspresyonu arasında anlamlı zıt korelasyon (p=0.005) saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. İnvaziv duktal karsinom vakalarında Ki-67'nin tümör gradı, ER ve P53 ile ilişkisi.

Prog Fak	Gruplar	Vaka s.	Vaka %	Ki-67						P değeri
				-/+	%	++	%	+++	%	
Grade	1	3	4.8	2	3.2	0	0	1	1.6	0.000
	2	36	57.1	9	14.3	20	31.7	7	11.1	
	3	24	38.1	0	0	4	6.3	20	31.7	
ER	Neg	21	33.3	2	3.2	4	6.3	15	23.8	0.005
	Poz	42	66.7	9	14.3	21	33.3	12	19	
P53	Neg	40	63.5	10	15.8	19	30.1	11	17.5	0.004
	<%10	2	3.2	0	0	1	1.6	1	1.6	
	%10-50	5	7.9	1	1.6	3	4.8	1	1.6	
	>%50	16	25.4	0	0	2	3.2	14	22.2	

PR pozitivitesine göre dağılımında; 20 adet PR pozitif olgunun 6'sında (%30) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 9'unda (%45) orta derecede, 5'inde (%25) şiddetli derecede nükleer boyanma; 43 adet PR negatif olgunun 5'inde (%11.6) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 16'sında (%37.2) orta derecede, 22'sinde (%51.2) şiddetli derecede nükleer boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak PR ile Ki-67 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı (p=0.081).

CerbB2 antikor pozitivitesine göre dağılımında; 27 adet CerbB2 pozitif olgunun 3'ünde (%11.1) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 9'unda (%33.3) orta derecede, 15'inde (%55.6) şiddetli derecede nükleer pozitif boyanma; 36 adet CerbB2 negatif olgunun 8'inde (%22.2) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 16'sında (%44.4) orta derecede, 12'sinde (%33.3) şiddetli derecede nükleer pozitif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak CerbB2 boyanması ile Ki-67 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı (p=0.187).

4 adet invaziv lobüler karsinom vakasının 1'inde (%25) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 2'sinde (%50) orta derecede, 1'inde (%25) şiddetli derecede nükleer boyanma izlenmiştir.

3 adet müsinöz karsinom olgusunun 1'inde (%33.3) tümör hücrelerinde zayıf/negatif, 2'sinde (%66.7) şiddetli derecede nükleer boyanma izlenmiştir.

4 adet metaplastik karsinom vakasının 1'inde (%25) tümör hücrelerinde orta derecede, 3'ünde (%75) şiddetli derecede nükleer boyanma izlenmiştir.

Triple negatif toplam 14 vakanın 2'sinde (%14.3) Ki-67 ile zayıf/negatif, 2'sinde (%14.3) orta derecede, 10'unda (%71.4) şiddetli derecede nükleer boyanma izlendi (Tablo 17).

Tablo 17. Triple negatif tümörlerde Ki-67 boyanma oranları

Vaka sayısı	Ki-67		
	-/+ (%)	++(%)	+++ (%)
14	2(14.3)	2(14.3)	10(71.4)

Ki-67 İmmünohistokimyasal boyası ile toplam 74 adet meme invaziv karsinomlu olgusunun 28'inde (%37.8) orta derecede, 33'ünde (%44.6) şiddetli derecede olmak üzere toplam 61'inde (82.4) Ki-67 ile pozitif boyanma izlendi. Tüm invaziv karsinom vakalarının Ki-67 ile boyanma paternleri Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Ki-67'nin toplam 74 olguda prognostik parametrelerle ilişkisi.

Prog Fak	Gruplar	Vaka s.	Vaka %	Ki-67						P değeri
				-/+	%	++	%	+++	%	
Yaş	<40 yaş	13	17.6	2	2.7	4	5.4	7	9.5	0.758
	>40 yaş	61	82.4	11	14.9	24	32.4	26	35.1	
Menapoz	Premenap	29	39.2	4	5.4	11	14.9	14	18.9	0.767
	Postmenap	45	60.8	9	12.2	17	23	19	25.7	
Later.	Sağ	30	40.5	5	6.8	11	14.9	14	18.9	0.956
	Sol	44	59.5	8	10.8	17	23	19	25.7	
Tip	Duktal	63	85.1	11	14.9	25	33.8	27	36.5	0.633
	Lobüler	4	5.4	1	1.4	2	2.7	1	1.4	
	Müsinöz	3	4.1	1	1.4	0	0	2	2.7	
	Metaplastik	4	5.4	0	0	1	1.4	3	4.1	
Grade	1	5	6.8	4	5.4	1	1.4	0	0	0.000*
	2	40	54.1	9	12.2	22	29.7	9	12.2	
	3	29	39.2	0	0	5	6.8	24	32.4	
Çap	≤2 cm	11	14.9	1	1.4	4	5.4	6	8.1	0.496
	>2, ≤5 cm	43	58.1	6	8.1	18	24.3	19	25.7	
	>5 cm	20	27	6	8.1	6	8.1	8	10.8	
LNM	0	14	18.9	4	5.4	3	4.1	7	9.5	0.307
	1-3	25	33.8	1	1.4	12	16.2	12	16.2	
	4-9	17	23	5	6.8	6	8.1	6	8.1	
	≥10	18	24.3	3	4.1	7	9.5	8	10.8	
LVİ	Yok	7	9.5	3	4.1	2	2.7	2	2.7	0.179
	Var	67	90.5	10	13.5	26	35.1	31	41.9	
ER	Negatif	25	33.8	2	2.7	5	6.8	18	24.3	0.003*
	Pozitif	49	66.2	11	14.9	23	31.1	15	20.3	
PR	Negatif	51	68.9	7	9.5	19	25.7	25	33.8	0.347
	Pozitif	23	31.1	6	8.1	9	12.2	8	10.8	
CerbB2	Negatif	43	58.1	9	12.2	17	23	17	23	0.515
	Pozitif	31	41.9	4	5.4	11	14.9	16	21.6	

*İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunan parametreler

Bu çalışma meme kanserinde prognozun belirlenmesi ve tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olabilecek yeni biyolojik belirleyicilerin bulunması amacıyla yapılmıştır.

6. TARTIŞMA

Dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser çeşidi olan meme kanseri (%25) aynı zamanda gelişmiş (neredeysi akciğer kanseriyle eşit) ve gelişmekte olan ülkelerde hala kadın kanser ölümlerinde ilk sıradadır (%14.3) (10). Görüntüleme ve tarama yöntemlerinde uygulamada artış ve ilerlemeye bağlı olarak meme kanser tanısı giderek artmaktadır. Bu noktada risk faktörleri ve prognostik faktörler daha da önem kazanmaktadır. Günümüze kadar prognozu belirlemede pek çok parametre (grade, cap, evre, aksiler lenf nodu metastazı, kan ve lenf damarı invazyonu, steroid hormon reseptörleri, proliferatif indeks, DNA ploidi, onkogenler, bazı glikoproteinler) kullanılmıştır (109). Ancak bu parametreler prognozu göstermede yeterli olmamıştır. Bu nedenle meme kanserinin prognozunun belirlenmesi ve tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olabilecek yeni biyolojik belirleyicilerin bulunması, araştırmacıların odak noktası haline gelmiştir. Bu çalışma da bu amaçla yapılmıştır.

Meme kanserleri 25 yaş altında bazı ailesel olgular dışında nadir görülmektedir. Bu yaştan sonra ise risk yaş arttıkça artmaktadır. Çoğu çalışma tanı anında 50 yaşından genç kadınlarda en iyi prognoza sahipken, 50 yaşından sonra yaş arttıkça sağkalımın da düştüğünü desteklemektedir. İnsidansın artması ve tanı yaşının düşmesi ile çalışmalarda alınan yaş sınırı değişmektedir (5,36,37,135). Ortalama kanser tanı yaşı ise 61'dir (13). Çalışmamızda 40 yaş ve altı gruba, 40 yaş üstü grubu karşılaştırdık. Olgularımızın ortalama yaşı invaziv karsinomlarda 53.6, in situ karsinomlarda 51.6'dır.

Bütün meme kanserli hastaların % 75'ine postmenopozal dönemde tanı konmaktadır. Olgularımızın da 60.8'i (45/74) postmenapozaldir.

Meme kanseri lateralizasyonu ile ilgili olarak sol meme baskınlığını vurgulayanlar ya da bi fark olmadığını belirtenler olmakla birlikte genel olarak lateralizasyonla ilgili anlamlı net sonuçlar yoktur (136-139). Olgularımızda ise invaziv karsinomların %59.5'i (44/74) sol, %40.5'i (30/74) sağ meme yerleşimli idi.

Meme kanserlerinin %15-30'u in situ karsinom, %70-85'i invaziv karsinomdur. İnvaziv karsinomların ise yaklaşık %79'u invaziv duktal karsinom (IDC), %10'u invaziv lobüler karsinom (ILC), %2-3'ü metaplastik karsinom, %2'si müsinöz karsinomdan oluşmaktadır (7,55). Bizim çalışmamızda toplam 77 olgudan, 3'ü (%3.9) in situ karsinom, 74'ü (%96.1) invaziv karsinomdu. Çalışmamızda in situ karsinomların oranı literatürde belirtilenlere oranla daha düşük bulunmuş ve bunun olgu sayısının

azlığından kaynaklandığı düşünülmüştür. İnvaziv karsinom olgularımızın 63/74'ü (%85.1) invaziv duktal karsinom, 4/74'ü (%5.4) invaziv lobüler karsinom, 3/74'ü (%4.1) müsinöz karsinom, 4/74'ü (%5.4) metaplastik karsinomdu. 2003'den beri invaziv duktal karsinom (NOS) olarak kullanılan terminoloji, 2012 WHO'da invaziv karsinom NST olarak değiştirilmiştir (55).

Ellis ve ark.'nın (140) 1800 olgu ile yaptığı geniş bir çalışmaya göre meme karsinomu olgularının %19'unun iyi diferansiye, %34'ünün orta derecede diferansiye ve %46'sının az diferansiye olduğu saptanmıştır. Bu olguların 8-20 yıllık takipleri sonucunda iyi diferansiye tümörlerin orta ve az diferansiye olanlara göre daha iyi prognozlu oldukları belirtilmiştir. Çalışmamızda tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı esas alınarak hesaplanan ve en sık kullanılan gradlama yöntemi olan Bloom-Richardson sisteminin Nottingham modifikasyonuna göre vakaların 5/74'ü (%6.8) grade 1, 40/74'ü (%54.1) grade 2, 29/74'ü (%39.1) grade 3 invaziv meme karsinomudur. Çalışmamızda iyi diferansiye tümörlerin oranının daha düşük bulunmuş olması olgu sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Primer tümörün çapı en önemli prognostik parametrelerden biridir ve lenf nodu metastazı insidansı ile arasında bir korelasyon vardır (41). Çalışmamızda 74 adet invaziv karsinom olgusunda en küçük tümör çapı 1 cm, en büyük tümör çapı 23 cm olup ortalama tümör çapı 4.5 olarak saptanmıştır. Tümör boyutları evre dikkate alınarak sınıflandırıldığında 11/74'ü (14.9) 2 cm ve altında, 43/74'ü (58.1) 2-5 cm arasında, 20/74'ü (27) 5 cm'in üzerindedir. Tümör boyutu ve lenf düğümü metastaz oranları karşılaştırıldığında çalışmamızda da tümör boyutu ve lenf düğümü metastaz sayısı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.030$).

ER ve PR özellikle meme kanserli hastaların hormonal tedavisini yönlendirmede önemli ve altın standart bir uygulama halini almıştır. İnvaziv meme karsinomlarının %70-80'i ER eksprese eder (7). Bizim çalışmamızda bu oran % 66.2'dir (49/74). ER ve PR'nin iyi diferansiye tümörlerde orta ve az diferansiye tümörlere göre daha yüksek oranlarda pozitiflik gösterdiği, iyi prognoz ve hastalarda daha uzun hastalısız sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Buna karşın ER ve PR negatif olan tümörler daha agresif hastalıkla birliktedir ve hormonal tedaviye yanıt iyi değildir. Çalışmamızda iyi diferansiye tümörlerde %100 oranında östrojen reseptörü pozitifliği izlenirken, orta ve az diferansiye tümörlerde sırasıyla %87.5 ve %31 olarak saptanmıştır. Bu oranlar istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p=0.000$). Progesteron reseptörü ile grad arasında ise anlamlılık gözlenmemişse de PR pozitif tümörlerin tamamı ER ile de pozitif izlenmiştir.

Ayrıca invaziv karsinomlarda lobüler ve duktal tip arasında hormon reseptör ekspresyonu açısından büyük bir fark yoktur. Fakat çoğu medüller, metaplastik ve apokrin karsinomlar negatifken; müsinöz, tübüler ve lobüler karsinomlar yüksek oranda reseptör pozitifdir (5). Çalışmamızda invaziv duktal karsinom vakalarının %66.7'si (42/63) ER pozitifken, lobüler karsinomların tamamı (%100= 4/4) ER pozitifdir. Müsinöz ve metaplastik karsinomların ER boyanma oranları da literatürü desteklemektedir. 3 müsinöz karsinom vakasının hepsi (%100) ER pozitifken, 4 metaplastik karsinom vakasının tamamı (%100) ER negatifdir. Tipler arası ER boyanması istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p= 0.010). PR ile boyanma oranları duktal ve lobüler arasında literatüre uyar nitelikte bir fark göstermezken (sırasıyla %31.7 ve %25), yine müsinöz karsinomların çoğunluğu (%66.7= 2/3) PR pozitif ve metaplastik karsinomların tamamı (%100) PR negatifdir.

C-erbB2, meme karsinomlarında prognoz ve tedaviyi belirlemede önemli yeri olan bir onkogendir. Trastuzumab tedavisine yanıtın bir belirleyicisi olmasının yanı sıra, yüksek doz adjuvan kemoterapiden faydalanacak hastaların belirlenmesinde de kullanılabilmesi öne sürülmüştür (5). C-erbB2 onkogeni ile yüksek histolojik grade (141) ve lenf nodu metastazı (92) arasında bir korelasyon vardır. Yine C-erbB2 proteininin overekspresyonu ile sağ kalım arasında da sıkı ilişki olduğunu bildiren çok sayıda yayın bulunmaktadır (92). Literatürdeki çalışmalarda c-erbB2 overekspresyonu, invaziv duktal karsinomlarda %20 ile %50 arasında ve invaziv lobüler karsinomlarda daha az oranda görülmektedir (91-93,142,143). Çalışmamızda bu oran toplamda %41.9 (31/74), invaziv duktal karsinomlarda %42.9 (27/63), invaziv lobüler karsinomlarda ise literatürün aksine %75 (3/4) olarak belirlendi. C-erbB2, ER ve PR ile ters orantılıdır (5). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamış olmakla birlikte ER ve PR pozitif vakaların çoğunluğu (%59.2 ve %65.2) c-erbB2 ile negatifdir. C-erbB2 tespitinde kullanılan yöntemler arasında in situ hibridizasyon (FISH, CISH, SISH), immunhistokimyasal yöntemler ve Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) vardır (90). İmmünohistokimyasal değerlendirme sonuçları 3+ veya 0 ise değerlendirme güvenilir kabul edilebilir, çünkü bu durumda sonuçlar FISH ile benzerdir. Fakat sonuç 1+ veya 2+ ise FISH değerlendirmesi önerilir ve altın standarttır (5,94). Laboratuvarımızda FISH çalışılmamakta, c-erbB2 1+ ve 2+ bulunan vakalar dış merkeze yönlendirilmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç bulamamamızın sebebi dış merkezlerde tespit edilen nihai sonuçlara ulaşamamış olmamız olabilir.

