

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ SUBGRUPLARININ SIKLIĞI VE OTOİMMÜN TİROİD
HASTALIĞININ PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ramazan COŞAR

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2016

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI AD

**MEME KANSERİ SUBGRUPLARININ SIKLIĞI VE OTOİMMÜN TİROİD
HASTALIĞININ PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ramazan COŞAR

İÇ HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Aydın ÇİFCİ

KIRIKKALE

2016

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan ‘‘Meme kanseri subgruplarının sıklığı ve otoimmün tiroid hastalığının prognoz üzerine etkisi’’ isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Ramazan COŞAR’ ın UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09/03/2016

İmza

Prof. Dr. Dilek OĞUZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Jüri Başkanı

İmza

Doç. Dr. Aydın ÇİFCİ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

İmza

Doç. Dr. İbrahim KORAL ÖNAL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

TEŐEKKÖR

Tez konusunun tayininde ve tamamlanmasında kıymetli katkılarından dolayı Doç. Dr. Aydın ÇİFCİ'ye ve Yrd. Doç. Dr. Selim YALÇIN'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, gösterdikleri sabır ve verdikleri her türlü destek için eşim Alev'e, oğlum Yağız'a ve aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Dr. Ramazan COŞAR

KIRIKKALE 2016

ÖZET

COŞAR, Ramazan, Meme Kanseri Subgruplarının Sıklığı ve Otoimmün Tiroid Hastalığının Prognoz Üzerine Etkisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2016

AMAÇ: Meme kanseri hastalarında otoimmün tiroid hastalığının (OİTH) daha sık izlendiği görülmekte olup, bu birlikteliğin meme kanseri açısından prognostik önemini gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı meme kanseri moleküler subgrup sıklığını belirlemek ve meme kanseri tanısı ile takip ettiğimiz hastalarda OİTH ile meme kanseri prognostik ve prediktif faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Retrospektif tanımlayıcı bir araştırma olarak planlanan bu çalışmaya 01 Ocak 2012 – 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvurmuş, meme kanseri tanısı ile takip edilen 101 hasta dahil edilmiş, moleküler sınıflandırmaya göre subgruplara ayrılmıştır. Yüksek serum anti-TPO düzeyi olanlar OİTH pozitif kabul edilmiştir. OİTH'nin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında prognostik ve prediktif parametreler (tümör evresi, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, histolojik derece, lenfovasküler invazyonu, perinöral invazyonu, hormon reseptör durumu, HER2 ekspresyonu) otoimmün tiroid hastalığının eşlik etmediği meme kanseri hastaları ile retrospektif karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen meme kanseri hastalarında tiroid otoimmünite (yüksek serum anti-TPO düzeyi) prevalansı %23,8 (n=24) olarak saptandı. OİTH pozitif meme kanseri hastalarında aksiller lenf nodu tutulumu (%37,5'e karşı %61; p=0,043) OİTH negatif meme kanseri hastalarına göre daha düşüktü. Diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

SONUÇ: OİTH'nin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında önemli bir prognostik parametre olan aksiller lenf nodu tutulum oranı daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç tiroid otoimmünitesinin meme kanseri açısından olumlu bir prognostik

faktör olduğu görüşünü desteklemektedir. Bunun hangi mekanizma üzerinden etkili olduğu ise yeni çalışmalarla araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: otoimmün tiroid hastalığı, meme kanseri, prognostik ve prediktif faktörler



ABSTRACT

COŞAR, Ramazan, Frequency of Breast Cancer's Subgroups and Effect of Autoimmune Thyroid Disease on Prognosis, Kırıkkale University Medical Faculty, Internal Medicine Department Speciality Thesis, Kırıkkale 2016

OBJECTIVE: Autoimmune thyroid disease is seen more frequently observed in patients with breast cancer, there are not enough studies demonstrating the prognostic significance of this partnership in terms of breast cancer. The aim of this study was to determine the incidence of breast cancer molecular subgroups and to investigate the relationship between autoimmune thyroid disease and prognostic and predictive factors in patients who were diagnosed with breast cancer.

MATERIALS AND METHODS: To this retrospective descriptive study 101 patients who were followed with the diagnosis of breast cancer at our Endocrinology and Medical Oncology clinics between 01 Jan 2012 - 31 December 2015 were included. Patients are divided into subgroups based on the molecular classification. Patients with high serum levels of anti-TPO were considered as autoimmune thyroid disease. Prognostic and predictive parameters (tumor size, axillary involvement, histological grade, lymphovascular invasion, hormone receptor status, HER2 overexpression) were collected. The relationship between autoimmune thyroid disease and tumor's prognostic and predictive factors were studied.

RESULTS: The prevalence of thyroid autoimmunity (high levels of serum anti-TPO) was 23,8% (n=24). Patients with autoimmune thyroid disease had a significant lower rate of axillary involvement (37,5% vs. 61% [p=0,043], respectively). Other parameters did not differ between the two groups.

CONCLUSION: We found a favorable correlation between autoimmune thyroid disease and axillary involvement which is crucial and strongly prognostic parameter of breast cancer prognoses. This supports the idea of thyroid autoimmunity being a favorable prognostic parameter in breast cancer. Further studies are necessary to investigate the reasons of protective or predictive effect of high anti thyroid peroxidase levels in breast cancer patients.

Key Words: autoimmune thyroid disease, breast cancer, prognostic and predictive factors



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ.....	ix
SİMGE VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MEME KANSERİ.....	3
2.1.1. Meme kanserinin epidemiyolojisi	3
2.1.2. Meme kanserinin risk faktörleri	5
2.1.3. Meme kanserinin histopatolojik sınıflandırması.....	8
2.1.4. Meme kanserinin moleküler sınıflandırması.....	14
2.1.5. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler.....	15
2.2. OTOİMMUN TİROİD HASTALIĞI.....	23
2.2.1. Etyoloji.....	23
2.2.2. Klinik bulgular	24
2.2.3. Laboratuvar ve radyolojik bulgular.....	25
2.2.4. Tedavi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKLAR	47

ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Meme kanseri subtipleri.....	14
Tablo 2. Meme Kanseri Evrelemesi (AJCC) 7.versiyon.....	16
Tablo 3. Meme kanseri evrelerinin gruplandırılması	19
Tablo 4. Meme kanseri hastaların demografik özellikleri.....	29
Tablo 5. Meme kanseri hastalarının tiroid fonksiyonlarına göre dağılımı	30
Tablo 6. Tümör özellikleri.....	30
Tablo 7. Moleküler alt tip sınıflandırması.....	32
Tablo 8. Gruplar arası yaş dağılımı	33
Tablo 9. Gruplar arasında histolojik alt tip dağılımı	33
Tablo 10. Gruplar arası tümör boyut dağılımı.....	34
Tablo 11. Gruplar arasında tümör grade dağılımı	34
Tablo 12. Gruplar arasında aksiller lenf nodu tutulumu dağılımı	35
Tablo 13. Gruplar arasında hormon reseptör dağılımı	35
Tablo 14. Gruplar arasında nöral invazyon dağılımı.....	36
Tablo 15. Lenfovasküler invazyon dağılımı.....	37
Şekil 1. Dünya bölgelerine göre meme kanseri dağılımı.....	3
Şekil 2. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları.....	4
Şekil 3. Meme kanserinin kadınlarda yaşa özel hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2012)	5
Şekil 4. Gruplar arasında tümör evresi dağılımı	32
Şekil 5. Gruplar arasında moleküler subgrup dağılımı	36

SİMGE VE KISALTMALAR

ER	Östrojen
PR	Progesteron
HER2	Human epidermal growth factor receptor
BRCA	Breast Cancer Susceptibility
IHC	İmmünohistokimya
OİTH	Otoimmün tiroid hastalığı
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results Program
VKI	Vücut kitle indeksi
LCIS	Lobular karsinoma in situ
DCIS	Duktal karsinoma in situ
PLVI	Peritümöral Lenfovasküler invazyon
AJCC	American Joint Committee on Cancer
UICC	Union International Contre Cancere
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CAP	College of American Pathologists
TPO	Tiroid peroksidaz
Tg	Tiroglobulin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda tüm dünyada en sık görülen malign tümör olup kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır. 2015 verilerine göre tüm dünyada tahmin edilen yeni vaka sayısı 1.676.600, meme kanserine bağlı ölüm sayısı ise 521.900 olarak tahmin edilmektedir [1]. Batılı kadınların hastalığı olarak kabul edilse de yeni meme kanseri vakası ve ölümlerin yarısı ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. Türkiye’de ise Sağlık Bakanlığı’nın 2013 yılı verilerine göre meme kanseri hızı 45.9/100000 olarak bildirilmiştir [2].

Meme kanserinin doğal seyri hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Aynı tümör çapına sahip olan ve takip edilen hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkmakta iken diğerleri sağlıklı yaşamaya devam etmektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır. Bunlar; tümör çapı, aksiller lenf nodu tutulumu, histolojik tümör tipi, histolojik grade, hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörleri(ER, PR)), tümör proliferasyon hızı ve moleküler prognostik faktörlerdir (enzimler, HER2 (Human Epidermal Growth Reseptor 2), onkosüpresör genler) [3].

Meme kanserinde bilinen en güçlü prognostik faktör aksiller lenf nodu tutulumudur [4]. Günümüzde aksiller lenf nodu tutulumunun yanısıra prognoza ve tedavi yanıtına etkili diğer faktörler de ön plana çıkmıştır. Steroid hormon reseptör durumu, HER2, BRCA (Breast Cancer Susceptibility), p53, cathepsin-D gibi önemli faktörler bu anlamda üst sıralardaki yerlerini almaya başlamışlardır. Fakat günümüzde aynı tedavi uygulanan aynı histoloji ve klinik evredeki hastaların seyirlerinin farklı olabildiği görülmüş, bundan yola çıkılarak moleküler tanımlamalardaki farklılıkların prognoz üzerine etkileri araştırmacıların yeni hedefi olmaya başlamıştır [5]. Kantitatif reverz transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ve mikroarray teknolojisindeki gelişmeler sayesinde meme kanserlerinin moleküler olarak gen ekspresyon profilleri çıkarılmış ve bu heterojen tabloya göre de meme kanserleri sınıflandırılmıştır. Bu alanda 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından

bir çalışma yapılmış ve meme tümörleri 4 ana gruba ayrılmıştır [6]. Luminal A (hormon reseptör pozitif ve HER2 negatif), Luminal B (hormon reseptör pozitif ve HER2 pozitif), triple negatif (hormon reseptör negatif ve HER2 negatif), HER2 overekspresyonu (hormon reseptör negatif ve HER2 pozitif).

Meme karsinomunun yeni moleküler sınıflamasına göre östrojen reseptörü taşıyan karsinomlar luminal tipe uymakta ve iyi gidişli grupta yer almaktadır. Antiöstrojen tedaviden de yüksek oranda yarar görmektedir [7]. En kötü prognozlu grup ise HER2 (+) ve triple negatif meme karsinomlarıdır. Bu 2 grup karsinomda genelde östrojen reseptörü negatif olmakla birlikte HER2 (+) olanlar trastuzumab tedavisinden faydalanırken bazal benzeri grupta hem hormon reseptörleri hem de HER2/neu onkogen ekspresyonu olmadığından (triple negatif: ER, PR, HER2 negatif) tedavi seçeneği kısıtlıdır.

Meme kanseri ile tiroid hastalıklarının her ikisinin de hedef populasyonunun kadınlar olması, postmenopozal dönemde gerek selim tiroid hastalıklarının, gerekse de meme kanserinin kadınlarda erkeklerden daha sık görülmesi bu iki hastalığın etyolojisinde bir takım ortak faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bazı çalışmalarda otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) prevalansının meme kanseri hastalarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [8, 9].