Hücre proliferasyonu, tümör agresivitesi ve hasta sörveyi açısından önemli bir belirteçtir ve hücre siklusunun kontrol noktalarında düzenleyici proteinler tarafından kontrol edilir. Meme kanserinde yine çok önemli bir belirteç olan mitotik aktivite hücre siklusunun tamamını yansıtmamaktadır. S fazı mitotik fazdan kat be kat daha uzundur ve tümör hücrelerinin tamamı mitotik fazdan geçip iki hücre oluşturamayabilmektedir, bu yüzden S fazına takılıp kalan tümörlerde mitoz sayısı azdır. Yine doku fiksasyonunda gecikme olması da mitoz sayısını azaltmaktadır. Mesela doku fiksasyonu ile ilgili yapılan bir çalışma (144), başlangıçta ve 3 saat sonra fiske edilen tümörlerde mitoz sayısını sırasıyla %13 ve %10 olarak bulmuştur. Ki-67 hücre siklus kontrolü ile sıkı bağlantılı bir proliferatif belirteçtir. Hücre siklusunun bütün aktif fazları boyunca (G1, S, G2, M) mevcut olan Ki-67, dinlenme fazındaki (G0) hücrelerde yoktur ve bu özellik Ki-67'yi hücre popülasyonunun büyüme fraksiyonunu tespit etmekte mükemmel bir belirleyici yapar (145). Ki-67 tayininin bir tümörün proliferatif hücre komponenti ile ilgili en anlamlı bilgileri verebileceği söylenebilir. Ki-67'nin normal meme dokusunda (146,147) veya fibroadenoma komşu normal epitelde de ekspresyon edildiğini gösteren birkaç çalışma (148) vardır, fakat ekspresyon çok düşük düzeydedir (<%3). Clarke ve ark.'nın (147) yaptığı çalışmanın ilgi çekici kısmı Ki-67'nin ER pozitif popülasyonda gösterilememiş olması, başka bir deyişle normal memede sadece ER negatif hücrelerin proliferatif olduğunu gösterilmesidir. Bu özellik meme kanserinde kaybolur ve her iki belirleyici de ekspresyon gösterir (149). Meme kanserinde Ki-67 ve ER ekspresyonu arasında zıt korelasyon bulan çok sayıda çalışmanın (150-153) yanında aksini iddia eden çok az çalışma (154,155) vardır. Bizim çalışmamızda da literatüre paralel olarak Ki-67 ve ER arasında istatistiksel olarak anlamlı zıt korelasyon mevcuttur ($p=0.005$). ER pozitif olgularımızda Ki-67 ile daha az boyanma izlenirken, ER negatif olgularımızda daha şiddetli boyanma olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca birçok çalışma Ki-67 ile c-erbB2 arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir; bu iki belirteç arasında pozitif korelasyon bulan çalışmalar (152,154) olduğu gibi, korelasyon gösteremeyen çalışmalar da (156) mevcuttur. Çalışmamızda ki-67 ile c-erbB2 arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bunun sebebi c-erbB2 değerlendirmesinde altın standart olan FISH yönteminin laboratuvarımızda çalışılmıyor olması olabilir. Ki-67'nin en sık ilişkili bulunduğu prognostik parametre tümör gradıdır ki; bu iki parametre arasındaki pozitif korelasyonu gösteren çok sayıda çalışmanın (150,151,153-155) yanında aksini ispatlayan bir çalışma literatürde bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da bu iki parametre arasında istatistiksel olarak kesin bir anlamlılık vardır ($p=0.000$). İyi

diferansiye vakalarımızın çoğu Ki-67 ile zayıf veya negatif boyanma gösterirken, orta derecede diferansiye tümörlerin çoğu orta şiddette, az diferansiye tümörlerin çoğu şiddetli derecede boyanma göstermiştir. Tümör çapı ve lenf nodu metastazı ile proliferasyon indeksi arasında pozitif korelasyonun gösterildiği çalışmalar (151,153) gibi, korelasyon bulunamayan çalışmalar (150,152,156) da mevcuttur. Çalışmamızda çap ve lenf nodu metastazı ile ki-67 arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Bunun sebebi hastaların cerrahi öncesi aldıkları tedaviler olabilir. P53 onkogeni meme kanserinde sıklıkla mutasyona uğrar veya overekspres edilir. Bu durumun daha çok yüksek proliferasyon kapasitesi olan tümörlerde ortaya çıktığını savunan ve p53 ile ki-67 arasında anlamlı korelasyon bulan çalışmalar mevcuttur (150-153,155). Çalışmamızda da P53 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanan vakaların çoğunda ki-67 ile de şiddetli derecede boyanma izlenmiş olup bu durum istatistiksel olarak da anlamlı ($p=0.004$) bulunmuştur. Çalışmamızda literatürdeki pek çok çalışmanın (157,158) aksine ki-67 ile yaş ve menapoz durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bunun sebebi genç yaş olgu sayımızın azlığı olabilir. Yine ki-67'nin triple negatif tümörlerde daha şiddetli boyandığını gösteren çalışmalar (159) vardır. Bizim çalışmamızda da triple negatif olgularımızın %71.4'ü ki-67 ile şiddetli derecede boyanmıştır. Tümör tipleri ile ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişkiye bakacak olursak literatürde müsinöz karsinomda ki-67 boyanma oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını gösteren çalışmalar (160) mevcut olmakla birlikte bizim vakalarımızda istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır, fakat müsinöz ve metaplastik karsinom vakalarımızın çoğunun Ki-67 ile yüksek boyanma eğilimi gösterdiği ve şiddetli boyanma yüzdelerinin duktal ve lobüler karsinomdan daha yüksek olduğu görülmektedir. Müsinöz karsinomda literatürün aksi bu sonucun vaka sayımızın azlığından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Proliferasyon indeksinin malignitenin derecesini belirtmek yanında tedaviye cevabı takip ve prognostik özellikleri saptamada da kullanılabildiği (152,161) düşünülürse Ki-67 proliferasyon indeksinin meme kanserinde önemi daha iyi anlaşılacaktır.

Meme kanserinde prognostik değeri henüz netleşmemiş bir başka belirleyici de p53 proteindir. Normal dokularda anormal hücre proliferasyonu ve büyümesini bastıran, tumor supresörü olarak davranan p53 tümör süpresör geninin her iki allelindeki kayıp (heterozigotluk kaybı) veya nokta mutasyonları ile fonksiyonunun inaktive olması tümör gelişiminde önemli rol oynar (83,100,101). Yani tümörler mutant

p53 geni içerirler. Normal p53 proteini İHK ile saptanamazken, mutant p53'ün %90'ı saptanabilir. İnsan tümörlerinin yaklaşık %52'sinde anormal p53 geni bulunur (100). Diğer solid tümörlere göre meme kanserinde p53 mutasyonları daha az sıklıkta görülmekle birlikte (102) genel olarak bu oran %27-62 arasında değişmektedir (162). Bizim çalışmamızda tüm invaziv karsinom vakalarının(74) %32.4'ünde (24) p53 pozitifliği izlenmiştir. P53'ün memede normal dokularda ve benign lezyonlarda görülmediğini savunan çalışmalar (163) yanı sıra fibroadenom gibi benign lezyonlarda varlığını gösteren (164) ve benign lezyonların maligniteye progresyonunda rol oynadığına dikkat çeken çalışmalar da (165) vardır. Done ve ark. (166), p53 ekspresyonunun memede invaziv safhadan önce ortaya çıktığını, DCIS'nun derecelendirilmesinde kullanılabileceği ve tümör henüz non-invaziv safhadayken p53 ekspresyonunun invazyonun önlenmesi ve tedavisi için bir belirteç olabileceğini vurgulamıştır. Liu ve ark. (86), DCIS alanları da içeren IDC vakalarında, hem in situ hem invaziv alanlarda p53 immünreaktivitesinin arttığını fakat ikisi arasında önemli bir boyanma farkı olmadığını göstermiştir. Bizim çalışmamız da bu bulguyu destekler nitelikte sonuç vermiştir. İnvaziv alana eşlik eden in situ karsinom alanları izlenen 30 vakada p53 ile invaziv alanda negatif boyanma gözlenen tüm vakalarda (21 olgu) komşu in situ alanda da boyanma izlenmemiştir; p53 ile %10'un altında boyanma izlenen 1 vakanın komşu in situ alanında da %10'un altında boyanma izlenmiş; invaziv alanında %10-50 arasında boyanma izlenen vakaların (3 olgu) tamamında in situ alanda da aynı oranda boyanma görülmüş, invaziv alanında %50'nin üzerinde boyanma izlenen vakaların (5 olgu) ise %60'ında aynı oranda, %40'ında %10-50 arasında pozitiflik izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon (p=0.000) mevcut olup tümörün invaziv ve in situ alanında benzer oranlarda p53 pozitifitesi görülmektedir. Marchetti ve ark. (167), tümör tipleri ile ilgili yaptığı çalışmasında medüller meme karsinomunda p53 mutasyon oranını en sık (%39) bulurken, duktal karsinomda (%26) lobülerden (%12) daha yüksek, müsinöz ve papiller tiplerde ise negatif bulmuştur. Yine IDC vakalarında p53 pozitifliğinin ILC'dan daha fazla olduğunu gösterilmiştir (168). Bizim çalışmamızda en yüksek pozitiflik metaplastik karsinomlarda (%50), ardından duktal karsinomlarda (%33.3) bulunmuştur. Lobüler karsinom vakalarımızın tamamı p53 negatifken, müsinöz karsinom vakalarımızın çoğunluğu (%66.7) negatiftir.

Pleşan ve ark.'nın (168) yaptığı güncel bir çalışmada; p53 overekspresyonunun 50 yaş altındaki vakalarda, 50 yaş üstü vakalardan daha yüksek; 2 cm üstü tümörlerde ise 2 cm altı tümörlerden daha yüksek olduğu vurgulanmış, aynı zamanda p53'ü tümör gradı ve

Ki-67 proliferasyon indeksi ile korele bulunmuştur. Çalışmamızda p53'ün yaş ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte p53 ile %50'nin üzerinde boyanan vakaların %82.4'ü (14/17) ve %10-50 arasında boyanan vakaların tamamı (7/7) 40 yaş üstü olgulardır. Ayrıca 2 cm'den büyük tümörlerde boyanma oranı (%41.5), 2 cm'den küçük tümörlerden (%18.2) daha yüksektir ve invaziv karsinom olgularında p53 ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.027$) korelasyon mevcuttur. 74 adet invaziv karsinom vakamızda p53 overekspresyonunun tümör gradı ve Ki-67 boyanma yüzdesi ile korelasyonu anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.002$ ve $P=0.005$). İyi diferansiye tümörlerin (5 vaka) tamamı p53 ile negatif boyanırken, az diferansiye vakaların (29 vaka) %62.1'i p53 ile pozitif boyanmıştır. P53 ile %50'nin üzerinde boyanan 17 vakanın 15'i (%88.2) Ki-67 ile şiddetli derecede boyanırken, p53 ile %10-50 arasında boyanan 7 vakanın 4'ü (%57.1) Ki-67 ile de orta derecede boyanma göstermiştir. Aynı çalışmada (168) p53'ün heterojen fenotipin (hormon reseptörlerinden birinin negatif olduğu) tamamında, ER-/PR- tümörlerin %59.37'sinde; ER+/PR+ tümörlerin ise sadece %21'inde pozitiflik gösterdiğine dikkat çekilmiştir. Bizim çalışmamızda ER+/PR+ tümörlerde daha az p53 pozitivitesi görülmesi dışında böyle bir sonuca ulaşılmamıştır. Fakat çalışmamızda triple negatif (ER/PR/CerbB2 negatif) 14 vakanın 7'si %50'nin üzerinde olmak üzere toplam 8'i (%57.1) p53 ile pozitif boyanmıştır. Triple negatif tümörlerde p53'ün daha yüksek eksprese olduğu literatürdeki bazı çalışmaları da (162,169,170) destekler niteliktedir. Çalışmamızda aynı zamanda p53 ekspresyonu ile ER arasında anlamlı zıt korelasyon ($p=0.011$) bulunmuştur. ER negatif 25 vakanın 14'ü (%56) p53 pozitifken, ER pozitif 49 vakanın 39'u (%79.6) p53 negatiftir. Bunu destekleyen çalışmalar (171) yanı sıra, korelasyon bulamayan çalışmalar (86) ve PR negativitesi ile p53 pozitivitesi arasında daha kuvvetli bir ilişki bulan çalışmalar (172-174) vardır. Bizim çalışmamızda PR ile p53 arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p=0.530$).

Sonuç olarak invaziv karsinom safhasından önce saptanabilen p53 overekspresyonu in situ karsinomdan invaziv karsinoma geçiş için bir belirteç olarak kullanılabilir. Çalışmamızda çıkan sonuçlar daha geniş çalışmalarla desteklendiği takdirde, aynı tümörün invaziv alanı ile in situ alanı arasında benzer boyanma oranlarının görülmesi, in situ evredeyken tümörün davranışını tahmin etme ve tedaviyi yönlendirmede yardımcı olabilir. P53'ün 2 cm'den büyük, az diferansiye, yüksek proliferatif indekse sahip ve ER negatif tümörlerde daha çok eksprese ediliyor olması iyi bir prognostik belirteç olabileceğini göstermektedir. Yine Triple negatif tümörlerde yüksek pozitif

oranların görülmesi, bu tümör grubunda prognostik bir parametre olabileceğini göstermektedir.

Ki-67, birçok tümörde proliferasyon göstergesi olarak kullanılmakla birlikte meme kanserindeki yeri de çalışmamızda da görüldüğü gibi çok önemlidir. P53 meme kanserinde uzun zamandır araştırılmakla birlikte birbiriyle uyuşmayan sonuçlar nedeniyle rutinde kullanılan bir belirteç değildir. Fakat araştırmalar sürdükçe, daha anlamlı ve tutarlı sonuçlar elde edildikçe tek başına önemli bir prognostik parametre olma potansiyeli vardır. Bütün bu belirteçler yanı sıra, meme kanser gelişiminde çok çeşitli gen amplifikasyonları, ekspresyonu, hormonlar ve daha bir çok yolak rol oynadığından, yeni teşhis ve tedavi parametrelerini belirlemede, tedaviye rezistansın daha iyi anlaşılmasında ve hastalığın prognozunu tahmin edip kliniği yönlendirmede daha kapsamlı araştırmalar ve pratikte güvenle kullanılabilir yeni belirleyiciler gerekmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar büyüme faktörlerinin ve anjiogenezin birçok diğer kanser gibi meme kanser gelişiminde ve progresyonunda esansiyel rol oynadığını desteklemektedir. Bu aileden araştırmaların en yoğunlaştığı grup VEGF ailesidir.

VEGF sistemi, platelet-derived growth faktör gen ailesinin bir bölümüdür ve fizyolojik ve patolojik anjiogenez, lenfanjiogenez ve vaskülogenezde değişik etkileri olan 5 büyüme faktörü ve 3 tirozin kinaz reseptörü içerir (105,106). Ailenin üyelerinin hücre sağkalımı, mitogenezis, migrasyon, diferansiasyon, vasküler permeabilite ve mobilizasyon üzerinde kritik rol oynadığı ve kanser gelişiminde önemli etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (105,107,110,111). Boocock ve ark. (114) VEGF ve reseptörlerinin over kanserinde, Fontanini ve ark. (115) akciğer kanserinde, Brown ve ark. (116) ve Ferrara ve ark. (117,118) böbrek ve mesane kanserinde, Dirix ve ark. (120) kolon kanserinde arttığını, Salven ve ark. (121) Non-Hodgkin lenfomada kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yapmıştır.

VEGF-A (VEGF), araştırmacıların dikkatini en çok çeken ve en etkili anjiogenik faktörlerden olan grup üyesidir. Vasküler permeabilite, hücre motilite ve sağkalımı düzenler ve etkili bir endotelial mitojendir (107,110). Esas olarak tüm memelilerde vasküler gelişimden ve vasküler endotelial hücre geçirgenliğinin düzenlenmesinden sorumludur. Meme kanserinde kötü prognozla ilişkili olduğunu destekleyen çalışmaların yapıldığı (112) VEGFR-1'in en çok VEGF-A'ya afinite göstermesi bu büyüme faktörünün önemini daha da arttırmaktadır. Memede tümör progresyonunda meydana gelen anjiogenezis evresi olarak bilinen "anjiogenik değişim (switch)",

hiperplazinin başlamasıyla meydana gelir ve anjiogenezis in situ karsinomdan invaziv karsinoma doğru artış gösterir (109,125). Shivakumar ve ark.'nın (122) yaptığı VEGF'nin serum düzeyleriyle ilgili bir çalışmada meme lezyonlu hastalarda serum düzeyinin arttığı, malign lezyonlularda benign lezyonlulara göre daha fazla olduğu, malignite arttıkça serum düzeyinin de yükseldiği gösterilmiştir. Anjiogenik proteinler stromada bulunabilir ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücreler tarafından üretilir. İn vitro çalışmalar, VEGF'nin memenin stromal fibroblastları tarafından üretildiğini ve ekspresyonunun hipoksik duruma maruz kalan hücreler tarafından arttırıldığını göstermiştir (123). Bizim çalışmamızda da meme dokularındaki vasküler alanlar yanı sıra stromal fibroblastlar ve iltihap hücreleri VEGF ile tüm vakalarda boyanma göstermiş ve internal pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Lee ve ark. (128) anjiogenezis göstergelerinden mikrodamar dansitesini (MVD) ve VEGF protein ve mRNA ekspresyonunu histolojik tümör tipleri arasında karşılaştıran çalışmasında; MVD tipler arasında farklılık göstermezken, VEGF protein ve mRNA ekspresyonunun invaziv duktal karsinomda invaziv lobüler karsinomdan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda invaziv duktal karsinom ve lobüler karsinomun VEGF ile İHK'sal olarak boyanma paternleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken, müsinöz karsinom vakalarının tamamının VEGF ile şiddetli derecede, metaplastik karsinom vakalarının %75'inin şiddetli derecede boyanmış olması dikkat çekicidir. Meme kanserinde metastaz ve sağkalım oranlarını tahmin etmede bağımsız bir prediktif kötü prognostik faktör olarak kabul edilen ve İHK'sal yöntemle de ölçülen mikrodamar dansitesi (129-131) insan meme karsinomunda immünooassay ile ölçülen VEGF konsantrasyonu ile korele bulunmuşsa da (126), VEGF'nin İHK'sal analizi ile ilgili tartışmalı sonuçlar vardır (112,133,175-178) ve araştırmalar sürmektedir. VEGF'ü kötü prognostik faktör olarak kabul eden ve tümör hücre invazivitesi ve metastaz potansiyeli ile korele bulan çalışmalar (176,179) yanı sıra boyanma ve prognoz arasında korelasyon bulamayan (112,180) veya zıt korelasyonlar bulan çalışmalar da (133,181) vardır. Ghosh ve ark.'nın (176) 642 primer meme karsinomlu vakada VEGF ve reseptörleriyle ilgili yaptığı moleküler ve İHK'sal veriler içeren çalışmada, İHK'nin antikor spesivitesi ve sensitivitesindeki tutarsızlıklara ve çevresel etkenlere daha duyarlı olmasından dolayı daha az tutarlı sonuçlar vermekle beraber VEGF'nin kötü sağkalım ve tedavi direnci ile korele olduğu gösterilmiş. Al-Harris ve ark.'nın (179) 52 meme kanseri, 21 benign meme lezyonu ve 14 normal meme dokusu ile yaptığı toplam 87 vakalık çalışmada, VEGF'nin malign lezyonların %61.5'ini boyarken, benign lezyonların %19'unu

boyadığı, normal meme dokularında ise ekspresyonun olmadığına ($p<0.005$) dikkat çekilmiştir. Aynı çalışmada tümör tipleri ve yaş ile VEGF boyanması arasında anlamlı korelasyon saptanmazken; ki-67, grade, stage, lenf nod metastazı ve kanser rekürrensi arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da tümör çevresi normal meme dokusunun hiçbirinde VEGF ile boyanma gözlenmemiştir. Çalışmamızda literatürü kısmen destekleyen fakat daha da dikkat çekici olan VEGF ile tümör gradı arasındaki korelasyondur. İnvaziv duktal karsinom vakalarımızda VEGF ile şiddetli boyanma oranı G1 tümörlerden G2 tümörlere doğru artış gösterirken, tümör diferansiasyonu daha da kötüleştiği zaman ve tümördeki solid komponent arttığı zaman boyanma azalmaktadır. Zayıf boyanma en çok G3 tümörlerde izlenirken, orta derecede boyanma en çok G2 tümörlerde izlenmektedir. Yani tümör gradı arttıkça VEGF boyanma oranı önce artmakta, sonra azalmaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı ($p=0.011$) görülen bu bulgulara göre, tümör diferansiasyonu iyice azalıp, solid komponent oranı arttıkça, anjionegez ve tümör progresyonunda başka faktörler devreye giriyor olabileceği düşünülmüştür. Ghasemi ve ark.'nın (133) 200 invaziv duktal karsinom vakasında VEGF ile tümör gradını karşılaştırdıkları bir başka çalışmada ise grade 1'de VEGF ile boyanma oranları (%78.5) grade 2 (%77.4) ve grade 3'ten (%56.2) daha fazla bulunmuş ve grade ile VEGF boyanması arasında anlamlı ($p<0.05$) zıt korelasyon vurgulanmıştır. Bu durumun tümör büyümesi ve anjiogenezisi boyunca bu belirleyicinin tüketimine bağlı olabileceğine dikkat çekilmiştir. Az diferansiye ve solid komponenti fazla tümörlerde vakalarımızın boyanma paterni bu ihtimali desteklemektedir. Çalışmamızda ki-67 proliferasyon indeksi ile VEGF arasında korelasyon saptanmamıştır. Li ve ark.'nın (182) yaptığı 151 vakalık bir çalışmada ise Ki-67 ile VEGF, P53 ve CerbB2 immünohistokimyasal olarak karşılaştırılmış, Ki-67 ile p53 ve CerbB2 arasında anlamlı korelasyon bulunurken; Ki-67 ile VEGF arasında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Maschio ve ark.'nın (181) çalışmasında ise bunların aksine yüksek VEGF ile düşük Ki-67 boyanması anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışma (181), yüksek VEGF boyanmasını lenf nod negativitesi ve küçük tümör çapı ile de korele bulmuştur. Çalışmamızda diğer birkaç çalışmaya da benzer şekilde yaş (156,179,183) ile VEGF arasında ve tümör çapı (177) ile VEGF arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Al-Haris ve ark. (179) lenf nod pozitivitesiyle, Maschio ve ark. (181) lenf nod negativitesi ile VEGF pozitivitesini anlamlı bulmuşken; biz çalışmamızda VEGF ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı korelasyon bulmadık. Çalışmaların bu konudaki tutarsızlığının sebebi hastaların

rezeksiyon öncesi aldığı tedavilere tam olarak ulaşamaması olabilir. Çalışmamızda aynı zamanda VEGF ile ER, c-erbB2, p53 ile de anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Benzer şekilde sonuçlar bulan, 215 vakadan oluşan bir çalışmada (177), c-erbB2 pozitif vakalarda VEGF overekspresyonu c-erbB2 negatiflere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte c-erbB2 negatif vakalarda, VEGF pozitivitesi daha yüksektir. Yine bizim çalışmamızın aksine p53 ile VEGF arasında anlamlı korelasyon bulan çalışmalar da (184) vardır. Çalışmamızda toplam 14 adet Triple negatif invaziv karsinomun 9'unda şiddetli, 2'sinde orta derecede, 2'sinde zayıf pozitif olmak üzere 13'ünde (%92.8) VEGF pozitif izlenmiş, sadece 1 vakada boyanma görülmemiştir. Birçok çalışma da (182,184) bu verileri desteklemektedir.

Çalışmamızda VEGF'ün lenfovasküler invazyonla korelasyonu anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$). Dhakal ve ark.'nın (112) 468 meme kanseri ile yaptıkları güncel geniş bir çalışmada ise VEGF ekspresyonu, lenfovasküler invazyon dahil hiçbir prognostik parametre (histolojik tip, grade, ER, PR, CerbB2, lenf nodu tutulumu, p53, evre, vasküler invazyon) ile anlamlı bulunmamıştır. VEGF ile meme kanserinin lateralizasyonu ile ilgili olarak sol memede daha sık ve sağkalımın daha düşük olduğunu destekleyen ve desteklemeyen çalışmalar (136-139) varken çalışmamızda meme kanser vakalarımız sol meme baskınlığında çıkmış ve VEGF boyanma paterni sol memede istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0.020$) daha yüksek bulunmuştur.

Wang ve ark.'nın (180) 117 adet invaziv duktal karsinomun bulunduğu bir çalışmada; VEGF ile lenf nodu tutulumu, evre, c-erbB2, yaş ve çap arasında korelasyon bulunmazken; tümör gradı ve malignensiye progresyon arasında önemli oranda korelasyon bulunmuştur. Aynı çalışmada VEGF, PR pozitif vakalarda, PR negatif vakalara göre anlamlı derecede ($p=0.030$) yüksek boyanmıştır. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlılık bulunmasa da VEGF pozitivitesi PR pozitif tümörlerde daha yüksektir. Wang ve ark.'nın (180) çalışmasının en ilgi çekici yanı ise 117 adet invaziv duktal karsinom yanısıra 14 adet DCIS ve 15 adet IDH vakasının VEGF ile boyanma paternleridir. VEGF IDH'de en az (%6.7), DCIS'da daha fazla (%71.4) ve IDC'da en fazla oranda (%82.9) pozitiflik göstermektedir. Aynı amaçla yapılan başka bir çalışma (125) 32 adet klasik duktal hiperplazi, 19 adet atipik duktal hiperplazi ve 29 adet DCIS vakasında VEGF boyanmış ve anjiogenezisin daha hiperplazi safhasında başladığını, normal duktalarda minimal ve hiç boyanma gözlenmezken, progresyon arttıkça pozitivitenin de arttığını göstermiştir. Bizim

çalışmamızda da invaziv alana eşlik eden insitu komponenti bulunan 30 vaka, hiperplazi alanı bulunan 13 vaka ve normal meme dokusu bulunan 57 vakada VEGF boyanma paternleri karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tümöre komşu normal meme dokularının tamamı VEGF ile negatif boyanmıştır. VEGF ile şiddetli boyanma normal meme ve hiperplazi alanlarında hiç görülmezken, invaziv tümörlerde (39/74=%52.7) DCIS'lardan (8/30=%26.6) belirgin olarak daha fazladır. Orta ve şiddetli boyanma oranları tümör progrese oldukça artmaktadır. Yani VEGF boyanma paterni tümörün malignensiye progresyonu ile kesin olarak korele ($p=0.000$) bulunmuştur. Yine VEGF'ün tümörün invaziv alanı ile insitu alanı arasındaki boyanma paterni kesin olarak korele ($p=0.000$) bulunmuştur. İnvaziv alanı negatif boyanan vakaların hepsinde in situ alanda da negatif boyanma, invaziv alanda orta derecede boyanan tümörlerin in situ alanlarında da zayıf veya orta derecede boyanma, invaziv alanı şiddetli boyanan tümörlerin insitu alanlarında da orta veya şiddetli boyanma izlenmiştir. Bu da tümörün in situ ve invaziv alanlarının agresivite potansiyellerinin korele olduğu fikrini desteklemektedir. Genel olarak meme kanserinde VEGF pozitivitesi %60.5-72.5 arasında değişmektedir (133,179). Bizim çalışmamızda ise 74 vakanın 39'u (%52.7) şiddetli, 15'i (%20.3) orta derecede, 8'i (%10.8) zayıf olmak üzere toplamda boyanma oranı %83.8'dir.

Sonuç olarak çalışmamızda VEGF; lateralizasyon, tümör gradı, lenfovasküler invazyon, tümörün progresyonu, triple negatiflerde, invaziv alana komşu in situ alanlarda, müsinöz ve metaplastik karsinomlarda boyanma paterni ile ilgili anlamlı sonuçlar vermiştir. Literatür bilgileri bazı faktörlerde tutarsızlık gösterse de VEGF'ün tümör progresyonundaki rolü ve birçok prognostik faktörle ilişkisi aşıkardır. Literatürdeki özellikle immünohistokimya temelli çalışmalarda tutarsızlık görülmesi, immün boyamanın diğer metodlara göre dış etkenlere (dokunun fiksasyon süresi, kesitin kalınlığı, labaratuardaki günlük değişiklik ve aksamalar) daha duyarlı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bizim verilerimize göre başlarda tümör gradı ile korele giden boyanma şiddeti, diferansiasyon daha da azaldığında düşmektedir. Bu safhada devreye başka anjiogenik faktörler giriyor olsa bile hiperplazi safhasından itibaren artmaya başladığı gösterilen VEGF ve reseptörlerini seçici olarak hedef alan etkili anjiogenez inhibitörlerinin bulunması kanser oluşumu, progresyonu ve invazyonunu durdurabileceği gibi, meme kanseri de dahil birçok kanser tipinin tedavisine ışık tutabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda 63 adet invaziv duktal karsinom, 4 adet invaziv lobüler karsinom, 3 adet müsinöz karsinom, 4 adet metaplastik karsinom ve 3 adet in situ duktal karsinom olmak üzere toplam 77 meme kanseri olgusu değerlendirildi. Olgularda VEGF ve p53 immün belirleyicileri, rutinde kullanılan diğer 4 immün belirleyici (östrojen ve progesteron reseptörleri, c-erbB2, ki-67) ve prognostik parametrelerle karşılaştırıldı.

1. İnvaziv karsinom olgularının yaşları 25 ile 77 arasında dağılım göstermekte olup ortalama yaşı 53.6, in situ karsinom olgularının yaşları 41 ile 65 arasında dağılım göstermekte olup ortalama yaşı 51.6 idi. 74 adet invaziv karsinom olgusunda ortalama tümör çapı 4.5 cm olarak saptandı.

2. Tümör lateralizasyonlarına göre dağılım; invaziv olgularda 30 sağ meme, 44 sol meme yerleşimli olarak, in situ karsinom olgularında ise 1 sağ meme, 2 sol meme yerleşimli olarak izlendi.

3. İnvaziv duktal karsinomlarda VEGF ekspresyonu ile tümör lateralizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($p=0.020$) saptandı.

4. İnvaziv duktal karsinomlarda VEGF ekspresyonu ile tümör gradı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($p=0.011$) saptandı. Tümörde iyi diferansiyeden orta derece diferansiyeye geçişte VEGF boyanması artarken, tümör gradı daha da arttığı zaman boyanma azalmaktadır.

5. İnvaziv duktal karsinomlarda VEGF ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($p=0.005$) saptandı.

6. Tüm tümör tiplerinde VEGF'ün tümördeki invaziv- in situ komponentleri boyanma skorları arasında anlamlı korelasyon ($p=0.000$) saptandı. İn situ komponent eşlik eden tümörlerde invaziv ve in situ komponentlerin boyanma skorları koreledir.

7. İstatistiksel olarak normal meme- hiperplazi- in situ karsinom- invaziv karsinom alanları arasındaki geçiş ile VEGF ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulundu ($p=0.000$). İnvaziv alana komşu normal meme dokularının hepsinde VEGF negatifti. Şiddetli ve orta derecede boyanma paterni normal meme→ hiperplazi→ insitu karsinom→ invaziv karsinom geçişinde artış göstermektedir.

8. VEGF ile 14 adet Triple negatif (ER negatif, PR negatif, CerbB2 negatif) olgunun 1'inde negatif boyanma, 2'sinde zayıf derecede, 2'sinde orta derecede, 9'unda şiddetli derecede boyanma izlendi.

9. Toplam 74 invaziv karsinom olgusunda p53 ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p=0.027$) mevcuttu.

10. İnvaziv duktal karsinom olgularında p53 ekspresyonu ile tümör gradı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($p=0.012$) bulundu.

11. İnvaziv duktal karsinom olgularında p53 ekspresyonu ile ER pozitivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı zıt korelasyon ($p=0.025$) bulundu.

12. İnvaziv duktal karsinom olgularında p53 ekspresyonu ile ki-67 pozitivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($p=0.004$) bulundu.

13. İnvaziv alana eşlik eden in situ komponenti bulunan tümörlerde p53'ün tümörün invaziv alanı ile in situ alanı arasında boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($p=0.000$) bulundu.

14. Aynı tümörün invaziv alanı ile in situ alanı arasında p53 ile boyanma oranları arasında korelasyon görülmesi, in situ evredeyken tümörün davranışını tahmin etme ve tedaviyi yönlendirmede yardımcı olabilir. Meme kanserinde p53 ekspresyonu, daha geniş çalışmalarla desteklendiği takdirde önemli bir prognostik parametre olabilir.