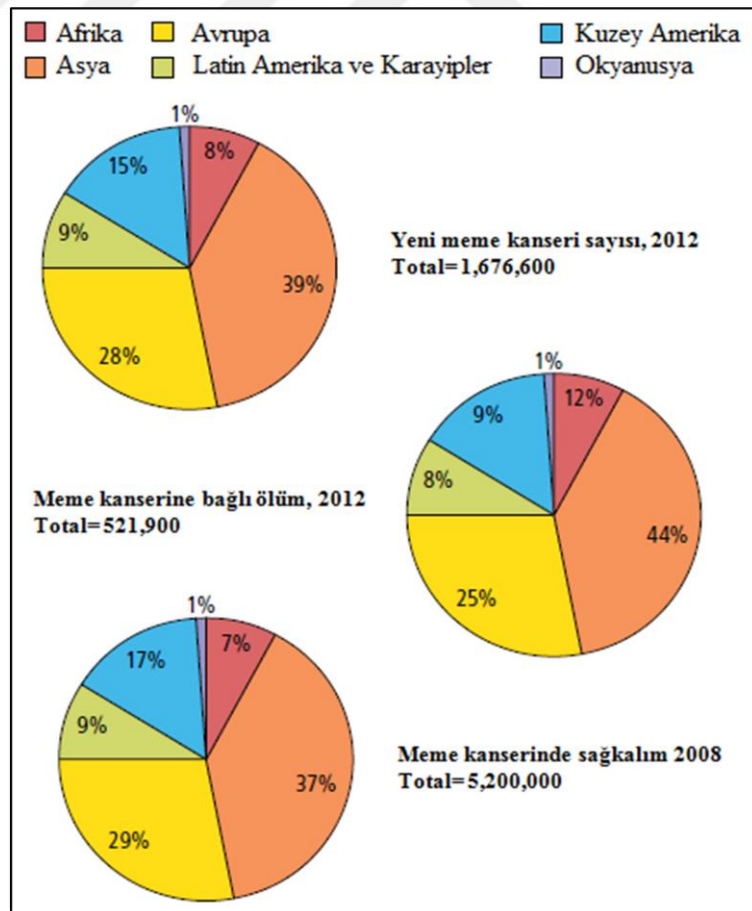
Bu çalışmada 01 Ocak 2012 – 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvurmuş, meme kanseri tanısı ile takip edilen hastalar alınmış, moleküler sınıflandırmaya göre subgruplara ayrılmıştır. OİTH' nin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında prognostik ve prediktif parametreler (tümör evresi, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, histolojik derece, lenfovasküler invazyonu, perinöral invazyonu, hormon reseptör durumu, HER2 ekspresyonu) otoimmün tiroid hastalığının eşlik etmediği meme kanseri hastaları ile retrospektif karşılaştırılmıştır. Sonuçlar literatür eşliğinde tartışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ

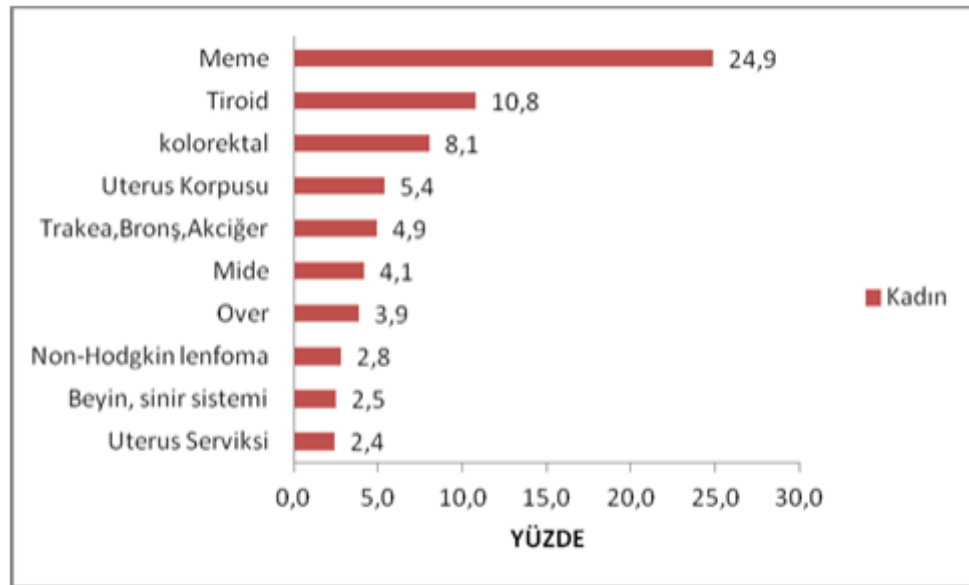
2.1.1. Meme kanserinin epidemiyolojisi

Meme kanseri, tüm dünyadaki ülkelerin çoğunda (180 ülkenin 140'ında) kadınlarda en sık teşhis edilen kanser türüdür [10]. Dünya çapında 2012 yılında yaklaşık 1,7 milyon yeni meme kanseri vakası tespit edilmiş olup tüm yeni kanser olgularının %25'ini oluşturmaktadır. Bu vakaların %53'ü dünya nüfusunun yaklaşık %82'sini temsil eden ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelere meydana gelmektedir. Meme kanseri gelişmekte olan ülkelere kansere bağlı ölümlerin en başında gelirken, gelişmiş ülkelere akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Dünya bölgelerine göre meme kanseri vaka sayısı, ölüm oranları ve 5 yıllık sağkalım süreleri değişmektedir [11] (Şekil-1).



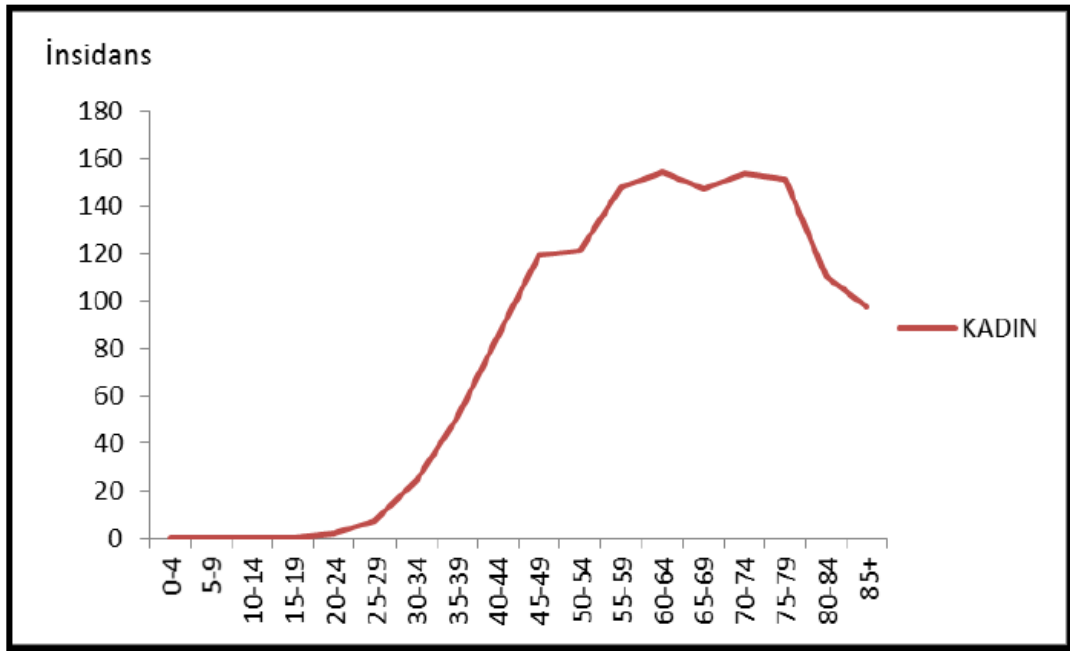
Şekil 1. Dünya bölgelerine göre meme kanseri dağılımı

Türkiye açısından bakıldığında ise; meme kanseri kadınlarda görülen en yaygın kanser türü olarak ifade edilmekte ve Sağlık Bakanlığı'nın 2015 yılı istatistiklerine göre tüm yaş gruplarındaki kadınlarda kanser grupları içinde görülme oranının %24,9 olduğuna işaret edilmektedir [12] (Şekil-2).



Şekil 2. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları

Ülkemizde meme kanseri yaş dağılımı incelendiğinde 60-64 yaş aralığında meme kanseri hızının 154,3/100000 ile diğer yaş gruplarına göre en fazla oranla görüldüğü yaş grubudur (Şekil-3). Meme kanseri evreleri incelendiğinde veri tabanında yer alan invaziv vakaların sadece %10'u uzak evrededir [12].



Şekil 3. Meme kanserinin kadınlarda yaşa özel hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013)

2.1.2. Meme kanserinin risk faktörleri

Küresel olarak, meme kanseri kadınlarda görülen en sık malignitedir ve kadınlarda kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir [13]. Tüm dünyada yapılan araştırmalar sonucunda bazı özelliklere sahip olan kadınlarda meme kanseri görülme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmekte ve bu özelliklere de kısaca “risk faktörü” adı verilmektedir. Birçok risk faktörü ile ilişkili olan meme kanserinin, risk faktörlerinin azalmasına ve artmasına göre, görülme sıklığı da farklılık göstermektedir [14]. Kadınlarda meme kanseri görülme riskini yükselten bu faktörler de şu şekilde sıralanmaktadır.

1. Yaş

İleri yaşla birlikte meme kanseri riski artmaktadır. Meme kanseri tanısı konulan kadınların %75’i postmenopozal kadınlardır. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veritabanına göre meme kanseri gelişim riski 39 yaşına kadar 203 kadında 1, 40-59 yaş arası 27 kadında 1, 60-69 yaş arası 28 kadında 1, 70 yaş üzeri 15 kadında 1, tüm yaş grubu kadınlarda ise hayat boyu risk 8 kadında 1’dir [13]. Yaşla birlikte sıklığı artmaktadır.

2. Kadın cinsiyet

Meme kanseri kadınlarda erkeklerden 100 kat daha sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 200.000 üzerine kadına invaziv meme kanseri tanısı konulurken, 2000 erkekte meme kanseri vakası ile karşılaşılmaktadır [15].

3. Beyaz ırk

Meme kanseri her büyük etnik grupta kadınlarda en sık görülen kanser olmaya devam etmekle beraber Amerika Birleşik Devletleri'nde, en yüksek meme kanseri oranı beyaz kadınlardadır [16, 17]. Ulusal Kanser Kayıt Programı ve SEER'in nüfus tabanlı kanser kayıtlarından elde edilen verilere göre yeni tanı konulmuş meme kanseri oranı beyaz ve siyah kadınlar için 100.000 kadın başına sırasıyla 122 ve 117'dir [17].

4. Kilo

Obezite, vücut kitle indeksi (VKI) ≥ 30 kg/m², morbidite ve mortalitede genel bir artış ile ilişkilidir, ancak VKI ile ilişkili meme kanseri riski kadınların menopoz durumuna bağlı görülmektedir. Postmenopozal kadınlarda daha yüksek VKI ve/veya perimenopozal kilo alımı artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir [18]. Yüksek VKI ile postmenopozal meme kanseri riski arasındaki ilişki prekürsörlerin periferik (adipoz dokuda) dönüşümünden kaynaklanan yüksek östrojen düzeyleri ile açıklanabilir [19]. Premenopozal kadınlarda ise yüksek VKI düşük meme kanseri riski ile ilişkilidir [20]. Bu durumun etyopatogenezi belirsizliğini korumaktadır.

5. Östrojen düzeyi

Yüksek endojen östrojen düzeyleri hem postmenopozal hem de premenopozal kadınlarda meme kanseri (özellikle hormon reseptör-pozitif meme kanseri) riskini artırmaktadır. Ekzojen hormon replasman tedavisi postmenopozal meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Postmenopozal kadınlarda artmış meme kanseri riski, artan hormon (östradiol, östron) düzeyleri ile korele bulunmuştur [21]. Östrojen

düzeylerinin menopoz öncesi kadınlarda meme kanseri gelişiminde rol oynadığı sınırlı çalışmalarda öne sürülmüştür [22].