15. Hiperplazi safhasından itibaren artmaya başladığı gösterilen VEGF'ün tümör progresyonundaki rolü ve birçok prognostik faktörle ilişkisi çalışmamızda da gösterilmiştir. VEGF'ü seçici olarak hedef alan etkili anjiogenez inhibitörlerinin bulunması kanser oluşumu, progresyonu ve invazyonunu durdurabileceği gibi, meme kanseri de dahil birçok kanser tipinin tedavisinde etkili olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Moore-Persaud. İnsan Embriyolojisi (Klinik Yönleri İle) (Çev: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H), s 520-21, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002.
2. Tavassoli FA. Pathology of The Breast. pp.1-24, 401-68. Appleton and Lange, Hong Kong, Second Ed. 1999.
3. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Ed: Sternberg SE. pp.285-345, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2009.
4. Standring S. Gray's Anatomy. pp.929-37. Churchill Livingstone, Fortieth ed. 2008.
5. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. pp.1660-733. Mosby, New York, 10th Ed. 2011.
6. Collins LC, Schnitt SJ. Breast. In: Mills SE. Histology for Pathologists. pp.74-116. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia. USA, 4th Ed, 2012.
7. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Hastalığın Patolojik Temeli (Çev: Sav A, Özdamar ŞO), s.1119-52, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2009.
8. Lakhani SR, O'Hare MJ. The mammary myoepithelial cell-Cinderella or ugly sister? Breast Cancer Res 2001; 3(1):1-4.
9. Böcker W, Moll R, Poremba C, Holland R, Van Diest PJ, Dervan P, et al. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. Lab Invest 2002; 82(6):737-46.
10. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Breast Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. (<http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>) Erişim: 2013.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanseri İstatistikleri, Ocak 2014. (http://www.kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf) Erişim: 2014.
12. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2011.
13. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. CA Cancer J Clin. 2011; 61(6):409-18.

14. Yaghjian L, Colditz GA, Rosner B, Tamimi RM. Mammographic breast density and breast cancer risk by menopausal status, postmenopausal hormone use and a family history of breast cancer. *Cancer Causes Control* 2012; 23(5):785-90.
15. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8(10):855-61.
16. Ford D, Easton DF. The genetics of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995; 72:805-19.
17. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene*. 2006; 25(43):5832.
18. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 2002; 20(9):2310.
19. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346(21):1609.
20. Wang DY, Rubens RD, Allens DS, Millis RR, Bulbrook RD, Chaudary MA, et al. Influence of reproductive history of age at diagnosis of breast cancer and prognosis. *Int J Cancer* 1985; 36:427-32.
21. Tavasolli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon , IARC Press, 2003; 9-113.
22. Klassen AC, Smith KC. The enduring and evolving relationship between social class and breast cancer burden: a review of the literature. *Cancer Epidemiol* 2011; 35:217–34.
23. Boyd NF, Melnichouk O, Martin LJ, Hislop G, Chiarelli AM, Yaffe MJ, et al. Mammographic density, response to hormones, and breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2011; 29(22):2985–92.
24. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, et al. Carcinogenicity of combined oestrogen progestogen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6(8):552–3.
25. Dimitrakakis C, Bondy C. Androgens and the breast. *Breast Cancer Res* 2009; 11:212.
26. Travis RC, Key TJ. Review oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2003; 5:239–47.

27. Rosenblatt KA, Gao DL, Ray RM, Nelson ZC, Wernli KJ, Li W, et al. Oral contraceptives and the risk of all cancers combined and site-specific cancers in Shanghai. *Cancer Causes Control* 2009; 20(1):27-34.
28. Song JK, Bae JM. Citrus Fruit Intake and Breast Cancer Risk: A Quantitative Systematic Review. *J Breast Cancer* 2013; 16(1): 72-6.
29. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS Jr. The correlation of histologic changes in human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981; 104(1):23-34.
30. Li Q, Holford TR, Zhang Y, Boyle P, Mayne ST, Dai M, et al. Dietary fiber and risk of breast cancer by menopausal and estrogen receptor status. *Eur J Nutr* 2013; 52:217–23.
31. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active Smoking and Breast Cancer Risk: Original Cohort Data and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:515–25.
32. Gao CM, Ding JH, Li SP, Liu YT, Qian Y, Chang J, et al. Active and Passive Smoking, and Alcohol Drinking and Breast Cancer Risk in Chinese Women. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2013; 14 (2):993-6.
33. Steindorf K, Ritte R, Eomois PP, Lukanova A, Tjønneland A, Johnsen NF et al. Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2013; 132:1667–78.
34. Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P, et al. Night work and breast cancer: A population-based case–control study in France. *Int. J. Cancer* 2013; 132:924–31.
35. Schirber S, Thomas WO, Finley JM. Breast cancer after mammary augmentation. *South Med J* 1993; 86:263–8.
36. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. *Ann Surg* 1984; 199:133-42.
37. Bertheau P, Steinberg SM, Cowan K, Merino MJ. Breast cancer in young women: clinicopathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1999; 16:248-56.
38. Goffin JR, Chappuis PO, Begin LE, Wong N, Brunet JS, Hamel N, et al. Impact of germline BRCA1 mutations and overexpression of p53 on following breast carcinoma: 10-year follow-up data. *Cancer* 2003; 97:527-36.

39. Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Górski B, Domagała P, Cybulski C, et al. Ten-Year Survival in Patients With BRCA1-Negative and BRCA1-Positive Breast Cancer. *Am Soc of Clin Onc* 2013; 31(26):3191-6.
40. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. pp. 358-95, 12, 324-326, 276-277. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, London. Third Ed. 2009.
41. Donegan WL. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:28-51.
42. Frierson HF Jr, Wolber RA, Berean KW, Franquemont DW, Gaffey MJ, Boyd JC, et al. Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the Bloom and Richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1995; 103:195-8.
43. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2011: 1392-446.
44. Arpino G, Weiss H, Lee AV, Schiff R, De Placido S, Osborne CK, et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1254-61.
45. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds.) *AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition*. New York: Springer; 2010.
46. Seidman, H, Gelb SK, Silverberg E, La Verda N, Lubera JA. Survival experience in the breast cancer detection demonstration project. *CA Cancer J Clin* 1987; 37:258-90.
47. Andea AA, Bouwman D, Wallis T, Visscher DW. Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100:20-7.
48. 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. *J Clin Oncol* 1994; 12:888-94.
49. Kannurn S, Thongsuksai P, Chewatanakornkul S. Chalkley Microvessel but not Lymphatic Vessel Density Correlates with Axillary Lymph Node Metastasis in Primary Breast Cancers. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2013; 14(1):583-7.
50. Masters JRW, Millis RR, King RJB, Rubens RD. Elastosis and response to endocrine therapy in human breast cancer. *Br J Cancer* 1979; 39:536-9.

51. Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Haas P, Kallioniemi O, Kononen J, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol* 2002; 161:1991-6.
52. Makretsov NA, Hayes M, Carter BA, Dabiri S, Gilks CB, Huntsman DG. Stromal CD10 expression in invasive breast carcinoma correlates with poor prognosis, estrogen receptor negativity, and high grade. *Mod Pathol* 2007; 20:84-9.
53. Barbareschi M. Prognostic value of the immunohistochemical expression of p53 in breast carcinomas: a review of the literature involving over 9,000 patients. *Appl Immunohistochem* 1996; 4:106-16.
54. Turbin DA, Cheang MC, Bajdik CD, Gelmon KA, Yorlida E, De Luca A, et al. MDM2 protein expression in a negative prognostic marker in breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19:69-74.
55. International Agency for Research on Cancer (IARC). WHO Classification of Tumours of the Breast. pp. 7-65, 4th edition, Lyon, 2012.
56. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast, CAP, 7th edition, 2012. (http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/BreastDCIS_12protocol_3100.pdf) Erişim: 2013.
57. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition , Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care* 2013; 8:149-54.
58. Ş. İlvan. “Meme karsinomu patolojisi” STE sempozyum dizisi. 2006; 65-71.
59. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer* 2008; 113:1511–20.
60. Talman ML, Jensen MB, Rank F. Invasive lobular breast cancer. Prognostic significance of histological malignancy grading. *Acta Oncol* 2007; 46:803–9.
61. Lee H, Jung SY, Ro JY, Kwon Y, Sohn JH, Park IH, et al. Metaplastic breast cancer: Clinicopathological features and its prognosis. *J Clin Pathol* 2012; 65:441–6.
62. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, Striebel JM, Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: Expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol* 2010; 23:205–12.

63. Toikkanen S, Kujari H. Pure and mixed mucinous carcinomas of the breast: A clinicopathologic analysis of 61 cases with long-term follow-up. *Hum Pathol* 1989; 20:758-64.
64. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuellar-Hubbe M, Robles-Vidal CD, Maafs-Molina E. Molecular classification of breast cancer. *Cir Cir* 2008; 76:87-93.
65. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular classification of breast cancer: Limitations and potential. *Oncologist* 2006; 11:868-77.
66. Shawarby MA, Al-Tamimi DM, Ahmed A. Molecular Classification of Breast Cancer: An Overview with Emphasis on Ethnic Variations and Future Perspectives. *Saudi J of Med & Med Sciences* 2013; 1:14-9.
67. Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, Flickinger JC, Onisko A, Ahrendt G, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2:444-55.
68. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtype, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295:2492-502.
69. 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. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:736-50.
70. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5678-85.
71. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5367-74.
72. Guedj M. A synthetic review of the five molecular Sorlie's subtypes in breast cancer. (<http://mickael.guedj.googlepages.com/mguedjCITReview01.pdf>) Erişim 2013.
73. Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 2002; 347(20): 1593-603.
74. Pazarbaşı A, Kasap M, Kasap H. Kanser yolakları. *Arşiv* 2011; 20:187.

75. Taneja P, Maglic D, Kai F, Zhu S, Kendig RD, Fry EA, et al. Classical and Novel Prognostic Markers for Breast Cancer and their Clinical Significance. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2010; 4:15–34.
76. Wiseman BS, Werb Z. Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. *Science* 2002; 296:1046.
77. Tlsty TD, Hein PW. Know thy neighbor: stromal cells can contribute oncogenic signals. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11:54.
78. Porter D, Lahti-Domenici J, Keshaviah A, Bae YK, Argani P, Marks J, et al. Molecular markers in ductal carcinoma in situ of the breast. *Mol Cancer Res* 2003; 1(5):362-75.
79. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, Radmacher M, Bittner M, Simon R, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(8):539-48.
80. Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415:530-6.
81. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(19):10869-74.
82. West M, Blanchette C, Dressman H, Huang E, Ishida S, Spang R, et al. Predicting the clinical status of human breast cancer by using gene expression profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(20):11462-7.
83. Moshin SK. Molecular markers in invasive breast cancer. In O'Malley FP, Pinder SE ed. *Breast Pathology. A Volume in the Series Foundations in Diagnostic Pathology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006; 265-273.
84. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry*. Second ed. Philadelphia, 2006; 699-745.
85. Peres RMR, Serra KP, Derchain SFM, Yoon JH, Pinto GA, Alvarenga M, et al. Comparative evaluation of the erbB2 and hormone receptor status of neighboring invasive and in situ components of ductal carcinomas of the breast. *Int J Biol Markers* 2009; 24(4):238-44.
86. Liu C, Zhang H, Shuang C, Lu Y, Jin F, Xu H et al. Alternation of ER, PR, HER-2/neu, and P53 protein expression in ductal breast carcinomas and clinical implications. *Med Oncol* 2010; 27:747-52.
87. Bur ME, Zimarowski MJ, Schnitt SJ, Baker S, Lew R. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1992; 69: 1174-81.

88. Barnes NLP, Boland GP, Davenport A, Knox WF, Bundred NJ. Relationship between hormone receptor status and tumour size, grade and comedo necrosis in ductal carcinoma in situ. *British J of Surgery* 2005; 92:429-34.
89. Yang XR, Figueroa JD, Hewitt SM, Falk RT, Pfeiffer RM, Lissowska J et al. Estrogen receptor and progesterone receptor expression in normal terminal duct lobular units surrounding invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137:837-47.
90. Francis G, Beadlet G, Thomas S, Mengersen K. Evaluation of estrogen and progesterone receptor status in HER-2 positive breast carcinomas and correlation with outcome. *Pathology* 2006; 38(5):391-8.
91. Dawkins HJ, Robbins PD, Smith KL, Sarna M, Harvey JM, Sterrett GF, et al. What's new in breast cancer? Molecular perspectives of cancer development and the role of the oncogene c-erbB-2 in prognosis and disease. *Pathol Res Pract* 1993; 189:1233-52.
92. De Potter CR, Schelfhout A-M. The neu-protein and breast cancer. *Virchows Archiv* 1995; 426:107-15.
93. Kaptain S, Tan LK, Chen B. Her-2/neu and breast cancer. *Diagn Mol Pathol* 2001; 10:139-52.
94. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, 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; 25:118-45.
95. Wu Y, Luo H, Kanaan N, Wu J. The proteasome controls the expression of a proliferation-associated nuclear antigen Ki-67. *Journal of Cellular Biochemistry* 2000; 76(4): 596-604.
96. Gerdes J, Leemke H, Baisch H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by monoclonal antibody Ki-67. *Immunol* 1984; 133:1710-5.
97. Isola JJ, Helin HJ, Helle MJ. Evaluation of cell proliferation in breast carcinoma. Comparison of Ki-67 immunohistochemical study, DNA flow cytometric analysis and mitotic count. *Cancer* 1990; 65:1180-4.
98. Goldhirsch A, & Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncology Advance Access* published June 17.
99. Levine A, Momend J, Finlay C. The p53 suppressor gene. *Nature* 1991; 351:453-6.

100. Öztürk M. Meme Kanserinin Genetiği ve Risk Faktörleri. Meme Kanseri Sempozyum Dizisi. 2006; 54:15-26.
101. Adıgüzel GL. Kolon adenokarsinomlarında CD44, E-Cadherin, nm23 ve p53 ekspresyonunun tümörün metastazı ve prognozu ile ilişkisi. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Manisa, 2003.
102. Gasco M, Shami S, Crook T. The p53 pathway in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4:70–6.
103. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. *J of Clin Oncol* 2007; 25:5287-312.
104. Axelrod DE, Shah K, Yang Q, Haffty BG. Prognosis for Survival of Young Women with Breast Cancer by Quantitative p53 Immunohistochemistry. *Cancer and Clin Oncol* 2012; 1(1).
105. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2005; 109:227–41.
106. Roskoski R Jr. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62:179–213.
107. Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett* 2006; 580:2879–87.
108. Breen EC. VEGF in biological control. *J Cell Biochem* 2007; 102:1358–67.
109. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9:669-76.
110. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med* 2005; 9:777–94.
111. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): a dual regulator for angiogenesis. *Angiogenesis* 2006; 9:225–30.
112. Dhakal HP, Naume B, Synnestvedt M, Borgen E, Kaaresen R, Schlichting E et al. Expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in invasive breast carcinoma: prognostic significance and relationship with markers for aggressiveness. *Histopathology* 2012; 61:350–64.

113. Ghost S, Sullivan CAW, Zerkowski MP, Molinara AM, Rimm DL, Camp RL et al. High levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (VEGFR-1, VEGFR-2, neuropilin-1) are associated with worse outcome in breast cancer. *Hum Pathol* 2008; 39:1835-43.
114. Boocock CA, Charnock-Jones DS, Charkey AM, McLaren J, Barker PJ, Wright KA et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors Xt and KDR in ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:506–16.
115. Fontanini G, Boldrini L, Chine S, Pisaturo F, Vignati F, Calcinai A et al. Expression of vascular endothelial growth factor nonsmall cell lung carcinomas. *Br J Cancer* 1999; 79:363–9.
116. Brown LF, Verse B, Jackman RW, Tognazzi K, Manseau EJ, Dvorak HF. Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in kidney and bladder carcinomas. *Am J Pathol* 1993; 143:1255–62.
117. Ferrara N. The role of vascular endothelial growth factor in pathological angiogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 36:127–37.
118. Ferrara N, Smyth TD. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18:4–25.
119. Yamamoto Y, Toi M, Kondo S, Matsumoto T, Suzuki H, Kitamura M, et al. Concentrations of vascular endothelial growth factor in the sera of normal controls and cancer patients. *Clin Cancer Res* 1996; 2:821.
120. Dirix LY, Vermeulen PB, Hubens G, Benoy I, Martin M, De Pooter C, et al. Serum basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor and tumour growth kinetics in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1996; 7:843.
121. Salven P, Teerenhovi L, Joensuu H. A high pretreatment serum vascular endothelial growth factor concentration is associated with poor out come in non-Hodgkins lymphoma. *Blood* 1997; 90:3167–72.
122. Shivakumar S, Prabhakar BT, Jayashree K, Rajan MGR, Salimath BP. Evaluation of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and microvessel density (MVD) as prognostic indicators in carcinoma breast. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135:627–36.
123. Hlatky L, Tsionou C, Hahnfeldt P, Coleman CN. Mammary fibroblasts may influence breast tumor angiogenesis via hypoxia-induced vascular endothelial growth factor up-regulation and protein expression. *Cancer Res* 1994; 54:6083-6.

124. Gonzalez-Vela MC, Garijo MF, Fernandez F, Buelta L, Val-Bernal JF. Cathepsin D in host stromal cells is associated with more highly vascular and aggressive invasive breast carcinoma. *Histopathology* 1999; 34:35-42.
125. Carpenter PM, Chen WP, Mendez A, McLaren CE, Su MY. Angiogenesis in the Progression of Breast Ductal Proliferations. *Int J Surg Pathol* 2011; 19: 335–41.
126. Toi M, Kondo S, Suzuki H, Yamamoto Y, Inada K, Imazawa T, et al. Quantitative analysis of vascular endothelial growth factor in primary breast cancer. *Cancer* 1996; 77:1101-6.
127. Anan K, Morisaki T, Katano M, Ikubo A, Tsukahara Y, Uchiyama A, et al. Preoperative assessment of tumor angiogenesis by vascular endothelial growth factor mRNA expression in homogenate samples of breast carcinoma: Fine-needle aspirates vs. resection samples. *J Surg Oncol* 1997; 66:257-63.
128. Lee AH, Dublin EA, Bobrow LG, Poulsom R. Invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast show distinct patterns of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis. *J Pathol* 1998; 185:394-401.
129. Adams J, Carder PJ, Downey S, Forbes MA, MacLennan K, Allgar V, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen. *Cancer Res* 2000; 60:2898-905.
130. Rykala J, Przybylowska K, Majsterek I, Pasz-Walczak G, Sygut A, Dziki A, et al. Angiogenesis markers quantification in breast cancer and their correlation with clinicopathological prognostic variables. *Pathol Oncol Res* 2011; 17:809-17.
131. Hansen S, Grabau DA, Sorensen FB, Bak M, Vach W, et al. Vascular grading of angiogenesis: prognostic significance in breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 82:339–47.
132. Fox SB, Generali DG, Harris AL. Breast tumour angiogenesis. *Breast Cancer Res* 2007; 9:216.
133. Ghasemi M, Emadian O, Naghshvar F, Bekhradnia A, Abediankenari S, Larijani LV, et al. Immunohistochemical Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Correlation with Tumor Grade in Breast Ductal Carcinoma. *Acta Medica Iranica* 2011; 49:776-9.
134. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 139:539-52.

135. Hung M-H, Liu C-H, Shiao C-Y, Hsu C-Y, Tsai Y-F, Wang Y-L, et al. Effect of Age and Biological Subtype on the Risk and Timing of Brain Metastasis in Breast Cancer Patients. *PLoS ONE*. 2014; 9(2):e89389.
136. Weiss HA, Devesa SS, Brinton LA. Laterality of breast cancer in the United States. *Cancer Causes & Control* 1996; 7(5):539-43.
137. Kramer MA, Albrecht S, Miller RA. Handedness and laterality of breast cancer in women. *Nurs Res* 1985; 34(6):333-7.
138. Olsson H, Ingvar C. Left handedness is uncommon in breast cancer patients. *European J of Can and Clin Oncol* 1991; 27(12):1694-95.
139. Wohlfahrt J, Mouridsen H, Andersen PK, Melbye M. Reproductive risk factors for breast cancer by receptor status, histology, laterality and location. *Int. J. Cancer* 1999; 81:49-55.
140. Ellis IO, Elston CW. Histologic grade. In O'Malley FP, Pinder SE ed. *Breast Pathology. A Volume in the Series Foundations in Diagnostic Pathology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006; 225-233.
141. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y. Corelation between histologic grade of malignancy and copy number of c-erbB-2 gene in breast carcinoma. *Cancer* 1990; 65:1794-1800.
142. Rosenthal SR, Weilbaecher KN, Quigley C, Fisher DE. Comparison of HER-2/neu oncogene amplification detected by fluorescence in situ hybridisation in lobular and ductal breast cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002; 10:40-6.
143. Howard EM, Lau SK, Lyles RH. Correlation and expression of p53, Her 2, vascular endothelial growth factor (VEGF), and e-cadherin in a high-risk breast cancer population. *Int J Clin Oncol* 2004; 9(3):154-60.
144. Donhuijsen K, Schmidt U, Hirche H, van Beuningen D, Budach V. Changes in mitotic rate and cycle fractions caused by delayed fixations. *Hum Pathol* 1990; 21(7): 709-14.
145. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182(3):311-22.
146. Harper-Wynne C, Ross G, Sacks N, Salter J, Nasiri N, Iqbal J, et al. Effects of the aromatase inhibitor letrozole on normal breast epithelial cell proliferation and metabolic indices in postmenopausal women: A pilot study for breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:614-21.

147. Clarke RB, Howell A, Potten CS, Anderson E. Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast. *Cancer Res* 1997; 57:4987-91
148. de Lima GR, Facina G, Shida JY, Chein MB, Tanaka P, Dardes RC, et al. Effects of low dose tamoxifen on normal breast tissue from premenopausal women. *Eur J Cancer* 2003; 39:891-8.
149. Urruticoechea A, Smith LE, Dowsett M. Proliferation Marker Ki-67 in Early Breast Cancer. *Americ Soc of Clin Oncol* 2005; 23(28):7212-20.
150. Pietilainen T, Lipponen P, Aaltomaa S, Eskelinen M, Kosma VM, Syrjänen K. The important prognostic value of Ki-67 expression as determined by image analysis in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122:687-92.
151. Moriki T, Takahashi T, Kataoka H, Hiroi M, Yamane T, Hara H. Proliferation marker MIB-1 correlates well with proliferative activity evaluated by BrdU in breast cancer: An immunohistochemical study including correlation with PCNA, p53, c-erbB-2 and estrogen receptor status. *Pathol Int* 1996; 46(12):953-61.
152. Bottini A, Berruti A, Bersiga A, Brizi MP, Bruzzi P, Aguggini S. Relationship between tumour shrinkage and reduction Ki-67 expression after primary chemotherapy in human breast cancer. *Br J Cancer* 2001. 19; 85(8):1106-12.
153. Liu S, Edgerton SM, Moore DH 2nd, Thor AD 2nd. Measures of cell turnover (proliferation and apoptosis) and their association with survival in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:1716-23.
154. Trihia H, Murray S, Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, et al. Ki-67 expression in breast carcinoma: Its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors—a surrogate marker? *Cancer* 2003; 97(5):1321-31.
155. Pinder SE, Wencyk P, Sibbering DM, Bell JA, Elston CW, Nicholson R, et al. Assessment of the new proliferation marker MIB1 in breast carcinoma using image analysis: Associations with other prognostic factors and survival. *Br J Cancer* 1995; 71:146-9.
156. Gasparini G, Pozza F, Meli S, Reitano M, Santini G, Bevilacqua P. Breast cancer cell kinetics: Immunocytochemical determination of growth fractions by monoclonal antibody Ki-67 and correlation with flow cytometric S-phase and with some features of tumor aggressiveness. *Anticancer Res* 1991; 11(6):2015-21.

157. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Toyozumi Y, Arima N. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2010; 1:747-54.
158. Veronesi SM, Gambacorta M, Gottardi O, Scanzi F, Ferrari M, Lampertico P. Proliferation Index as a Prognostic Marker in Breast Cancer. *Cancer* 1993; 71:3926-31.
159. Nakagawa M, Bando Y, Nagao T, Morimoto M, Takai C, Ohnishi T, et al. Expression of p53, Ki-67, E-Cadherin, N-Cadherin and TOP2A in Triple-negative Breast Cancer. *Anticancer Research* 2011; 31:2389-94.
160. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Luini A, Veronesi P, et al. Outcome of special types of luminal breast cancer. *Annals of Oncol* 2012; 23:1428-36.
161. Ringberg A, Anagnostaki L, Anderson H, Idvall I, Ferno M. Cell biological factors in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast- relationship to ipsilateral local recurrence and histopathological characteristics. *Eur J Cancer* 2001 37(12):1514-22.
162. Dookeran KA, Dignam JJ, Ferrer K, Sekosan M, McCaskill-Stevens W, Gehlert S. P53 as a marker of prognosis in African-American women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1398-405.
163. Mommers E, Diest P, Konhart A. Expression of proliferation and apoptoz related proteins in usual duktal hyperplazi of the breast. *Hum Pathol* 1998; 29:1539-44.
164. Younes M, Lebovitz RM, Boomer KE, Cagle PT, Morton D, Khan S, et al. P53 accumulation in benign breast biopsy specimens. *Hum Pathol* 1995; 26:155-8.
165. Rohan TE, Li SQ, Hartwick R, Kandel RA. P53 alterations and protein accumulation in benign breast tissue and breast cancer risk: A cohort study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2006; 15:1316-29.
166. Done SJ, Eskardarian S, Bull S, Redston M, Andrulis IL. p53 missense mutations in microdissected high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(9):700-4.
167. Marchetti A, Buttitta F, Pellegrini S, Campani D, Diella F, Cecchetti D, et al. p53 Mutations and Histological Type of Invasive Breast Carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53:4665-9.
168. Pleşan DM, Georgescu CV, Patrana N, Pleşan C, Stoica D. Immunohistochemical study of p53 and Ki67 in a group of patients with mammary carcinoma. *Romanian J of Morph and Emb* 2010; 51(3):459–65.

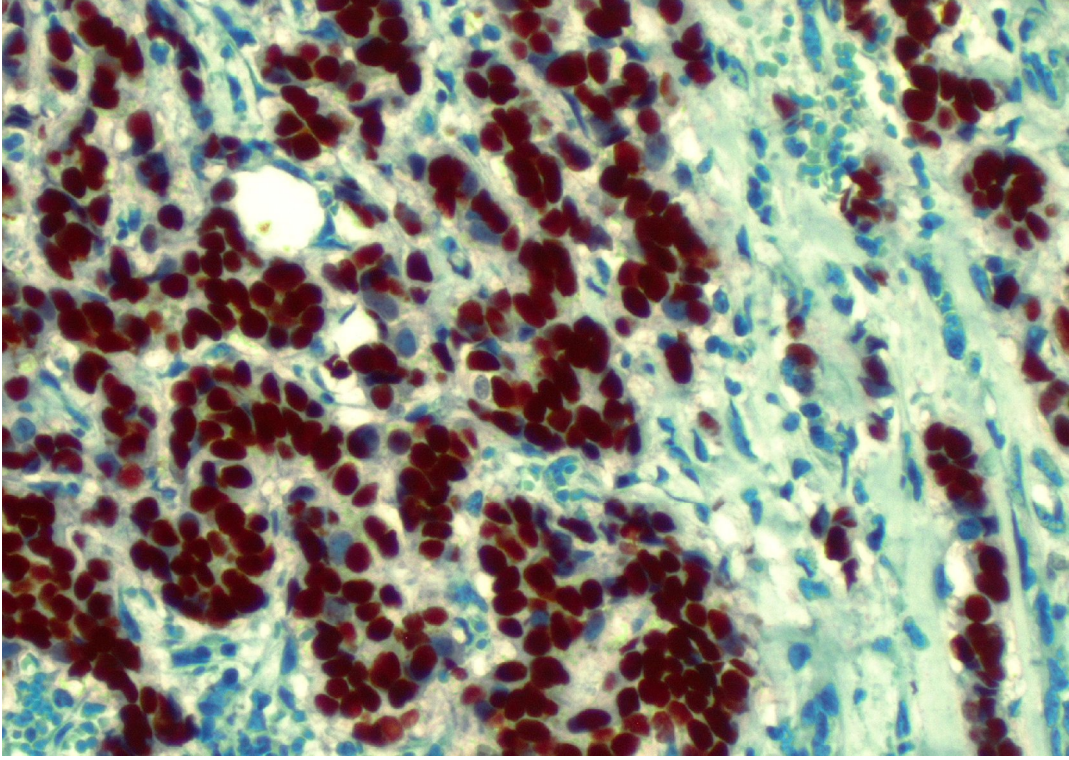
169. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AHS, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer* 2007; 109:25-32.
170. Chae BJ, Bae JS, Lee A, Park WC, Seo YJ, Song BJ, et al. p53 as a specific prognostic factor in triple-negative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39:217–24.
171. Lauritsen KJ, List HJ, Reiter R, Wellstein A, Riegel AT. A role for TGF-beta in estrogen and retinoid mediated regulation of the nuclear receptor coactivator AIB1 in MCF-7 breast cancer cells. *Oncogene* 2002; 21(47):7147–55.
172. Jin W, Chen Y, Di GH, Miron P, Hou YF, Gao H, et al. Estrogen receptor (ER) beta or p53 attenuates ER{alpha}-mediated transcriptional activation on the BRCA2 promoter. *J Biol Chem* 2008; 283:29671–80.
173. Rhee J, Han SW, Oh DY, Kim JH, Im SA, Han W, et al. The clinicopathologic characteristics, prognostic significance of triple- negativity in node-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2008; 8:307.
174. Davidoff AM, Herndon JE 2nd, Glover NS, Kerns BJ, Pence JC, Iglehart JD, et al. Relation between p53 overexpression and established prognostic factors in breast cancer. *Surgery* 1991; 110(2):259-64.
175. Bando H, Weich HA, Brokelmann M et al. Association between intratumoral free and total VEGF, soluble VEGFR-1, VEGFR-2 and prognosis in breast cancer. *Br. J. Cancer* 2005; 92:553–61.
176. Ghosh S, Sullivan CO, Zerkowski MP, Molinaro AM, Rimm DL, Camp RL, et al. High levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (VEGFR-1, VEGFR-2, neuropilin-1) are associated with worse outcome in breast cancer. *Hum Pathol* 2008; 39(12):1835-43.
177. Nieto Y, Woods J, Nawaz F et al. Prognostic analysis of tumour angiogenesis, determined by microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor, in high-risk primary breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Br. J. Cancer* 2007; 97:391–7.
178. Ludovini V, Sidoni A, Pistola L et al. Evaluation of the prognostic role of vascular endothelial growth factor and microvessel density in stages I and II breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat* 2003; 81:159–68.
179. Al-Harris ES, Al-Janabi AA, Al-Toriahi KM, Yasseen AA. Overexpression of vascular endothelial growth factor in correlation to Ki-67, grade, and stage of breast cancer. *Saudi Med J* 2008; 29:1099–104.

180. Wang Z, Shi Q, Wang Z, Gu Y, Shen Y, Sun M, et al. Clinicopathologic correlation of cancer stem cell markers CD44, CD24, VEGF and HIF-1 α in ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma of breast: An immunohistochemistry-based pilot study. *Pathol – Res and Pract* 2011; 207:505–13.
181. Maschio LB, Madalozzo BB, Capellasso BAM, Jardim BV, Moschetta MG, Jampietro J et al. Immunohistochemical investigation of the angiogenic proteins VEGF, HIF-1 α and CD34 in invasive ductal carcinoma of the breast. *Acta Histochem* 2013; 116(1):148-57.
182. Li BJ, Zhu ZH, Wang JY, Hou JH, Zhao JM, Zhang PY, et al. Expression correlation of Ki67 to P53, VEGF, and C-erbB-2 genes in breast cancer and their clinical significances. *Ai Zheng* 2004; 23:1176-9.
183. Yi WJ, Tang ZH, Yang ZL, Yu MY, Li YS, Chen GN. Difference in expression of VEGF, bFGF and their receptors between the young and postmenopausal women with breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2003; 25:141-5.
184. Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U, Elmberger G, Skoog L, Lehtiö J, et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann of Oncol* 2009; 20:1639–46.