6. Benign meme hastalığı

Fibrokistik hastalık gibi pek çok benign meme hastalığı kanserde artmış riskle ilişkili değildir. Atipi ile birlikte hiperplazi, papilloma, sklerozan adenozis, lobüler karsinoma in situ'nun artan risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

7. Reprodüktif faktörler

Erken menarş (12 yaşından erken) ve geç menopoz (55 yaşından sonra) daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir [23, 24]. Nullipar kadınlar doğum yapmış kadınlara oranla daha yüksek risk altındadırlar, ancak gebeliğin koruyucu etkisi doğumdan 10 yıl sonrasına kadar görülmemektedir [25]. İnfertilite ve meme kanseri riski arasındaki ilişki tartışmalıdır. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda anovuluar bozukluklar nedeniyle infertilitenin meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir [26]. Buna karşın bazı çalışmalarda da artmış risk saptanmamıştır [27, 28]. İlk full-term gebeliğin ileri yaşta olması artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir [24].

8. Meme kanseri hikayesi

Daha önce meme kanseri geçiren ve tedavi olan kadınların, diğer memelerinde kanser gelişme riski meme kanseri teşhisi konulmamış kadınlara göre 3-4 kat daha fazladır [29].

Ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda meme kanseri riski birinci derece akrabalarında meme kanseri olan ve olmayan birey sayısına göre değişmektedir [30].

9. Yaşam tarzı

Çalışmalar fazla alkol alımı ile artan meme kanseri riski arasında pozitif doğrusal ilişkiyi göstermektedir[31]. Sigara ile meme kanseri arasındaki ilişki de karışık olup birçok çalışmadan çıkan sonuç sigara içen kadınlarda orta derecede artmış meme kanseri riski olduğu şeklindedir [32].

10. İyonize radyasyon

Genç yaşta Hodgkin lenfoma tedavisi, nükleer silahların patlaması sonrası gibi toraks duvarının iyonize radyasyona maruz kalması meme kanseri riskini artırmaktadır [33]. 45 yaş sonrasında bir risk görülmemektedir [34].

2.1.3. Meme kanserinin histopatolojik sınıflandırması

Meme kanserlerinin çoğu epitelyal hücrelerden köken almaktadır ve karsinom olarak kategorize edilmektedir. Çoğu zaman tek bir hastalık olarak ele alınsa da mikroskopik görünümü ve biyolojik davranışları farklı lezyonları içeren bir gruptur. Memenin in situ karsinomları duktal (intraduktal karsinom olarak da adlandırılır) ya da lobüler kökenlidir. Bu ayrım lezyonların duktal-lobüler anatomik konumuna göre değil de öncelikle büyüme paterni ve sitolojik özelliklerine dayanmaktadır. Meme tümörlerinin histolojik sınıflaması 1982 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmıştır. 2012’de örgüt yeni bir histolojik sınıflandırma (mikroinvaziv karsinom ve invaziv papiller lezyonlar hariç) yayınlanmıştır [35].

Epitelyal tümörler

1- Özellik göstermeyen invaziv karsinom (invaziv duktal karsinom)

- Pleomorfik karsinom
- Osteoklastik dev hücreli karsinom
- Koryokarsinomatöz özellikli karsinom
- Melanotik özellikli karsinom

2- İnvaziv lobuler karsinom

- Klasik lobüler karsinom
- Solid lobüler karsinom
- Alveolar lobüler karsinom
- Pleomorfik lobüler karsinom
- Tübülobüler karsinom
- Mikst lobüler karsinom

3- Tübüler karsinom

4- Kribriform karsinom

5- Medüller karakteristik gösteren karsinom

- Medüller karsinom
- Atipik medüller karsinom
- Medüller karakteristik gösteren özelleşmemiş invaziv karsinom

6- Müsinöz karsinom

7- Apokrin karsinom

8- Taşlı tüzük hücreli karsinom

9- İnvaziv mikropapiller karsinom

10- Metaplastik karsinomlar

- Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- Skuamoz hücreli karsinom
- İğsi hücre metaplazisi karsinom
- Mezenşimal diferansiasyon gösteren metaplastik karsinomlar
 - Kondroid diferansiasyon
 - Osseöz diferansiasyon
 - Mezenşimal diferansiasyon gösteren diğer tipler
- Mikst metaplastik karsinom
- Myoepitelyal karsinom

Epitelyal-myoepitelyal tümörler

11- Adenomyoepitelial karsinom

12- Adenoid kistik karsinom

Nadir tipler

13- Nöroendokrin özellik gösteren karsinom

- Nöroendokrin tümör, iyi diferansiye
- Nöroendokrin tümör, kötü diferansiye (küçük hücreli karsinom)
- Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren karsinom

14- Sekretuar karsinom

15- İnvaziv papiller karsinom

16- Asinik hücreli karsinom

17- Mukoepidermoid karsinom

18- Polimorfik karsinom

19- Onkositik karsinom

20- Lipitten zengin karsinom

21- Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom

22- Sebace karsinom

SEER veritabanına göre yüzdeleri;

İnfiltratif duktal - %76

İnvaziv lobüler - %8

Duktal/lobüler - %7

Müsinöz (kolloid) - %2,4

Tübüler - %1,5

Medüller - %1,2

Papiller - %1

Metaplastik meme kanseri ve invaziv mikropapiller meme kanseri içeren diğer subtipler tüm vakaların %5'inden azını oluşturmaktadır [36, 37].

Duktal karsinoma in situ (DCIS)

DCIS terimi; klinik sunumu, histolojik görünümü ve biyolojik potansiyelleri farklılık gösteren heterojen bir grubu kapsar. DCIS ışık mikroskopunda duktal sistem içerisinde çevredeki stromal dokuya invazyon yapmamış malign epitelyal hücrelerin çoğalmasıyla karakterizedir [38]. Tümörün büyüme paternine dayalı major 5 büyük alt grubu vardır [39]:

Komodo tipinde tutulan alanların merkezinde belirgin nekroz vardır. Tümör hücreleri büyük ve nükleer pleomorfizm göstermektedir; mitotik aktivite belirgindir. İnvazyon ile sık ilişkilidir ve komodo nekroz derecesi tedavi sonrası ipsilateral meme nüks riski için güçlü bir belirleyici olarak görünmektedir.

Kribriform tipinde hücrelerin küçük ve nispeten homojen hiperkromatik çekirdekleri vardır. Mitoz seyrek ve nekroz tek hücre veya küçük hücre kümeleri ile sınırlıdır.

Mikropapiller tipte mitoz seyrek; hücreler orta boyutta, genellikle küçüktür ve çekirdekler yaygın hiperkromazi göstermektedir.

Papiller tipte mikropapiller DCIS aksine hücreler intraluminal uzanım göstermektedirler.

Solid tip DCIS diğer alt tipler kadar tanımlı değildir. Boşlukları doldurması ve şişirmesi ile nekroz yokluğu tümör hücrelerinin özellikleridir.

Lobüler karsinoma in situ (LCIS)

LCIS memenin lobüllerinden ve terminal duktuslarından kaynaklanan noninvaziv bir lezyondur. Başka bir nedenle yapılan meme biyopsisi örneklerinde rastlantı sonucu ortaya çıkar [40]. Belirtisi olabilecek kendine özgü bir klinik ve mamografik bulgusu yoktur. Sıklıkla multisentrik ve bilateraldir. Genel popülasyonda görülme sıklığı klinik ve mamografik bulguların olmaması nedeniyle bilinmemektedir [41].

LCIS invaziv karsinom için bir risk faktörüdür ve direkt habercisi olabilir. Retrospektif çalışmalar invaziv duktal karsinom yerine invaziv lobüler karsinom gelişme riskinin daha büyük bir olasılık olduğunu göstermiştir [42].

İnvaziv duktal karsinom

İnvaziv duktal karsinom invaziv meme kanserleri arasında en sık görülenidir. İnvaziv meme lezyonlarının %70-80' inden sorumludur. İnvaziv duktal karsinomlar hücrelerin sitolojik özelliklerine göre iyi differansiye, orta differansiye ve kötü differansiye olmak üzere 3 gruba ayrılır [43]. Çoğu olgu DCIS ile ilişkilidir.

İnvaziv lobüler karsinom

İnvaziv lobüler karsinom, invaziv meme kanserlerinin ikinci en sık görülenidir ve invaziv meme lezyonlarının %5-10'unu oluşturur. Lobüler kanser insidansı ABD'de duktal karsinoma kıyasla daha hızlı artmaktadır, postmenapozal hormon tedavisinin bu artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir [44].

İnvaziv meme kanserinin multisentritesi ve bilateral olma sıklığı invaziv duktal karsinomdan daha sıktır [45]. Yaşlı kadınlarda ortaya çıkar, daha büyük ve iyi diferansiye tümörlerdir [46]. Grup olarak lobüler karsinomlar duktal karsinomlara oranla daha geç metastaz yağma eğilimdedirler ancak gastrointestinal sistem, periton ve meninksler gibi olağandışı yerlere yayılırlar [47].

Tübüler karsinom

Tübüler karsinom invaziv meme kanserlerinin %2'sinden daha azını oluşturmaktadır. Stromayı infiltre eden tübüler ve glandüler yapıların varlığı ile karakterizedir. İnvaziv duktal karsinom ile karşılaştırıldığında prognozu daha iyidir, metastazlar nadirdir [48].

Müsinöz karsinom

Müsinöz karsinom, invaziv meme kanserlerinin % 1-2'sini oluşturmaktadır. Yaşlı kadınlarda daha yaygın olduğu görülmektedir. Lezyonlar genellikle fizik muayenede yumuşak jelatinimsi bir görünüme sahiptir ve sınırlı olma

eğilimindedirler. Mikroskopide hücreler uniform, düşük gradlı çekirdeklere sahiptir. Tübüler karsinoma benzer şekilde invaziv meme kanserleri arasında iyi prognozlar arasında yer almaktadır [49].

Medüller karsinom

Medüller karsinom invaziv meme kanserleri arasında %1-10 arasında görülmektedir. Makroskopik incelemede iyi sınırlı olup, kanama ve nekroz odakları içeren yumuşak kahverengi renkli lezyonlar içerir. Tümör hücreleri kötü diferansiyelli, sinsityal büyüme paterni göstermekte ve yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon göstermektedir. Medüller ve medüller-benzeri meme karsinomları diğer meme kanserlerinin aksine genç kadınlarda sık görülür. BRCA-1 gen mutasyonları taşıyan kadınlarda daha sık görülür, ancak BRCA-1 gen mutasyonu olanlarda en sık görülen tip değildir [50]. Agresif histolojik görünümüne rağmen prognozları invaziv duktal karsinomlardan biraz daha iyidir [51].

Tübülobüler karsinom

Tübülobüler karsinom isminden de anlaşılacağı gibi sık tanınmayan bir meme kanseridir. Tübüler ve invaziv lobüler karsinomlarının karışımı bir histolojik özellik göstermektedir. İnvaziv lobüler karsinom gibi multifokal ve multisentrik olma eğilimindedir [52].

Mikropapiller karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom küçük boyutlarda bile lenf nodu metastazı yapma eğiliminde olan agresif meme kanseri türüdür [53].

Metaplastik karsinom

Metaplastik meme karsinomu; kötü diferansiye, duktal adenokarsinom, mezenşimal ve diğer epitelyal bileşenlerinin çeşitli kombinasyonları ile oluşan iyi sınırlı bir tümördür [54]. İnvaziv duktal karsinoma göre daha kötü prognozlu olup olmadığı belirsizdir. Bazı çalışmalar, skuamöz hücre bileşeni baskın olan tümörlerin (%90'dan fazla skuamöz tipte malign hücre içeren) diğer invaziv duktal kanserler ile karşılaştırıldığında daha saldırgan ve tedaviye dirençli olduğunu göstermektedir [55].

Adenoid kistik karsinom

Nadir görülen bir meme kanseri olan bu tümör, tükrük bezlerinde bulunan adenoid kistik karsinom benzeri morfolojik özellik gösterir. Tümör boyutu büyük olsa bile iyi prognozu vardır. Yapılan serilerde aksiler metastaz insidansı %5'den daha azdır [56].

2.1.4. Meme kanserinin moleküler sınıflandırması

Artık meme kanseri tek bir hastalık olarak kabul edilmemektedir. Genetik dizi analizleri ya da immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak subtipler tanımlanmaktadır [6] (Tablo 1). Bu subtiplerin epidemiyolojik risk faktörleri, doğal seyirleri, sistemik ve lokal tedavilere yanıtları farklıdır [57, 58]. "Luminal" ismi bu tümörler memenin luminal epiteline benzer gen ekspresyonu gösterdiğinden dolayı türemiştir.

Tablo 1. Meme kanseri subtipleri

Subtip	Açıklama
Luminal A	ER ve/veya PR pozitif, HER2 negatif
Luminal B	ER ve/veya PR pozitif, HER2 pozitif
HER2 overekspresyonu	HER2 pozitif, ER ve PR negatif
Triple negatif (Bazal tip)	HER2 negatif, ER ve PR negatif

Luminal A

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %40'ını oluşturan Luminal A tümörleri hormon reseptör pozitif, HER2 negatif gruptur. Luminal A tümörler tüm meme kanserleri arasında en sık görülen alt tiptir ve genel olarak, tüm meme kanseri alt tiplerinin en iyi prognoza sahip olanıdır [59]. Hormonoterapi tek başına yeterlidir. Rekürrens oranı düşüktür [60].

Luminal B

Daha az görülen (yaklaşık %20) Luminal B tümörler hormon reseptör ve HER2 pozitif gruptur. Luminal A tümörlere kıyasla daha kötü prognozludur [59]. Hormonoterapi ve kemoterapi gerektirir. Nüks oranı daha yüksektir [61].

HER2 overekspresyonu

Bu grup tümörler yaklaşık %5-10 sıklıkla görülüp hormon reseptör negatif, HER2 pozitif gruptur. HER2 fazla ekspresyonu ile karakterizedir. Yüksek gradeli tümör morfolojisi gösterir. Aksiller lenf nodu metastazı daha sık görülür.

Triple negatif

Hormon reseptör ve HER2 negatif gruptur. Hormon reseptörü pozitif meme kanserleri ile kıyaslandığında genellikle 40 yaş altı kadınlarda daha sık görülür ve kötü prognozludur [62]. Akciğer ve beyin metastaz olasılığı daha yüksektir [63].

2.1.5. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler

Prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak tanı anında klinik gidiş ile ilgili bilgi sağlarken, prediktif faktörler, tedaviye yanıt ile ilişkilidir. Prognostik faktörler; büyüme, invazyon, metastaz ile ilişkilidir [64, 65]. Aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu, histolojik grade, histolojik tümör tipi, yaş ve lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı meme kanseri için bilinen önemli prognostik faktörlerdir [66]. Öte yandan, östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) durumu meme kanserinde hormonal tedaviye cevapla ilişkili en önemli prediktif belirteçlerdir. Aynı ayrı sınıflandırılabilir de bazıları hem prognostik hem de prediktif faktördür (örnek, HER2 aşırı ekspresyonu).

1. Evre

Önemli bir prognostik faktördür. Meme kanseri tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve metastatik hastalık olup olmadığına göre evrelendirilir. Günümüzde American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union International Contre Cancere (UICC)'nin şekillendirdiği TNM sistemi evrelemede kullanılmaktadır (Tablo 2-3) [67].

Tablo 2. Meme Kanseri Evrelemesi (AJCC) 7.versiyon

<i>Primer Tümör (T)</i>
Tx : Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 : Primer tümöre ait kanıt yok
Tis : Karsinoma in situ
Tis(DCIS) : Duktal karsinoma in situ
Tis(LCIS) : Lobüler karsinoma in situ
Tis(Paget) : Meme başının, altta yatan meme dokusunun invaziv karsinomu ve/veya karsinoma in situ
T1 : Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm
T1mi : Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm
T1a : Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm
T1b : Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤ 10 mm
T1c : Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2 : Tümörün en büyük çapı > 20 mm fakat ≤ 50 mm
T3 : Tümörün en büyük çapı >50 mm
T4 : Herhangi bir boyuttaki tümörün direkt göğüs duvarı ve/veya cilt tutulumu
T4a : Pektoral kas invazyonunu içermeyen göğüs duvarı tutulumu
T4b : İnflamatuar karsinom için gerekli özellikleri taşımayan ,cilt ülserasyonu ve/veya ödem ve/veya satellit nodülleri
T4c : T4a ve T4b birlikteliği
T4d : İnflamatuar karsinom
<i>Bölgesel Lenf Nodları(N)(klinik olarak)</i>
Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: ipsilateral mobil level 1,2 aksiller lenf nodlarına metastaz
N2: İpsilateral fikse level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı veya klinik olarak aksiler lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz
N2a : İpsilateral birbirlerine veya diğer yapılara fikse level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı
N2b: Klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz
N3: Level 1,2 aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklaviküler (level 3) lenf nod (ları) metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammarial lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nod (ları) metastazı
N3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz
N3b: İpsilateral internal mammarial lenf nod(lar)ında veya aksiller lenf nod(ları)nda metastaz
N3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nod(ları)nda metastaz
<i>pN(patolojik)</i>
pNx : Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0 : Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN0(i-) : Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok ,immün histokimya (IHK) negative
pN0(i+) : Bölgesel lenf nod(lar)da 0,2 mm den küçük malign hücreler
pN0(mol-) : Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok,moleküler bulgular(RT- PCR) negative
pN0(mol+) : Moleküler bulgular(RT-PCR) pozitif,ancak bölgesel lenf nodu metastazı histolojik veya IHK ile negatif
pN1 : Mikrometastazlar veya 1-3 adet aksiler lenf nodu metastazı ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanmış ancak klinik olarak saptanamamış internal mammarian lenf nodu metastazı
pN1mi : mikrometastaz vardır (>0.2 mm ve/veya <2 mm olan 200'den fazla hücre

pN1a : 1-3 adet aksiler lenf nodu metastazı (2 mm den daha büyük olan en az bir adet metastaz)
pN1b : İnternal mammarian lenf nodlarında mikrometastaz veya sentinel lenf nodu biyopsisinde saptanan ancak klinik olarak saptanamamış internal mammarian lenf nodu makrometastazı
pN1c : 1-3 adet aksiler lenf nodu ve internal mammarian lenf nodlarında mikrometastaz veya sentinel lenf nodu biyopsisinde saptanan ancak klinik olarak saptanamamış makrometastaz
pN2 : 4-9 adet aksiler lenf nodu veya aksiller lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazı
pN2a : 4-9 adet aksiler lenf nodu metastazı (2 mm den daha büyük olan en az bir adet tümör depoziti)
pN2b : Aksiller lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazı
pN3 : 10 veya daha fazla aksiler lenf nodu veya infraklavikuler (level 3) lenf nodu veya bir veya daha fazla pozitif level 1,2 aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu mikrometastazı veya sentinel lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanamamış makrometastazları veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
pN3a : 10 veya daha fazla aksiler lenf nodu metastazı (2 mm den daha büyük olan en az bir adet tümör depoziti) veya infraklavikuler (level 3) lenf nodu metastazı
pN3b : Bir veya daha fazla pozitif level 1,2 aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu mikrometastazı veya sentinel lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanamamış makrometastazları
pN3c : İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
<i>Uzak Metastaz (M)</i>
M0 : Uzak metastazın klinik veya radyografik kanıtı yok
cM0(i+) : Klinik veya radyografik uzak metastaz kanıtı yok fakat metastaza yönelik semptom/ bulgusu olmayan hastada kan dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm den büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri
M1 : Klinik ve radyografik yöntemlerle belirlenen ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış 0.2 mm den büyük saptanabilir uzak metastaz

Tablo 3. Meme kanseri evrelerinin gruplandırılması

<i>Evre</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1*	N0	M0
Evre 1B	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Evre 2A	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	T1-4	N3	M0
Evre 4	T1-4	N1-3	M1

*T1, T1mi içerir

**Nodal mikrometastazlar ile birlikte olan T0 ve T1 tümörler Evre 2A'ya dahil edilmez ve Evre 1B olarak sınıflandırılır.

2. Aksiller lenf nodu tutulumu

Aksiller lenf nodu varlığı prognozu belirleyen en önemli faktör olup, lenf nodu negatif olanlara göre mortalite 4-8 kat daha fazladır [66]. Metastatik hastalık bulgusu olmayan (M0) kadınlardaki 5 yıllık sağkalım oranları lokalize hastalığı olanlarda (lenf nodu tutulumu olmayan) ve bölgesel hastalığı olanlarda (patolojik lenf nodu tutulumu olanlar) sırasıyla %99 ve %84 tür [13]. Küçük tümörlerde (<2 cm) bile lenf nodu tutulumu kötü prognozu göstermektedir. Carter ve arkadaşlarının yaptığı 25.000 vakayı içeren çalışmada; 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla lenf nodu tutulumu olmayanlarda %96, 1-3 lenf nodu tutulumu olanlarda %86, 4'ten fazla lenf nodu tutulumu olanlarda %66'dır [68].

Makrometastatik lenf nodu tutulumu kabul edilen bağımsız bir prognostik faktör iken aksiller lenf nodlarının mikrometastatik tutulumu (<2 mm) netlik kazanmamıştır, ancak bazı çalışmalar mikrometastazların prognozu kötü etkilediğini

göstermiştir. 58 büyük çalışmayı içeren bir metaanalizde mikrometastazı olan hastalarda ölüm riskinin artmış olduğu gösterilmiştir [69].

3. Tümör boyutu

Primer meme tümörün en büyük çapı olarak tanımlanan tümör boyutu, erken evre meme kanserinde önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir [70, 71]. Klinik olarak saptanan tümör çapı çelişkilere neden olmaktadır, bundan dolayı patolojik tümör çapının gerçek tümör çapını yansıttığı ve esas alınması belirtilmiştir [72]. Nüks riski lenf nodu metastazı olan hastalarda tümör boyutu artmasıyla doğrusal olarak artar [73].

4. Histolojik grade

Tümör grade önemli bir prognostik faktördür. Grade yükseldikçe prognoz daha sınırlı olmaktadır. AJCC evrelendirme sistemi tarafından Nottingham ile histolojik grade (Bloom-Scarff-Richardson grade sisteminin Elston-Ellis modifikasyonu) kombinasyonu önerilmiştir. Tümör 3 morfolojik özelliğe göre gradlandırılır (tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı) [74]. Her bir özellik için 1'den (uygun) 3'e (uygun-iyi olmayan) kadar değer tayin edilir. Toplam skor 3'den 5'e kadar olan grade 1, kombine skor 6 ve ya 7 olan grade 2, skor 8 veya 9 ise grade 3'tür.

5. Histolojik tümör tipi

İnvaziv duktal adenokarsinom en yaygın histolojik tiptir ve tüm vakaların %70'den fazlasını oluşturmaktadır. Takiben %10 sıklıkla invaziv lobüler karsinom görülmektedir [37].

İnvaziv duktal adenokarsinom: Herhangi bir özel tip morfoloji göstermeyen tüm invaziv karsinomlar bu gruba alınır. Klinik prognozu yavaş seyirliiden hızlı progresyona doğru oldukça değişkendir. Prognoz hücrel morfolojik özellikler ve ER, PR, Ki67 ve HER2 gibi moleküler belirteçlerin değerlendirilmesi ile tahmin edilebilir [75].

İnvaziv lobüler karsinom: İnvaziv lobüler karsinom metastaz yapma yeteneğine sahiptir ve invaziv duktal karsinomaya benzer şekilde evreye göre prognoza sahiptir. İnvaziv duktal karsinoma ile karşılaştırıldığında bilateral olmaya daha fazla eğilimlidir [76].

İnflamatuvar meme kanseri: İnflamatuvar meme kanseri memede inflamatuvar bir klinik tablo ile karakterize olup nadir fakat oldukça agresif ve kötü prognozlidir. Tanı dermal lenfatik invazyonu gösteren cilt biyopsisi ile konulur. İnflamatuvar meme kanseri özellikle kötü prognozlu olup, erken nüks riski yüksektir [77].