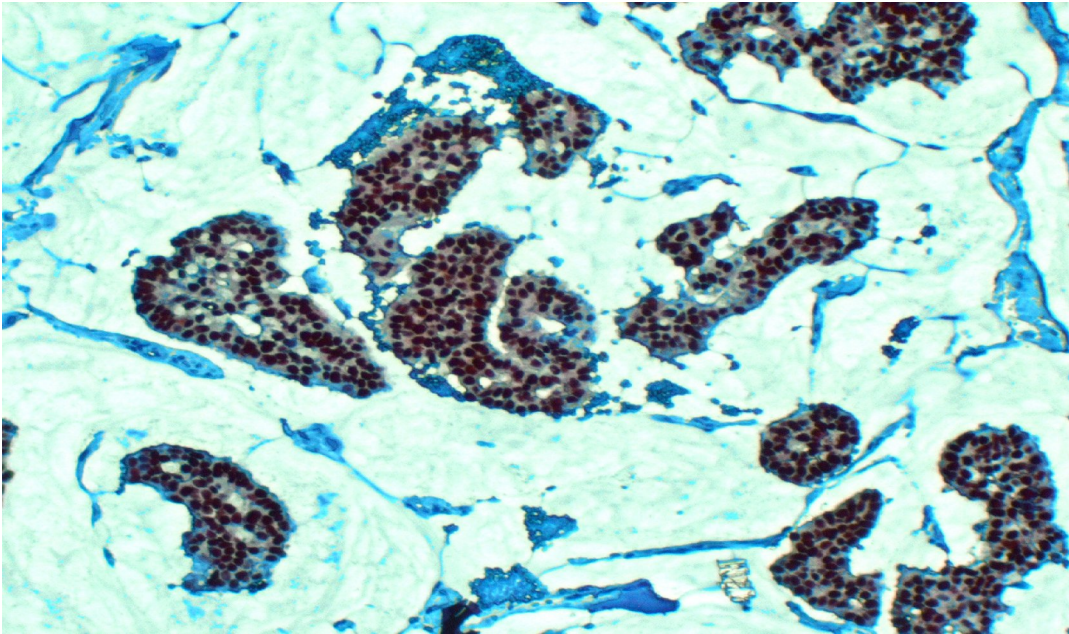
EKLER DİZİNİ

Sayfa

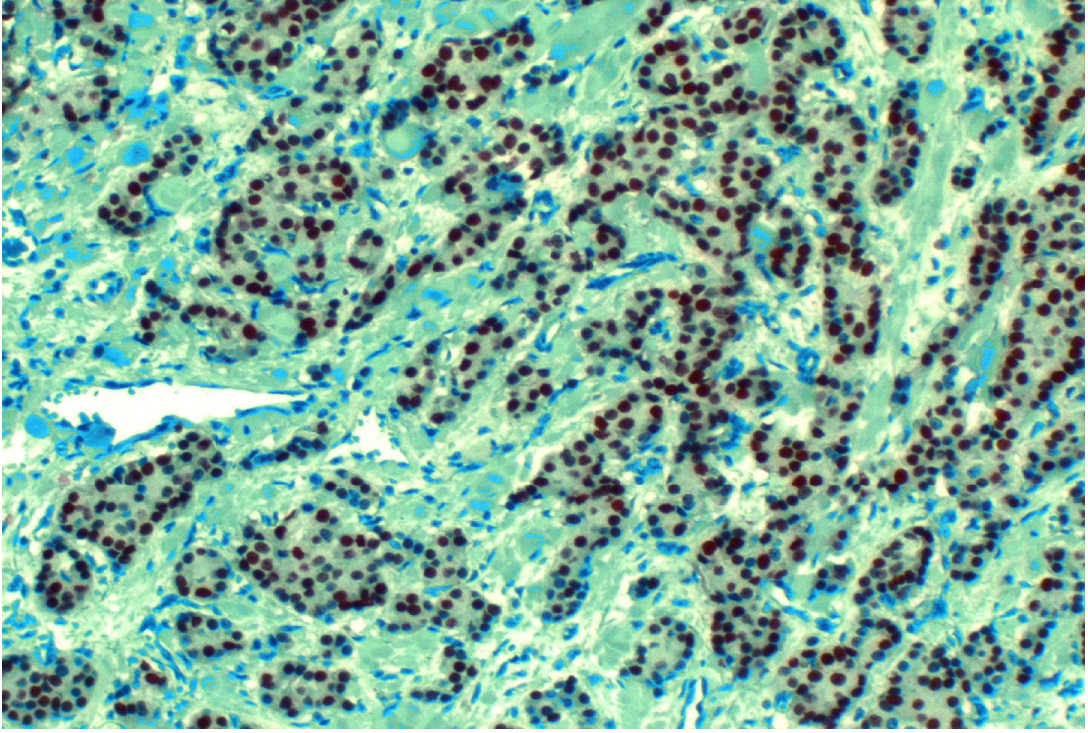
Resim 1.	ER güçlü pozitivite gösteren bir invaziv duktal karsinom olgusu	105
Resim 2.	Müsinöz karsinom olgusunda güçlü ER pozitivitesi.....	105
Resim 3.	PR ile güçlü nükleer boyanma gösteren iyi diferansiye invaziv duktal karsinom olgusu	106
Resim 4.	Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunda PR ile invaziv ve in situ alanda boyanma izlenmezken, normal memede PR pozitif boyanmıştır	106
Resim 5.	Lobüler karsinom vakasının in situ alanında CerbB2 ile 3+ boyanma Paterni	107
Resim 6.	Resim 5'te insitu alanı görülen lobüler karsinom vakasında invaziv alanlarda c-erbB2 ile 3+ boyanma izlenmektedir	107
Resim 7.	Ki-67 ile yüksek derecede boyanma gösteren az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusu.....	108
Resim 8.	Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunun in situ alanlarında şiddetli Ki-67 pozitivitesi.....	108
Resim 9.	Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunda güçlü P53 pozitivitesi.....	109
Resim 10.	Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunda VEGF ile güçlü pozitivite	109
Resim 11.	Orta derece diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunun in situ alanında güçlü VEGF pozitivitesi.....	110
Resim 12.	Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunun invaziv ve in situ alanlarında VEGF ile güçlü pozitiflik izlenirken, hiperplazi alanlarında zayıf pozitiflik izlenmektedir	110
Resim 13.	Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunda tek tek dağılan tümör hücrelerinde VEGF ile güçlü pozitiflik izlenirken, komşu normal meme dokusunda boyanma izlenmemektedir	111
Resim 14.	Müsinöz karsinom olgusunda müsin içindeki tümör hücrelerinde VEGF ile güçlü pozitiflik izlenmektedir	111
Resim 15.	VEGF ile invaziv alanı güçlü boyanan olgunun hiperplazi alanında zayıf boyanma izlenmektedir	112
Resim 16.	İnvaziv duktal karsinom olgusunun hiperplazi alanlarında VEGF ile orta derecede boyanma izlenmektedir	112
Resim 17.	Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunda VEGF ile zayıf boyanma paterni.....	113
Resim 18.	Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunda VEGF ile zayıf sitoplazmik boyanma izlenmektedir	113
Resim 19.	İnvaziv duktal karsinom olgusunda VEGF ile stromada makrofajlar ve fibroblastlarda pozitif boyanma izlenirken, tümör hücreleri VEGF negatiftir	114



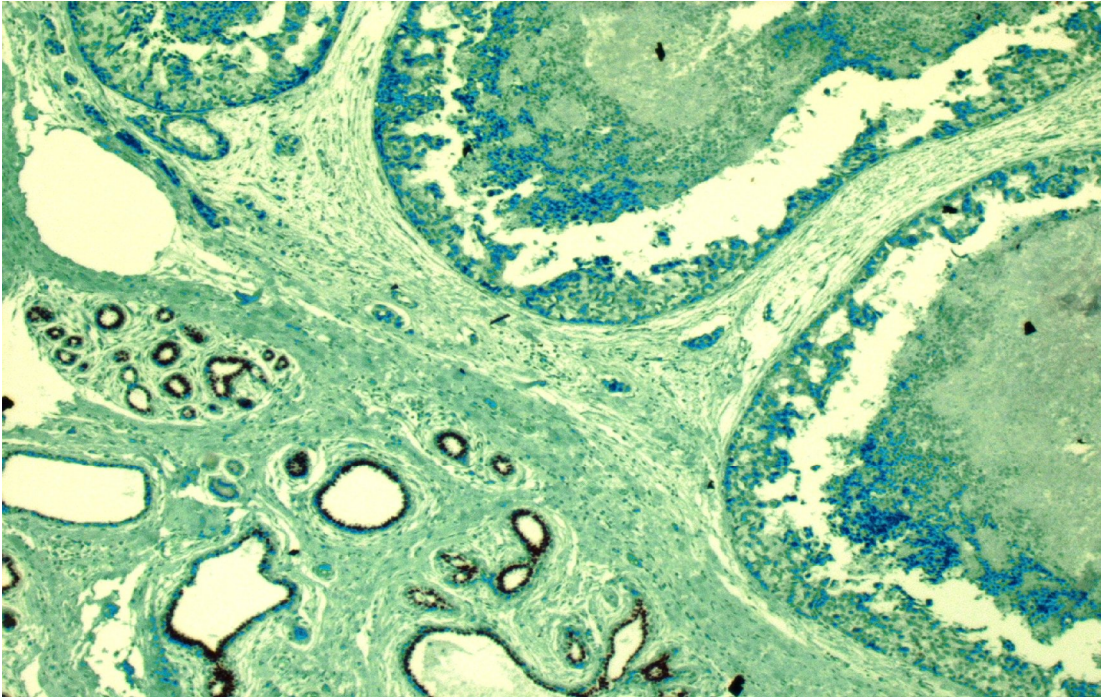
Resim 1. ER güçlü pozitivite gösteren bir invaziv duktal karsinom olgusu (x20).



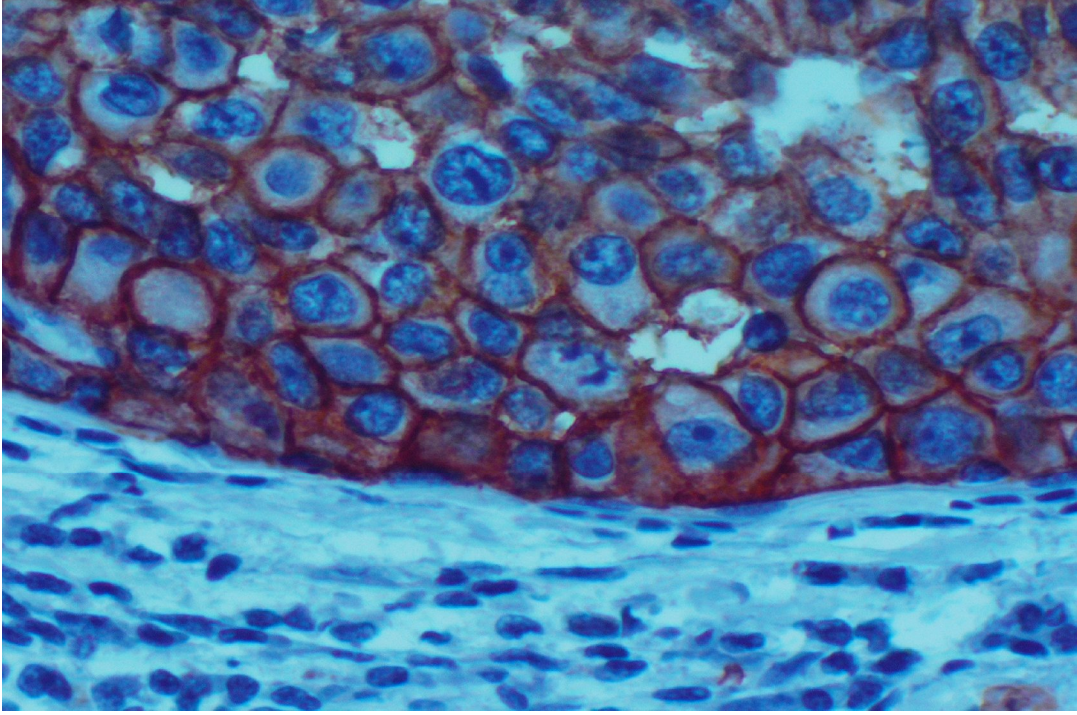
Resim 2. Müsinöz karsinom olgusunda güçlü ER pozitivitesi (x10).



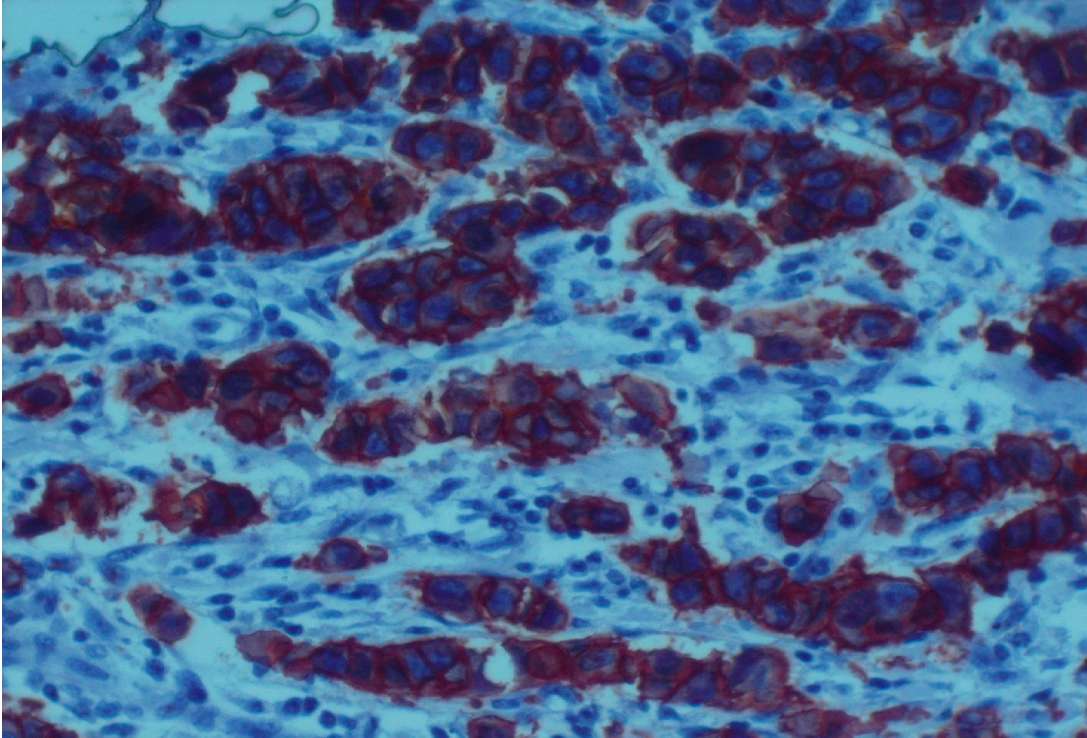
Resim 3. PR ile güçlü nükleer boyanma gösteren iyi diferansiye invaziv duktal karsinom olgusu (x10).