İyi prognozlu spesifik alt tipler: sıklıkları <%10 olup papiller, tübüler, müsinöz, pür medüller ve adenoid kistik kanserleri kapsar [37].

Kötü prognozlu spesifik alt tipler: mikropapiller karsinom, metaplastik karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, lipitten zengin tip karsinomdur [37].

6. Peritümoral lenfovasküler invazyon (PLVI)

Lenfovasküler invazyon varlığı, özellikle yüksek gradeli tümörlerde, kötü bir prognostik göstergedir. Lenfovasküler invazyonun lokal nüks ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu herhangi bir sistemik adjuvan tedavi almayan 1704 hastalı kohort çalışmasında gösterilmiştir [78].

7. Hormon reseptör durumu

Östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörleri; intrasellüler yerleşimli proteinlerdir ve konsantrasyon değişimine bağlı olarak, dolaşımdan hücre içine alınan, hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, spesifik olarak, nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirirler [79]. Meme kanserlerinde östrojen ve progesteron hormonları mutajenik etki yapmaktadırlar [80].

Hem ER hem de PR negatif tümörü olan hastalar, ER ya da PR'den birisi pozitif olan hastalara göre daha kötü prognoza sahiptirler [81]. Günümüzde

immünohistokimyasal (IHC) teknikler kullanılarak ölçülen ER ve PR sağkalım için güçlü prognostik faktörler olmalarından ziyade hormonal tedaviye yanıt için güçlü prediktif faktörler olarak değerlendirilmektedirler [82].

8. HER2 aşırı ekspresyonu

Tüm normal hücreler, meme epitelyal hücreleri de dahil insan epidermal büyüme faktörü reseptör-2 geninin (HER2, c-erbB2 olarak da bilinen) 2 kopyasını taşımaktadır. HER2 onkogeni, hücre içi tirozin kinaz etkinliği olan bir 185 kDa transmembran glikoprotein reseptörü kodlar [83]. Meme kanserlerinin yaklaşık %20-25 kadarında gen amplifikasyonu nedeniyle bu genin multipl kopyası bulunur [84]. Aşırı ekspresyonu HER2 kinazın esas aktivasyonuna yol açarak tümör hücrelerinin artan proliferasyonu, yaşam süresi ve metastaz yapmasıyla sonuçlanır [85]. HER2 pozitifliği yüksek histolojik derece, ER ve PR negatif, lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır. HER2 aşırı eksprese eden tümörler daha erken metastaz yapma ve kötü prognoz eğilimlidirler [86].

HER2 değişim belirleme yöntemleri IHC ve FISH'dir. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) tarafından önerilen kılavuzlarda HER2 düzeyinin tüm invaziv meme kanserleri için belirlenmesi gerektiği önerilmektedir [87]. Pozitif HER2 sonucu IHC boyaması +3 (invaziv tümör hücrelerinin %30'dan fazlası, yoğun membran boyanması), FISH sonucunun her çekirdek için HER2 gen kopyasının 6'dan fazla veya FISH oranının 2,2'den daha fazla olması şeklindedir. Negatif sonuç IHC boyanma 0 veya +1, her çekirdek için HER2 gen kopyası 4'den az olan FISH sonucu veya FISH oranı < 1,8 olmasıdır [87].

9. Diğer biyolojik belirteçler

Ki-67 protein proliferasyon için hücrel bir belirteçtir. Hücre döngüsünün G1, S, G2 ve mitoz fazlarında vardır ancak istirahat halinde (G0) yoktur. Ki-67 pozitif tümör hücreleri (Ki-67 indeksi) hastalığın klinik gidişi ile ilişkilidir [88].

DNA akım sitometri propidium iodide ile fluoresan boyamanın ardından tümör biyopsi materyalinde yapılabilir. Total DNA içeriği ve S fazında hücrelerin oranı ölçülebilir.

p53 tümör süpressör gende mutasyon sıklıkla çekirdekte fonksiyonel olmayan p53 proteinin birikimine yol açar. p53 proteinin çekirdekte birikmesi IHC boyama yöntemleri kullanılarak görüntülenebilir. p53 mutasyonu meme kanserli hastaların %20-30' unda bulunabilir [89]. Bu mutasyonlar sporadik meme kanseri olanlardan daha çok kalıtsal meme kanseri sendromlu hastalarda görülür [90].

2.2. OTOİMMUN TİROİD HASTALIĞI

Hashimoto tiroiditi (kronik OİTH) dünyada iyotun yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidinin en sık nedenidir. Yaşla beraber görülme sıklığı artmaktadır [91]. Epidemiyolojik çalışmalarda erişkin popülasyondaki sıklığı %4-9,5 olarak bildirilmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Tiroid bezinde tiroid epitelyum hücrelerinin apoptozunu içeren otoimmün kaynaklı hasara bağlı kademeli hipotiroidi ile karakterizedir. Neredeyse tüm hastalar bir veya daha fazla tiroit antijenlere karşı yüksek serum antikorlar düzeylerine sahiptir [92].

2.2.1. Etyoloji

Hashimoto tiroiditine genetik yatkınlık son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur [93]. Ailevi kümelenme gösteren Hashimoto tiroiditi bezen Graves hastalığı ile kombine olabilir [94]. Kardeşlerde rekürrens riski >20, monozigot ikizlerde görülme oranı %30-60 arasındadır [95, 96]. Down Sendrom'lu ve Turner Sendrom' lu hastalarda artmış sıklıkla görülür [97, 98].

Enfeksiyon, stres, seks steroidleri, hamilelik, iyot alımı, radyasyon maruziyeti ve fetal mikrokimerizm Hashimoto tiroiditi için muhtemel risk faktörleri olarak bilinmektedir.

Bazı viral enfeksiyonlar deneysel hayvan çalışmalarında Hashimoto tiroiditi' ne neden olsa da insanlarda otoimmün tiroid hastalığına sebep olan bir enfeksiyon bilinmemektedir [99]. Stres etki mekanizmasının, kortizol ya da kortikotropin salıcı

hormonun immün hücelere etki ederek immün hiperaktivite oluşturup otoimmün tiroid hastalığına neden olduğu düşünülmektedir [100].

Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmesinin nedeninin X kromozomu ve sex hormonlarının etkilerinden olduğu düşünülmektedir. Yaşlı kadınlarda genç kadınlardan daha sık görülmektedir. Gebelik sırasında CD24+ ve CD25+ T hücelerde belirgin bir artış olmakta, T ve B hücre fonksiyonlarında azalmaya neden olmaktadır. Bu oluşan immüsupresyonun postpartum tiroidite katkı sağladığı düşünülmektedir [101].

Hafif iyot eksikliği hipotiroidi ve Hashimoto tiroiditi düşük prevalansı ile ilişkili iken aşırı iyot alımı Hashimoto tiroiditi sıklığında artışa neden olmaktadır. Çin'de yapılan bir çalışmada hafif iyot eksikliği olanlarda otoimmün tiroit hastalığı sıklığı %0,3 iken aşırı iyot alımı olanlarda %1,3 bulunmuştur [102]. Benzer şekilde amiodaron gibi yüksek iyot içeren ilaçlar da genellikle otoimmün tiroid hastalığını hızlandırmaktadır.

Çernobil nükleer kazası sonrası radyasyona maruz kalan çocuklarda yüksek tiroit otoantikör düzeyleri tespit edilmiştir [103]. Tüm kanıtlar tiroid antikör varlığının tiroid fonksiyon bozukluğu gelişme riskini arttırdığını göstermektedir, ancak hepimizin maruz kaldığı radyasyonun otoimmün tiroid hastalığına yatkınlıkta herhangi bir role sahip olup olmadığı bilinmemektedir [104].

Otoimmün tiroid hastalarında fetal hüceler maternal tiroid bezlerinin içinde tespit edilmiştir. Varsayım olarak bu hüceler, tiroid bezi içinde graft versus host reaksiyonu başlatmakta ve Hashimoto tiroiditi gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır [105].

2.2.2. Klinik bulgular

Hashimoto tiroiditinin bulgu ve semptomları genellikle belirsiz olup çoğu hasta başvuru esnasında hipotiroidik veya ötiroidik durumdadır. Hastaların %20' si tanı anında hipotiroidiktir [106]. Hipotiroidi, tiroid bezinin progresif ve geri dönüşümsüz hasarına bağlı gelişir.

Üşüme, yorgunluk, saç dökülmesi, halsizlik, cilt kuruması, konsantrasyon güçlüğü, hafızada yavaşlama, kabızlık, kilo alma, iştahsızlık, menoraji, seste kabalaşma, pareteziler, kas krampları, işitmede iletim tipi azalma klinik semptomlar arasında yer almaktadır. Miksödem olarak adlandırılan yüz, el ve ayaklarda şişlik, alopesi, karpal tünel sendromu, kuru, kaba bir cilt, ekstremitelerin periferinde soğukluk, seröz kavitelerde efüzyon, derin tendon reflekslerinde azalma, bradikardi, gode bırakmayan periferik ödem klinik bulgulardır [107].

2.2.3. Laboratuvar ve radyolojik bulgular

Tiroit hormon seviyeleri kesin tanı koydurucu olmayıp fonksiyonel durumu yansıtmaktadır. Aşık hipotiroidizm geliştiğinde ise serum T3 düzeyi azalmış, serum TSH değeri ise artmıştır, hafif hipotiroidi geliştiğinde de hormon seviyeleri normal bulunabilir [108].

Tiroit antijenlerine karşı oluşan çeşitli antikorlar otoimmün tiroit hastalığına özgüdür. Bu antijenler; tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO) ve tirotropin (TSH) reseptörüdür [109]. Tg tiroit foliküler hücreleri tarafından sentezlenip lümen içine salgılanır ve kolloid olarak depolanmaktadır. TPO ise tiroit hormon sentezinde iyodun oksidasyonu aşamasında rol oynar. Tiroglobulin molekülü üzerinde bulunan tirozin rezidülerine bağlı iyot atomlarının oksidasyonunu katalizler [110].

Hashimoto tiroiditi bulunan hastaların neredeyse tümünde tiroglobulin (Tg) ve tiroid peroksidaza (TPO) karşı yüksek serum antikor düzeyleri vardır. Bu antikorlar genellikle düşük konsantrasyonlarda, hafif tiroidit veya Graves hastalığı dahil olmak üzere diğer tiroid hastalıkları olan hastalarda da bulunabilmektedir. Anti tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve Anti tiroglobulin (Anti-Tg) antikorları poliklonal olup sıklıkla immünglobulin G (IgG1 veya IgG3) grubundandır [92]. Bu antikorların Hashimoto tiroiditi patogenezinde primer rol oynadığı konusunda az kanıt vardır, ancak T hücre ile ilişkili sitotoksikite ve apoptotik yolların aktivasyonunda rol oynamaları daha önemlidir. Antikorlar tiroid otoimmünitesi varlığını saptamada oldukça yararlıdır, Hashimoto tiroiditinde Anti-TPO %90'dan fazla hastada saptanırken AntiTg ise yaklaşık %80 hastada pozitifdir [111].

Ultrasonografi (USG) diyagnostik değildir, 3 mm'den büyük nodülleri saptamak ve hiperplastik ya da atrofik bir tiroit bezini ortaya koymada yardımcıdır. Tiroit bezinde heterojenite, diffüz olarak hipoekojenite, fibröz septalar ve pseudonodl formasyonu Hashimoto tiroiditinin USG bulguları arasında yer alır [112].

2.2.4. Tedavi

Otoimmün bozukluğun tedavisi henüz mümkün olmamakla beraber tedavideki asıl amaç otiroidiyi sağlamaktır. Guatr varlığında tiroid hormonu replasman tedavisi ile hipotirodizm kontrole alınarak mevcut guatrın büyümesi önlenmektedir. Cerrahi tedavi basıya sebep olan çok büyük guatr varlığında dşnlmelidir. Cerrahiden sonra hemen tiroid hormon replasman tedavisine başlanmalıdır [107].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.01.2016 Tarihinde 01/09 Karar Numarası ile yazılı onay alınmıştır.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine 01.01.2012-31.12.2015 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile başvuran 303 hasta tespit edildi. Bu hastalardan herhangi bir şikayetle Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine başvuran ve tiroid fonksiyon testlerine bakılan 111 hasta çalışmaya dahil edildi. Merkezimizde meme kanseri nedeniyle takip edilemeyen, meme kanseri haricinde başka kanser tanısı olan, otoimmün tiroid hastalığı haricinde otoimmün hastalığı olan, immün yetmezliği olan, klinik ve görüntüleme bulgularına ulaşılamayan, tiroid hormon replasman tedavisi alan 10 hasta çalışmadan çıkartıldı. Çalışmaya dahil edilen 101 hastanın dosyaları ve ameliyat sonrası patoloji raporları retrospektif incelendi.

Tiroid antikor düzeylerinde anti-TPO için üst sınır 34 IU/mL olarak kabul edildi. Antikor düzeyi bu değerlerden yüksek olanlar OİTH pozitif kabul edildi. TSH, serbest T3 ve serbest T4 için normal aralıklar sırasıyla 0,27-4,2 uIU/mL, 2,2-4,4 pg/mL ve 1-1,7 ng/dL olarak kabul edildi.

Bunun dışında hastaların ameliyat sonrasında patoloji raporlarından kanserin American Joint Committee on Cancer (AJCC) evrelemesine göre evresi, tümörün çapı, tümörün Modifiye Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme sistemine göre histolojik grade'i, lenfovasküler ve nöral invazyon durumu, hormon (östrojen ve progesteron) reseptör durumu, HER2 ekspresyonu, aksiller lenf nodu tutulumu kayıt altına alındı. Tümör ile aynı taraftaki aksiller lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük tüm metastazlarda aksiller lenf nodu tutulumu pozitif kabul edildi. Tümörün çevresindeki lenfatik ve vasküler yapılara invaze olması lenfovasküler invazyon olarak kabul edildi. HER2 değerlendirmesinde ise immünohistokimyasal yöntem ile 3+ tespit edilen veya 2+ tespit edilip floresan in situ hibridizasyon (FISH) testinde amplifikasyon izlenen tümörler HER2 pozitif olarak kabul edilirken diğer tümörler HER2 negatif kabul edildi. Moleküler alt tip sınıflandırması yapılırken östrojen ve/veya progesteron reseptör pozitif ve HER2 negatif olan tümörler "Luminal A",

östrojen ve/veya progesteron reseptör pozitif, HER2 pozitif tümörler “Luminal B”, östrojen ve/veya progesteron reseptör negatif ancak HER2 pozitif olan tümörler “Her-2 overekspresyonu” ve östrojen ve/veya progesteron reseptörleri negatif, HER2 negatif olan tümörler “Triple negatif” kabul edildi.

Çalışmanın verileri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 20 (IBM corporation, New York, Amerika Birleşik Devletleri) programı ile kayıt altına alındı ve istatistiksel analizleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak özetlenmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler, iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarında p değerinin 0,05’den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastanemiz İç Hastalıkları polikliniklerine 01.01.2012-31.12.2015 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile başvuran 303 hastadan herhangi bir şikayetle Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine başvuran ve tiroid fonksiyon testlerine bakılan 111 hasta tespit edildi. Merkezimizde meme kanseri nedeniyle takip edilemeyen, meme kanseri haricinde başka kanser tanısı olan, otoimmün tiroid hastalığı haricinde otoimmün hastalığı olan, immün yetmezliği olan, klinik ve görüntüleme bulgularına ulaşılamayan, tiroid hormon replasman tedavisi alan 10 hasta çalışmadan çıkartılarak 101 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümü kadın olup yaş ortalaması $57,93 \pm 13,44$ (min33- max89) yıldır. Hastaların %27,7'si (n=28) 2015, %27,7'si (n=28) 2014, %13,9'u (n=14) 2010 ve öncesi, %11,9'u (n=12) 2013, %10,9'u (n=11) 2012 ve %7,9'u (n=8) 2011 yılında meme kanseri tanısı almıştır. (Tablo 4). Hastaların demografik özellikleri tablo 4 de verilmiştir.

Tablo 4. Meme kanseri hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş		
20-35	4	4
36-50	28	27,7
51-65	40	39,6
>65	29	28,7
Tanı tarihi		
<2010	14	13,9
2011	8	7,9
2012	11	10,9
2013	12	11,9
2014	28	27,7
2015	28	27,7
Toplam	101	100

Hastaların tiroid hormon düzeyleri incelendiğinde ortalama TSH $2,78 \pm 2,24$ $\mu\text{U/ml}$, serbest T3 $2,96 \pm 0,54$ pg/ml , serbest T4 $1,24 \pm 0,21$ ng/dl saptanmıştır.

Otoimmünite prevalansı %23,8' dir (n=24). Bu 24 hastanın %79,2'si (n=19) otoimmün ötiroidik, %8,3'ü (n=2) hipotiroidik, %8,3'ü (n=2) subklinik hipotiroidik ve %4,2'si (n=1) subklinik hipertiroidik olarak bulunmuştur. Otoimmünite izlenmeyen 77 hastanın %79,2'si (n=61) ötiroidik, %10,4'ü (n=8) subklinik hipotiroidik, %3,9'u (n=3) hipotiroidik, %3,9'u (n=3) subklinik hipertiroidik ve %2,6'sı (n=2) hipertiroidik olarak izlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Meme kanseri hastalarının tiroid fonksiyonlarına göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Otoimmün tiroid hastalığı (+)		
Hipotiroidi	2	8,3
Subklinik hipotiroidi	2	8,3
Ötiroid	19	79,2
Subklinik hipertiroidi	1	4,2
Otoimmün tiroid hastalığı (-)		
Hipotiroidi	3	3,9
Subklinik hipotiroidi	8	10,4
Ötiroid	61	79,2
Subklinik hipertiroidi	3	3,9
Hipertiroidi	2	2,6
Toplam	101	100

Çalışmamızda yer alan meme kanseri hastaların, %51,5'i (n=52) evre 2, %21,8'i (n=22) evre 1, %16,8'i (n=17) evre 4, %9,9'u (10) evre 3 tümöre sahip olup, %93,1'inde (n=94) invaziv duktal karsinom, %4'ünde (n=4) invaziv lobuler karsinom, %3'ünde (n=3) diğer alt tip meme kanseri saptanmıştır. Hastaların %54,5'i (n=55) grade 2 tümöre sahipti (Tablo 6). Tümör özellikleri ayrıntılı yazılıp tablo 6'te verilmiştir.

Tablo 6. Tümör özellikleri

Tümör özellikleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evre		
Evre 1	22	21,8

Evre 2	52	51,5
Evre 3	10	9,9
Evre 4	17	16,8
Histoloji		
İnvaziv duktal karsinom	94	93,1
İnvaziv lobüler karsinom	4	4
Diğer alt tipler	3	3
Grade		
Grade 1	15	14,9
Grade 2	55	54,5
Grade 3	31	30,7
Östrojen reseptörü		
Pozitif	78	77,2
Negatif	23	22,8
Progesteron reseptörü		
Pozitif	71	70,3
Negatif	30	29,7
HER2 overekspresyonu		
Pozitif	45	44,6
Negatif	56	55,4
Aksiler lenf nodu tutulumu		
Pozitif	56	55,4
Negatif	45	44,6
Nöral invazyon		
Pozitif	11	10,9
Negatif	90	89,1
Perivasküler invazyon		
Pozitif	18	17,8
Negatif	83	82,2

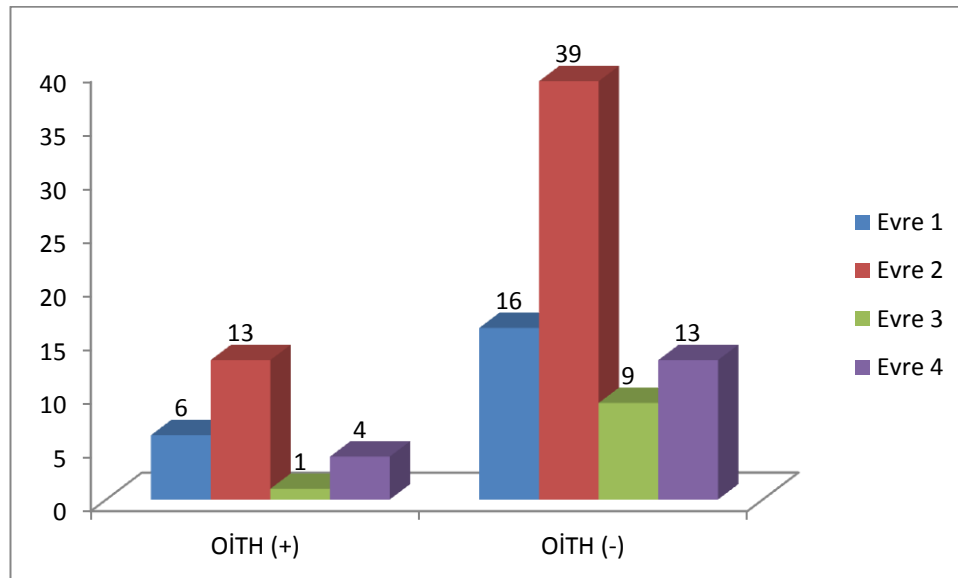
Meme kanseri hastaların %77,2'inde (n=78) östrojen reseptörü, %70,3'ünde (n=71) progesteron reseptörü pozitif, %44,6'sında (n=45) HER2 overekspresyonu saptanmıştır. Moleküler subgrup sınıflandırmasına bakıldığında %50,5'i (n=51)

Luminal A, %28,7'si (n=29) Luminal B, %15,8'i (n=16) Her 2 overekspresyonu, %5'i (n=5) triple negatif meme kanserine sahipti (Tablo 7).

Tablo 7. Moleküler alt tip sınıflandırması

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Moleküler alt tip		
Luminal A	51	50,5
Luminal B	29	28,7
HER2 overekspresyonu	16	15,8
Triple negatif	5	5
Toplam	101	100

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaların %54,2'si (n=13) evre 2, %25'i (n=6) evre 1, %16,7'si (n=4) evre 4 ve %4,2'si (n=1) evre 3 iken; otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaların %50,6'sı (n=39) evre 2, %20,8'i (n=16) evre 1, %16,9'u (n=13) evre 4 ve %11,7'si (n=9) evre 3 olarak saptanmıştır. Otoimmün tiroid hastalığı olan grupla otoimmün tiroid hastalığı olmayan grup arasında tümör evresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,744) (Şekil 4).