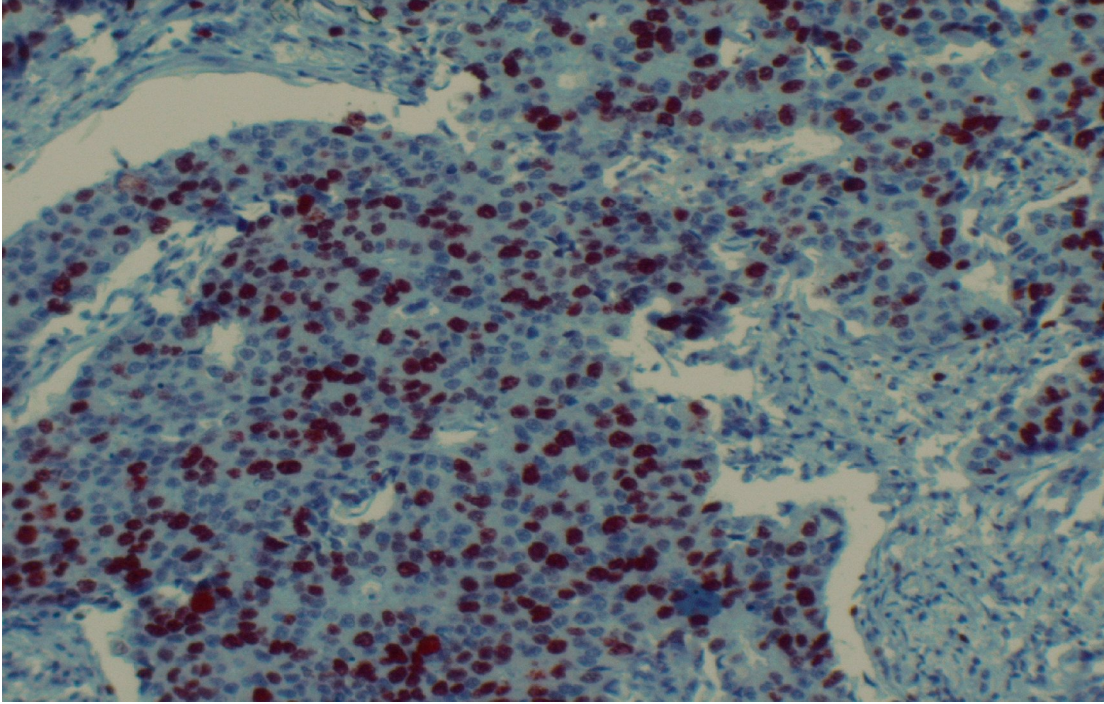
Resim 4. Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunda PR ile invaziv ve in situ alanda boyanma izlenmezken, normal memede PR pozitif boyanmıştır (x5).



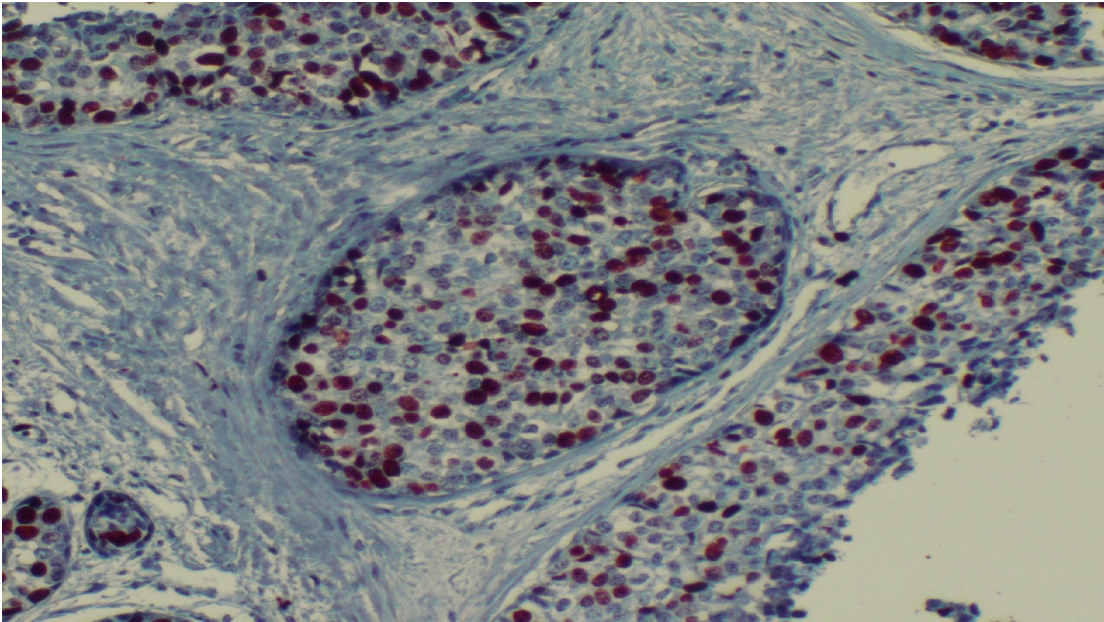
Resim 5. Lobüler karsinom vakasının in situ alanında CerbB2 ile 3+ boyanma paterni (x40).



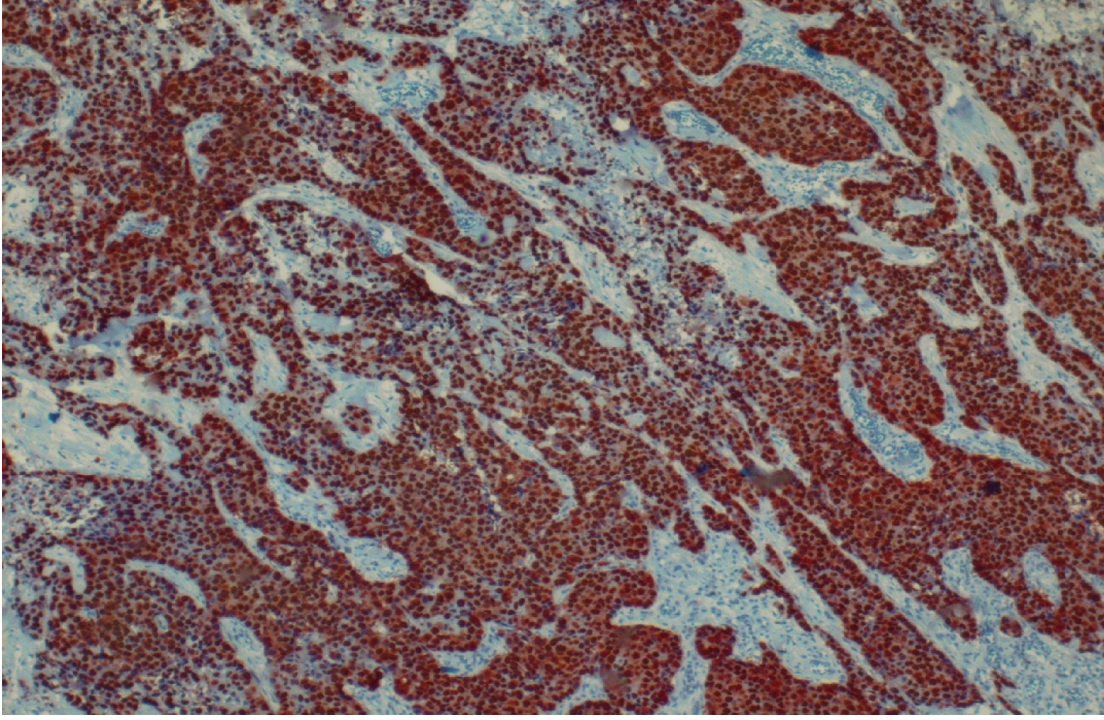
Resim 6. Resim 5'te insitu alanı görülen lobüler karsinom vakasında invaziv alanlarda CerbB2 ile 3+ boyanma izlenmektedir (x40).



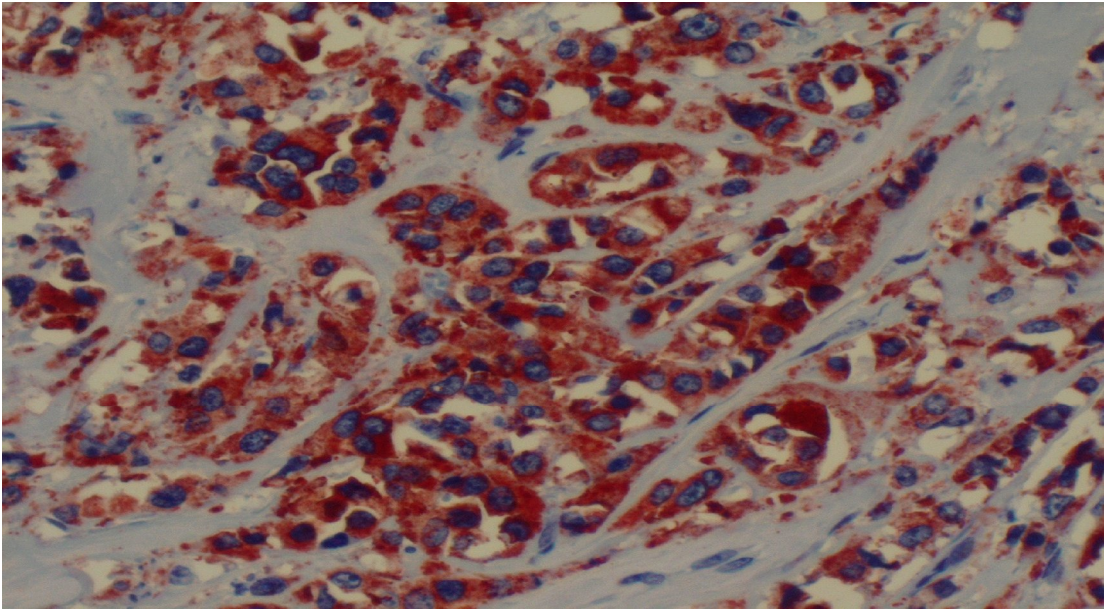
Resim 7. Ki-67 ile yüksek derecede boyanma gösteren az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusu (x10).



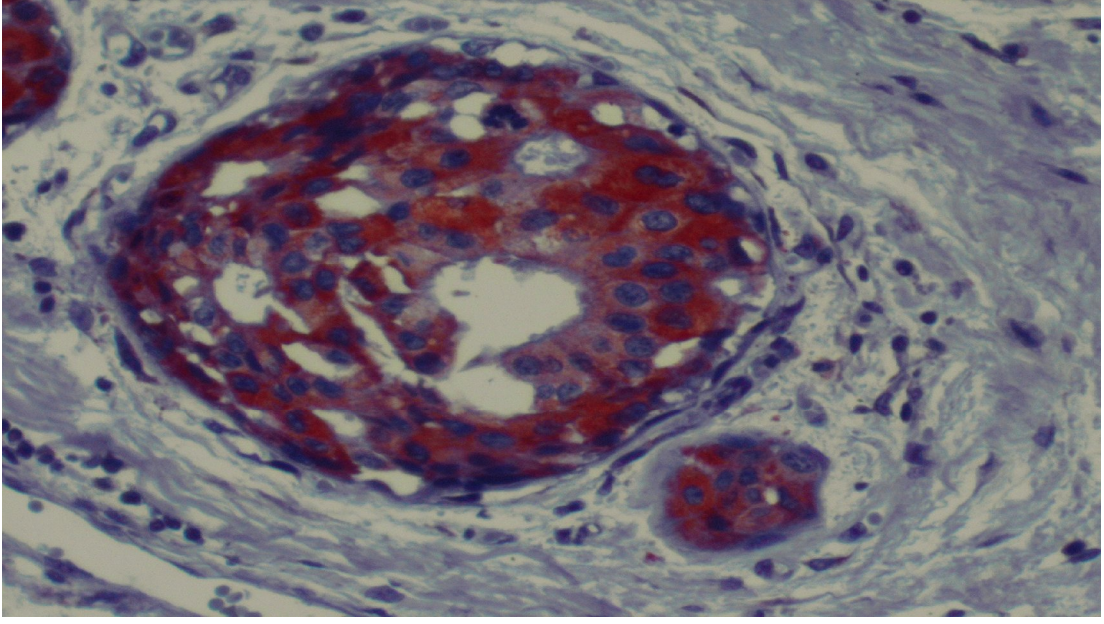
Resim 8. Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunun in situ alanlarında şiddetli Ki-67 pozitivitesi (x10).



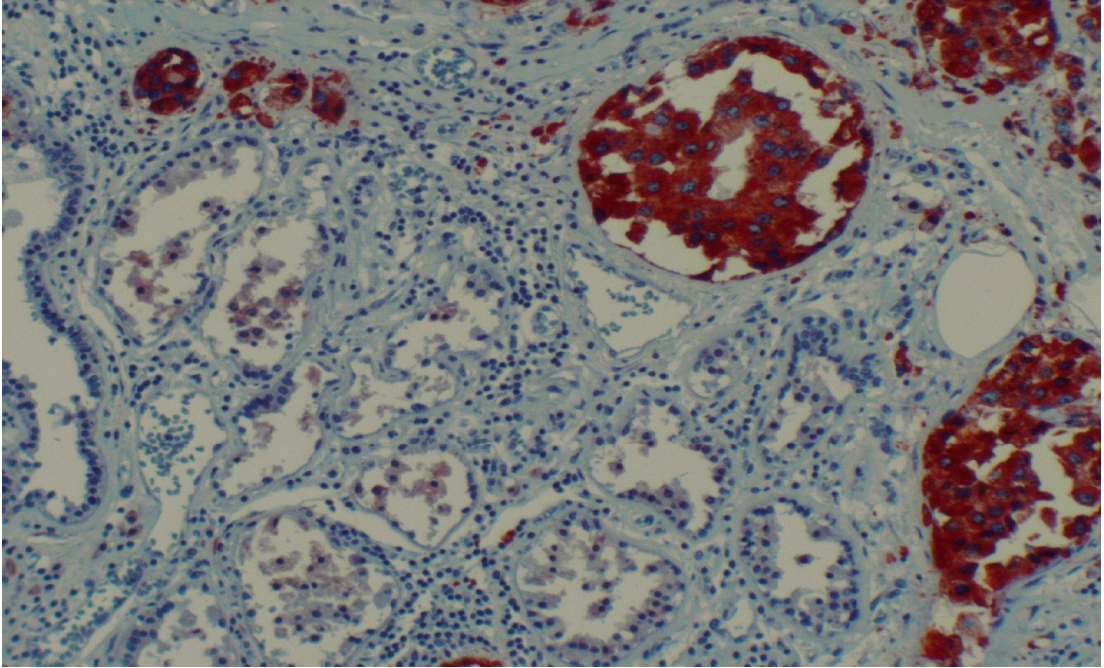
Resim 9. Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunda güçlü P53 pozitivitesi (x5).



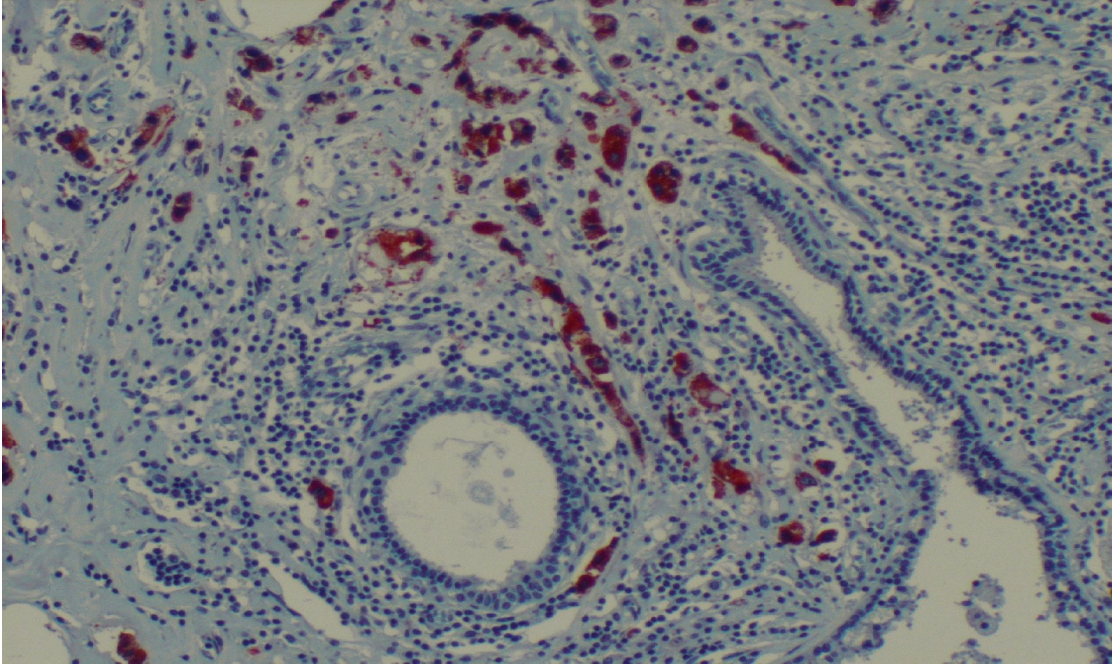
Resim 10. Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunda VEGF ile güçlü pozitivite (x20).