Şekil 4. Gruplar arasında tümör evresi dağılımı

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının yaş ortalaması $58,58 \pm 13,94$ yıl iken otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının yaş ortalaması $57,73 \pm 13,37$ yıldır. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,787$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplar arası yaş dağılımı

	Otoimmün tiroid hastalığı		p değeri*
	Var (n=24)	Yok (n=77)	
Yaş	$58,58 \pm 13,94$	$57,73 \pm 13,37$	0,787

***Bağımsız Gruplarda T testi**

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının %91,6'sında (n=22) invaziv duktal karsinom, %4,2'sinde (n=1) invaziv lobüler karsinom, %4,2'sinde (n=1) diğer alt tipler; otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının %93,5'inde (n=72) invaziv duktal karsinom, %3,9'unda (n=3) invaziv lobüler karsinom ve %2,6'sında (n=2) diğer alt tipler saptanmıştır. Otoimmün tiroid hastalığı olan grupla otoimmün tiroid hastalığı olmayan grup arasında histolojik alt tip dağılımında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,922$) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplar arasında histolojik alt tip dağılımı

Histoloji	Otoimmün tiroid hastalığı		p değeri*
	Var (n=24)	Yok (n=77)	
İnvaziv duktal karsinom	22 (%91,6)	72 (%93,5)	0,922
İnvaziv lobüler karsinom	1 (%4,2)	3 (%3,9)	
Diğer alt tipler	1 (%4,2)	2 (%2,6)	

*** Ki-kare testi**

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının tümör boyut ortalaması $2,47 \pm 1,17$ cm iken otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının tümör boyut ortalaması $2,79 \pm 1,69$ cm'dir. Gruplar arasında tümör boyutları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,585$) (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplar arası tümör boyut dağılımı

	Otoimmün tiroid hastalığı		p değeri*
	Var (n=24)	Yok (n=77)	
Boyut	2,47±1,17 cm	2,79±1,69 cm	0,585

*Mann Whitney U testi

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaların %62,5'inde (n=15) grade 2, %20,8'inde (n=5) grade 1, %16,7'sinde (n=4) grade 3 meme kanseri izlenirken, otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaların %51,9'unda (n=40) grade 2, %35,1'inde (n=27) grade 3 ve %13'ünde (n=10) grade 1 meme kanseri izlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı olan grupla otoimmün tiroid hastalığı olmayan grup arasında tümör grade dağılımında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,207) (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplar arasında tümör grade dağılımı

Grade	Otoimmün tiroid hastalığı		p değeri*
	Var (n=24)	Yok (n=77)	
Grade 1	5 (%20,8)	10 (%13)	0,207
Grade 2	15 (%62,5)	40 (%51,9)	
Grade 3	4 (%16,7)	27 (%35,1)	

* Ki-kare testi

Aksiler lenf nodu tutulumu otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının %37,5'inde (n=9) pozitif iken otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının %61'inde (n=47) pozitif saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,043) (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplar arasında aksiller lenf nodu tutulumu dağılımı

Aksiler lenf nodu tutulumu	Otoimmün tiroid hastalığı		p değeri*
	Var (n=24)	Yok (n=77)	
Pozitif	9 (%37,5)	47 (%61)	0,043
Negatif	15 (%62,5)	30 (%39)	

***Ki-kare testi**

Hastaların hormon reseptör durumları incelendiğinde otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının %75'inde (n=18) östrojen reseptörü, %66,7'sinde (n=16) progesteron reseptörü, %37,5'inde (n=9) HER2 overekspresyonu pozitifken, otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının %77,9'unda (n=60) östrojen reseptörü, %71,4'ünde (n=55) progesteron reseptörü, %46,8'inde (n=36) HER2 overekspresyonu pozitifdir. Gruplar arasında hormon reseptör pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplar arasında hormon reseptör dağılımı

	Otoimmün tiroid hastalığı		p değeri*
	Var (n=24)	Yok (n=77)	
Östrojen reseptörü			
Pozitif	18 (%75)	60 (%77,9)	0,766
Negatif	6 (%25)	17 (%22,1)	
Progesteron reseptörü			
Pozitif	16 (%66,7)	55 (%71,4)	0,656
Negatif	8 (%33,3)	22 (%28,6)	
HER2 overekspresyonu			
Pozitif	9 (%37,5)	36 (%46,8)	0,426
Negatif	15 (%62,5)	41 (%53,2)	

*** Ki-kare testi**

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaların %87,5'inde (n=21) nöral invazyon görülmezken %12,5'inde (n=3) nöral invazyon görülmüştür. Otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının ise %89,6'sında (n=69) nöral invazyon görülmezken %10,4'ünde (n=8) nöral invazyon görülmüştür.

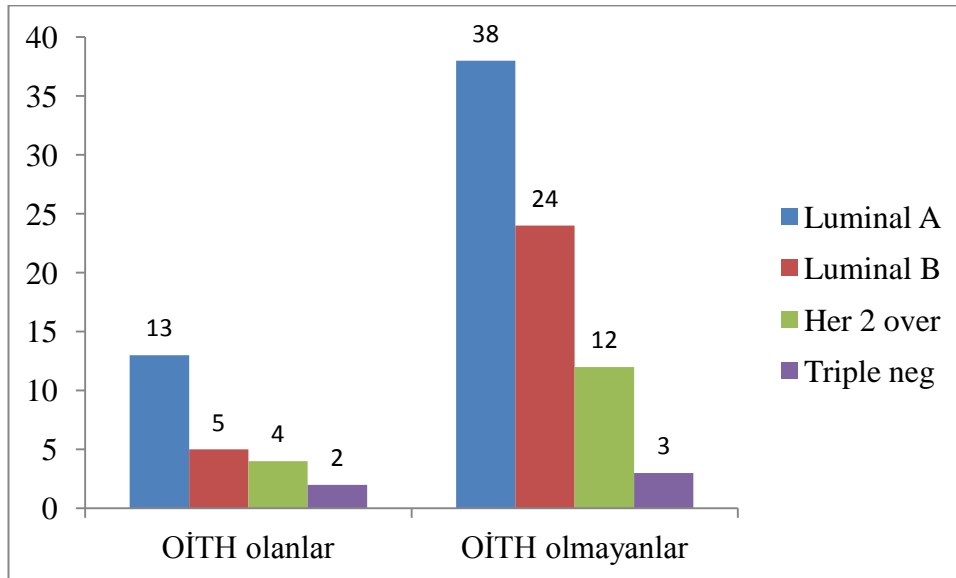
Gruplar arasında nöral invazyon açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,720$) (Tablo 14).

Tablo 14. Gruplar arasında nöral invazyon dağılımı

Nöral invazyon	Otoimmün tiroid hastalığı		p değeri*
	Var (n=24)	Yok (n=77)	
Pozitif	3 (%12,5)	8 (%10,4)	0,720
Negatif	21 (%87,5)	69 (%89,6)	

* Fisher testi

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaların %54,2'sinde (n=13) Luminal A, %20,8'inde (n=5) Luminal B, %16,7'sinde (n=4) HER2 overekspresyonu, %8,3'ünde (n=2) triple negatif meme kanseri izlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaların %49,4'ünde (n=38) Luminal A, %31,2'sinde (n=24) Luminal B, %15,6'sında (n=12) HER2 overekspresyonu, %3,9'unda (n=3) triple negatif meme kanseri izlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı ve moleküler subgrup dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,681$) (Şekil 5).



Şekil 5. Gruplar arasında moleküler subgrup dağılımı

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaların %79,2'sinde (n=19) peritümoral lenfovasküler invazyon izlenmezken %20,8'inde (n=5) peritümoral

lenfovasküler invazyon izlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaların %83,1'inde (n=64) lenfovasküler invazyon izlenmezken %16,9'unda (n=13) peritümöral lenfovasküler invazyon izlenmiştir. Gruplar arasında peritümöral lenfovasküler invazyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,761) (Tablo 15).

Tablo 15. Lenfovasküler invazyon dağılımı

	Otoimmün tiroid hastalığı		p değeri*
	Var (n=24)	Yok (n=77)	
Lenfovasküler invazyon			
Pozitif	5 (%20,8)	13 (%16,9)	0,761
Negatif	19 (%79,2)	64 (%83,1)	

*Fisher testi

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda tüm dünyada en sık görülen malign tümör olup kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır [1]. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2013 yılı verilerine göre meme kanseri hızı 45.9/100000 olarak bildirilmiştir [2].

Meme kanserinin doğal seyri hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Opere meme kanseri nedeniyle takip edilen bireyler uzun dönemde nüks ve metastaz riski taşırlar. Bugüne kadar meme kanseri için pek çok etkili değişik tedavi modelleri geliştirilmiştir. Ancak, her tedavi stratejisi sadece meme kanserli bazı hastalar için etkili olmuştur. Aynı tümör çapına sahip olan ve takip edilen hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkmakta iken bazıları sağlıklı yaşamaya devam etmektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik ve prediktif faktörleri ortaya koymak çok önemlidir [3].

Meme kanserli hastalarda prognostik ve prediktif faktörlerin sağ kalıma etkilerinin anlaşılması için öncelikle hastalığın doğal seyrinin ortaya konması ve hiç tedavi edilmemiş hastalarda hastalığın seyrinin gösterilmesi gerekliliği araştırmacıları bu yöne sevk etmiştir. Bloom ve ark. 1805-1933 yılları arasında Middlesex hastanesinde yaptığı 250 hasta serilik bir araştırmalarında; cerrahi, hormonoterapi ya da kemoterapi uygulanmamış meme kanseri hastalarından % 18'inin 5 yıl, % 4'nün ise 10 yıl kadar yaşaması meme kanserinde sağ kalımın çok çeşitli değişkenlere bağlı olduğunu ve tedavi edilmese bile bazı olgularda sağ kalımın uzayabileceğini göstermiştir [113]. Taylor ve ark. Galler'de yaptığı bir çalışmada ise meme kanserli hastalarda sağ kalımın 5, 10, 15, 20 ve 25 yıllık takiplerde sırasıyla %76, %65, %60, %57 ve %56 olduğunu göstermişlerdir [114]. Bu nedenle meme kanserinin tek bir hastalık olmayıp, farklı seyir ve prognozlara sahip, farklı patolojik süreçlerin birleşimi şeklinde değerlendirilmesi gerektiği görüşü yaygınlık kazanmıştır. Meme kanserinde uzun süreli sağ kalım sadece erken tanıyla değil tümörün biyolojik davranışı ve malignite potansiyeli ile de ilişkilidir.

Meme kanseri ile tiroid hastalıklarının her ikisinin de hedef popülasyonunun kadınlar olması ve yine postmenopozal dönemde görülme sıklığının artması araştırmacıları bu iki hastalık arasındaki olası bir ilişkiyi araştırmaya yöneltmiştir ve bugüne kadar pek çok selim tiroid hastalığı meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir [8, 9]. Yakın zamanlarda yapılan bir meta-analizde ise OİTH olan bir kişide meme kanseri gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (odds ratio: 2,92) [115]. Jiskra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme kanserli hastalarda anti-TPO pozitifliği %29,8 bulunmuş [9], bir diğer çalışmada ise Türken ve ark. meme kanserli hastalarda OİTH sıklığını otoantikör tayini ile %28 bulmuşlardır [116]. Çalışmamızda ise meme kanserli hastalarda anti-TPO pozitifliği ile saptanan OİTH sıklığı %23,8 (n=24) bulunmuştur. Sağlıklı popülasyona göre sıklığı yüksek bulunmuştur.

Meme kanserli bireylerde OİTH'nin eşlik etmesinin, hastalığın prognozu üzerine bir etkisi olup olmadığını gösteren yeterli çalışma bulunmamakla birlikte çalışmamda OİTH'nin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında prognostik ve prediktif parametreler (tümör evresi, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, histolojik tip, grade, lenfovasküler invazyonu, perinöral invazyonu, hormon reseptör durumu, HER2 ekspresyonu) otoimmün tiroid hastalığının eşlik etmediği meme kanseri hastaları ile karşılaştırılmıştır.

Meme kanserli hastalarda tedavi planının yapılmasında, prognoz tayininde ve tedavi için uygulanan çeşitli yöntemlerin etki farkını ortaya koymada; hastaları hastalığın yayılma derecesine göre gruplara ayırma yani evreleme en güvenilir yoldur [117]. Günümüzde “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) ve “Union International Contre Cancere” (UICC)'nin şekillendirdiği TNM sistemi evrelemede kullanılmaktadır [67] ve önemli bir prognostik faktördür. Özmen ve ark. evre 4 meme kanseri hastalarını dahil etmedikleri, meme kanseri ve otoimmün tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada hastaların %51'ini evre 2 meme kanseri hastaları oluşturmaktadır [118]. Çalışmamızda ise meme kanseri hastalarının %21,8 'i (n=22) evre 1, %51,5 'i (n=52) evre 2, %9,9'u (n=10) evre 3 ve %16,8'i (n=17) evre 4 saptanmıştır. Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanserli hastalar ile otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanserli hastalar arasında tümör evresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,744).

Otuzbeş yaş altı hastalarda (daha agresif tümör biyolojisi nedeni ile) [119, 120] ve 65 yaş üstü hastalarda (komorbid hastalıklar ve tedavi yaklaşımındaki uyumsuzluklar nedeni ile) meme kanseri sağ kalımı daha kötüdür [121, 122], ancak HER2 pozitif hastalarda; yaş faktörü, trastuzumab tedavisinden bağımsız olarak sağ kalım yada nüksle ilişkili değildir [123]. Çalışmamızda ise otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının yaş ortalaması $58,58 \pm 13,94$ iken otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının yaş ortalaması $57,73 \pm 13,37$ 'dir. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,787$).