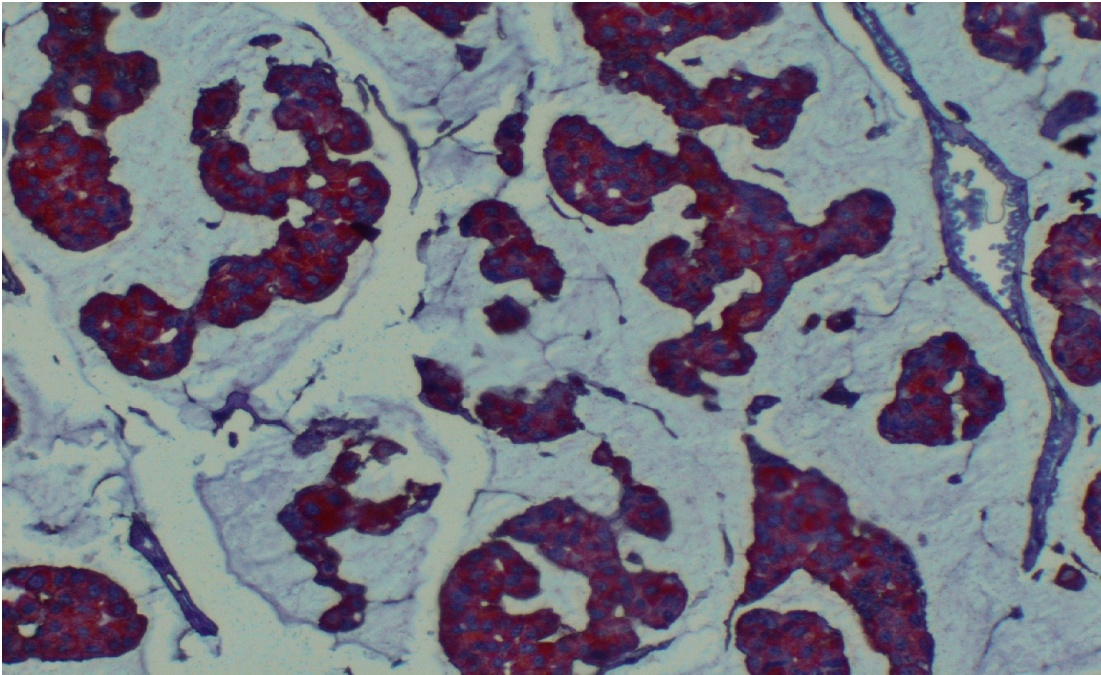
Resim 11. Orta derece diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunun in situ alanında güçlü VEGF pozitivitesi (x20).



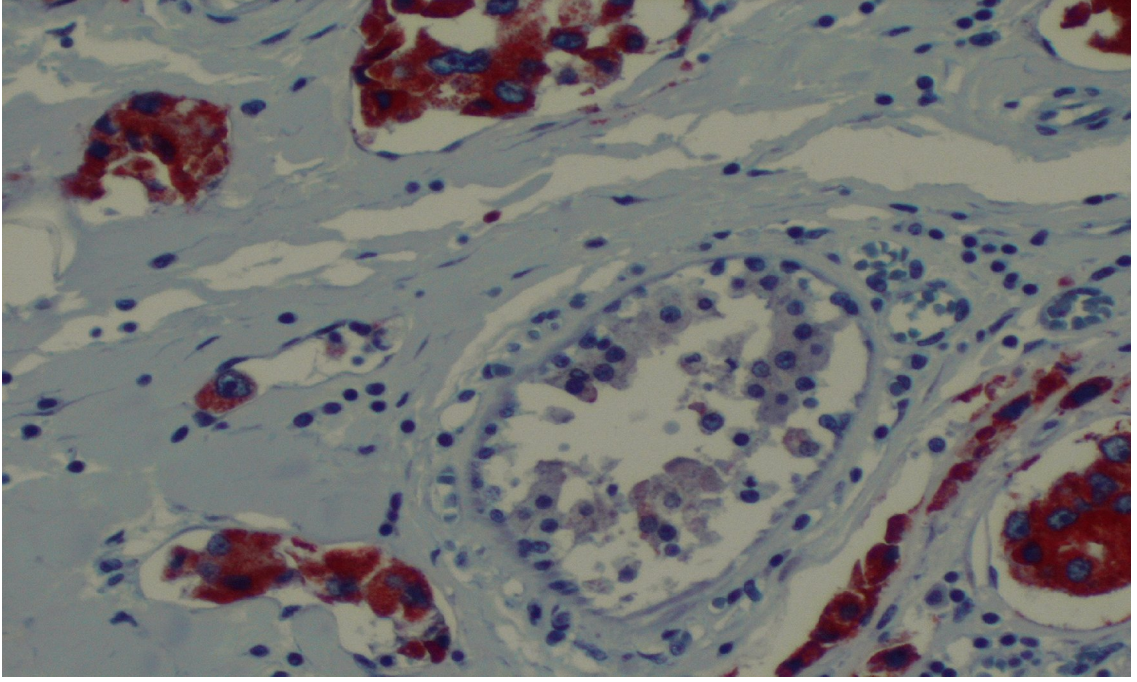
Resim 12. Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunun invaziv ve in situ alanlarında VEGF ile güçlü pozitiflik izlenirken, hiperplazi alanlarında zayıf pozitiflik izlenmektedir (x10).



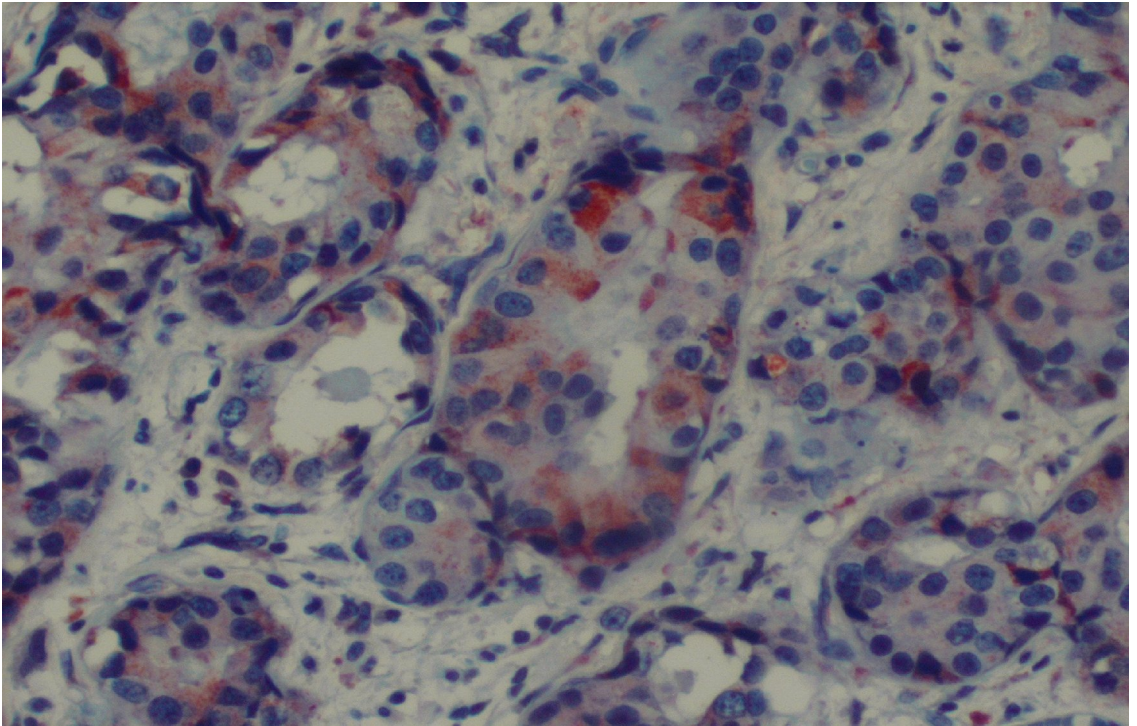
Resim 13. Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunda tek tek dağılan tümör hücrelerinde VEGF ile güçlü pozitiflik izlenirken, komşu normal meme dokusunda boyanma izlenmemektedir (x10).



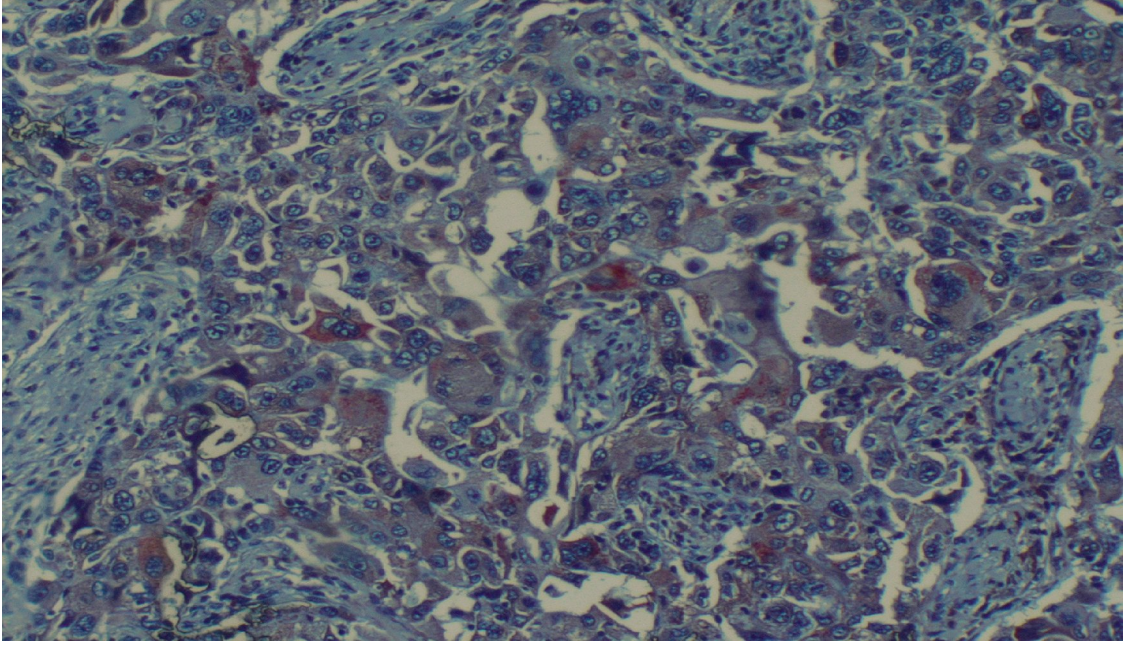
Resim 14. Müsinöz karsinom olgusunda müsin içindeki tümör hücrelerinde VEGF ile güçlü pozitiflik izlenmektedir (x10).



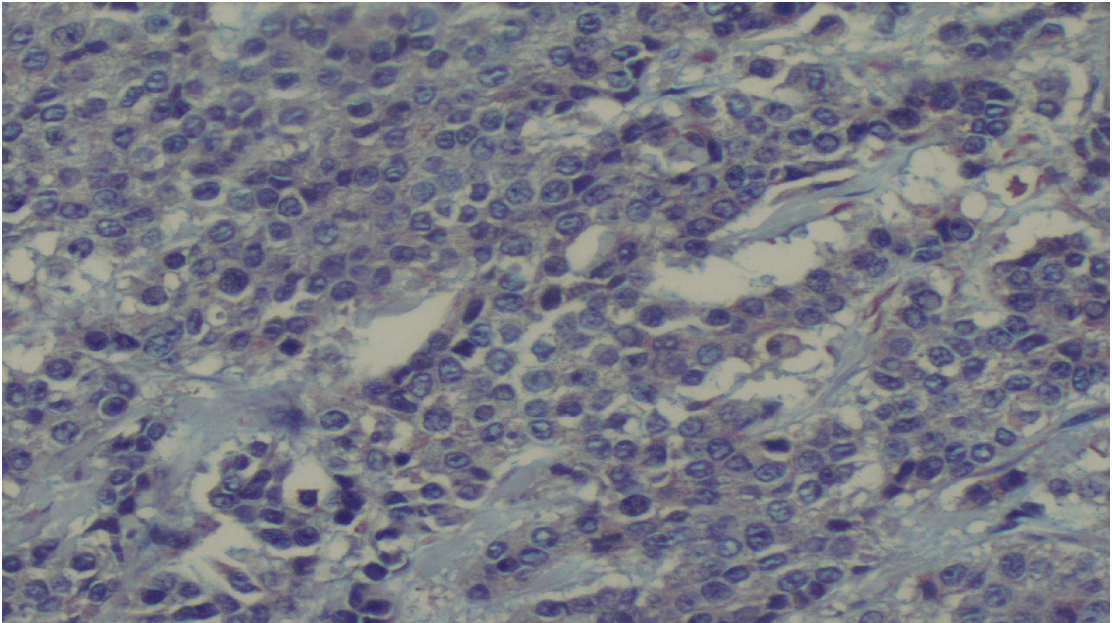
Resim 15. VEGF ile invaziv alanı güçlü boyanan olgunun hiperplazi alanında zayıf boyanma izlenmektedir (x20).



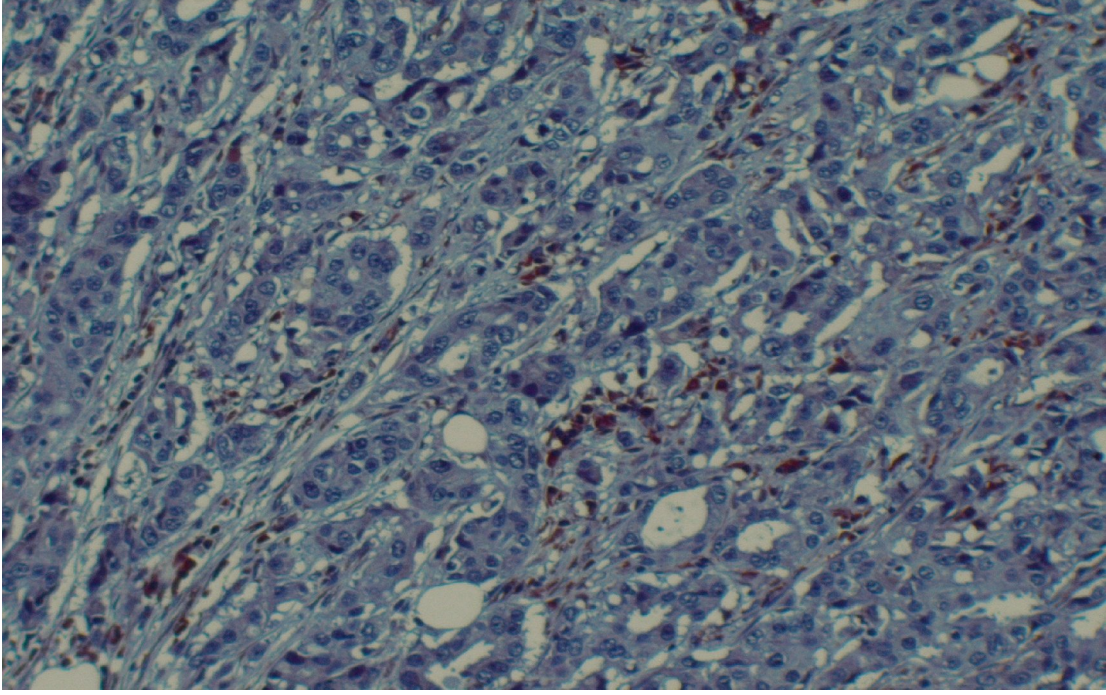
Resim 16. İnvaziv duktal karsinom olgusunun hiperplazi alanlarında VEGF ile orta derecede boyanma izlenmektedir (x20).



Resim 17. Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunda VEGF ile zayıf boyanma paterni (x10).



Resim 18. Az diferansiye invaziv duktal karsinom olgusunda VEGF ile zayıf sitoplazmik boyanma izlenmektedir (x20).



Resim 19. İnvaziv duktal karsinom olgusunda VEGF ile stromada makrofajlar ve fibroblastlarda pozitif boyanma izlenirken, tümör hücreleri VEGF negatiftir (x10).

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Perihan Özlem DOĞAN

Doğum yeri/tarihi: Gaziantep, 1985

Adres: Haydarbey mah. 3096 nolu sok. F. Ahlatlı Apt.
Kahramanmaraş

E-mail: p.ozlem_dogan@hotmail.com

Mezun olduğu lise: Gaziantep Anadolu Lisesi

Mezun olduğu tıp fakültesi: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı diller: İngilizce