Müsinöz, papiller, medüller, adenoid kistik, tübüler karsinomlar; en sık görülen invaziv duktal karsinom ve invaziv lobuler karsinom ile kıyaslandığında daha iyi prognoza sahipken, mikropapiller ve metaplastik karsinom daha kötü prognozludur [124]. Çalışmamızda otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaları ile otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaları arasında histolojik alt tip dağılımında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,922$).

Tümör boyutu, memedeki primer tümörün invaziv komponentinin en geniş çapının ölçümüdür ve erken evre meme kanserinde önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir [74]. Klinik olarak saptanan tümör çapı çelişkilere neden olmaktadır, bundan dolayı patolojik tümör çapının gerçek tümör çapını yansıttığı ve esas alınması belirtilmiştir [73]. Tümör boyutu arttıkça nüksüz sağ kalım azalır ve meme kanserine bağlı mortalite artar [68]. Tümör boyutu ile nodal tutulum koreledir, ancak ikisinin prognostik önemi birbirinden bağımsızdır. 24.740 meme kanserli hasta içeren kohort çalışmasında 5 yıllık sağ kalım oranları tümör boyutu <2 cm olanlarda %91, 2-5 cm olanlarda %80, >5 cm olanlar için %63 bulunmuştur [71]. Özmen ark. meme kanseri ve otoimmün tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarında tümör çapını $2,49 \pm 1,45$ cm, ototimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarında tümör çapını ise $2,46 \pm 1,38$ cm bulmuşlardır ($p=0,889$) [125]. Cengiz ve ark. da tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarında tümör çapının daha büyük olduğunu bulmuşlardır ($p=0,023$) [126]. Çalışmamızda ise otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının tümör çapı ortalaması, otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının tümör çapı ortalamasından daha küçüktü ($2,47 \pm 1,17$ cm'e karşın

2,79±1,69 cm) ancak gruplar arasında tümör boyutları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,585).

Tümör grade'i bağımsız bir prognostik faktördür [127]. Elston-Ellis (modifiye Bloom-Richardson) derecelendirme sistemi kullanılarak, tümörün tübüler yapısı, çekirdek özellikleri ve mitotik aktivitesi skorlanır ve grade 1, 2, 3 olarak değerlendirilir. Grade yükseldikçe prognoz daha sınırlı olmaktadır [127]. Özmen ark. meme kanseri ve otoimmün tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaları ile ototimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaları arasında grade dağılımı açısından fark bulamamışlardır (p=0,482) [125]. Bizim çalışmamızda da otoimmün tiroid hastalığı olan grupla otoimmün tiroid hastalığı olmayan grup arasında tümör grade dağılımında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,207).

Meme kanserinin lenfatik olarak en sık yayıldığı bölgeler; aksiller lenf bezleri, internal mammarian lenf bezleri ve supraklavikuler lenf bezi gruplarıdır [13]. Bu bölgelerin tutulumlarının iyi bilinmesi ve tespit edilmesi hem evreleme hem de tedavi yöntemlerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf nodlarının metastaz içerip içermediği, eğer içeriyorsa tutulan lenf nodlarının sayısıdır [70]. 3369 meme kanserli hastayı içeren bir prospektif kohort çalışmasında N0 hastalarda 5 yıllık sağ kalım %87 iken pN1_{mic} hastalarda %80 bulunmuştur [128]. Metastatik hastalık bulgusu olmayan meme kanserli hastalar incelendiğinde lokalize (yalnızca meme) tutulumu olanlarda 5 yıllık sağ kalım %99 iken bölgesel tutulum (lenf nodu tutulumu) olanlarda %85 bulunmuştur [129]. Hastaların yaşam süreleri ile tutulan lenf nodu sayısı arasında da sıkı bir ilişki vardır. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Aksiller lenf nodu tutulumu negatif olan hastalarda 10 yılda nüks oranı %20 iken, 4 veya daha fazla lenf nodu pozitif olanlarda nüks %71'dir. 13 veya daha fazla sayıda lenf nodu pozitifliği nüksü ise %87'ye çıkarmaktadır [130]. Cengiz ve ark. tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarında tutulan lenf nodu sayısının tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarından daha fazla olduğunu bulmuşlardır (p=0,005)[126]. Özmen ve ark. yaptıkları çalışmada ise otoimmünitenin eşlik ettiği meme kanserli hastalarda aksiler lenf nodu tutulumu

oranı %22 iken, otoimmüitenin eşlik etmediği diğer grupta aksiler lenf nodu tutulumu oranı %46 saptanmıştır (p=0,007) [125]. Bizim çalışmamızda ise hastaların %55,4'ünde (n=56) aksiler lenf nodu tutulumu pozitif iken %44,6'sında (n=45) aksiler lenf nodu tutulumu negatifti. Aksiler lenf nodu tutulumu otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının %37,5'inde (n=9) pozitif iken otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının %61'inde (n=47) pozitif saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,043). Hem tiroid hem de meme dokusu iyot ve selenyum metabolizması açısından benzer özellikler göstermektedir. Her iki doku da sodyum-iyodür simporter taşıyıcı içermektedir [131]. Ayrıca kombine bir iyot-selenyum eksikliğinin meme kanseri gelişimini kolaylaştırabileceği önerilmektedir [132, 133]. Diğer taraftan, aşırı iyot alımı ve selenyum eksikliği, otoimmün tiroit hastalığına katkıda bulunabilir [134, 135]. Nitekim diyetle selenyum alımının artırılmasının serum anti-TPO seviyelerini azalttığı bildirilmiştir [136]. Meme kanserli hastaların seyrinde tiroid otoimmüitesinin ve disfonksiyonunun etkisi ile ilgili çelişkili ifadeler vardır. Çeşitli çalışmalar hipotiroidizmin meme kanseri gelişme riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir [137, 138]. Buna karşılık, primer hipotiroidizmin meme kanseri sıklığını azalttığı ile ilişkili çalışmalar da mevcuttur [139]. Bununla birlikte, çeşitli yazarlar hipotiroidi, otoimmün tiroidit ve pozitif serum anti-TPO seviyelerinin meme kanseri hastalarda iyi sonuçlar doğurduğuna inanmaktadır [140, 141]. Biz de çalışmamızda bununla uyumlu olarak otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanserli hastalarda önemli bir prognostik faktör olan aksiler tutulumun daha düşük olduğunu saptadık.

Meme kanserinde hormon reseptör durumu tedavi kararlarını vermede kullanılmaktadır. Erken meme kanserinde östrojen reseptörünün nüks açısından bağımsız prognostik önem taşıdığı Knight ve ark. tarafından 1977 yılında gösterilmiştir [142]. Daha uzun takipli büyük çalışmalarda östrojen reseptörü pozitif olgularda sağ kalımın östrojen reseptörü negatif olgulara göre daha uzun olduğu gösterilmiş olup; San Antonio ve National Surgical Adjuvant Breast Cancer Project (NSABP) verilerine göre sağ kalım 5 yılda %10'dur [143]. İlk 5 yıl içinde östrojen/progesteron reseptörü pozitif meme kanserlerinde reseptör negatif meme kanserlerine göre hastalısız sağkalım daha yüksek, nüks oranı ise daha düşüktür

[81]. Genellikle östrojen reseptörü hastalısız sağkalım için kuvvetli prediktif değer taşımakta; progesteron reseptörü ise hastalık nüksü durumunda hormonoterapiye daha iyi yanıt göstergesi olduğundan, genel sağkalımla ilişkili bulunmaktadır [82].

Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i; meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i östrojen reseptörü pozitifdir [144]. Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45-60'ı progesteron reseptörü pozitifdir. Östrojen reseptörü ve progesteron reseptör pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha fazladır [144]. Çalışmamızda da östrojen reseptör pozitif hastaların oranı %77,2 (n=78) ve progesteron reseptör pozitif hastaların oranı ise %70,3 (n=71) bulunmuş ve genel literatür oranlarından biraz daha fazla olduğu görülmüştür.

Östrojen ve progesteron reseptörü, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktördür [145]. Östrojen reseptörü ve progesteron reseptör pozitifliği hormonal tedaviye yanıtı ve daha iyi prognozu gösterir. Freitas ve ark. yaptıkları çalışmada otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaları ile otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaları arasında hormon reseptör durumu (ER ve PR) açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,052) [146]. Çalışmamızda da otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri ve otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının hormon reseptör durumları incelendiğinde otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının %75'inde (n=18) östrojen reseptörü, %66,7'sinde (n=16) progesteron reseptörü, %37,5'inde (n=9) pozitifken, otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının %77,9'unda (n=60) östrojen reseptörü, %71,4'ünde (n=55) progesteron reseptörü pozitifdir ve gruplar arasında hormon reseptör pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

HER2, epidermal growth faktör reseptör (EGFR) tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. Sistemik tedavi yokluğunda HER2 overekspresyonu, lenf nodu tutulumu pozitif veya negatif hastalarda kötü prognostik bir faktördür [147]. HER2 durumu, yüksek grade ve lenf nodu tutulumu ile ilişkilidir, diğer prognostik belirteçlerden bağımsız olarak kısa hastalısız sağkalım ve genel sağkalımla ilişkilidir [148]. Hangi hastaların trastuzumab tedavi alacağını belirlediği gibi, hastaların hormonoterapi ve kemoterapiye yanıtını da predikte eden bir belirteçtir [149]. Paik ve ark. sadece yüksek grade'li tümörlere sahip olgularda HER2 pozitifliği ile azalan sağkalım

arasında bir birliktelik bulmuşlardır [150]. Slamon ve ark. aksiller tutulumu negatif hasta grubu üzerinde yaptıkları çalışmada HER2 pozitifliği ile nüks ($p=0,001$) ve kötü sağ kalım ($p=0,02$) arasında anlamlı bağımsız bir ilişki olduğunu göstermişlerdir [151]. Literatürde aksiller tutulumu pozitif olgularda da HER2 pozitifliğinin azalmış sağkalım gösterdiğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır [152]. Freitas ve ark. yaptıkları çalışmada otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaları ile otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaları arasında HER2 overekspresyonu açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,549$) [146]. Çalışmamızda da otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının %37,5'inde ($n=9$) HER2 overekspresyonu pozitifken, otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının %46,8'inde ($n=36$) HER2 overekspresyonu pozitifdir ve gruplar arasında HER2 overekspresyonu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,426$).

Peritümöral lenfovasküler invazyon varlığı, özellikle yüksek dereceli tümörlerde, kötü bir prognostik göstergedir. Lokal nüks ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu herhangi bir sistemik adjuvan tedavi almayan 1704 meme kanseri olgusu içeren kohort çalışmasında gösterilmiştir [78]. Ancak, daha yakın çalışmalarda peritümöral lenfovasküler invazyonun bağımsız prognostik değeri olup olmadığı net değildir. 15.000 'den fazla meme kanseri hasta içeren toplum temelli bir çalışmada, peritümöral lenfovasküler invazyonun anlamlı diğer prognostik faktörler (tümör boyutu, derecesi, pozitif lenf nodu tutulumu, tümör histolojisi, östrojen reseptör negatifliği) ile ilişkili bulunmuştur. Bu faktörlerin yokluğunda peritümöral lenfovasküler invazyonun sağ kalım üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir [153]. Başka bir retrospektif analizde, ikili adjuvan kemoterapi tedavisi alan 2754 hastada peritümöral lenfovasküler invazyonun kısa hastalıklı sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [154]. Özmen ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların %58'inde peritümöral lenfovasküler invazyon görülmüştür ve otoimmün tiroid hastalığının eşlik ettiği meme kanserli hastalarda peritümöral lenfovasküler invazyon oranı %43 iken, otoimmün tiroid hastalığının eşlik etmediği diğer grupta peritümöral lenfovasküler invazyon oranı %58 saptanmıştır ($p=0,116$) [125]. Çalışmamızda ise lenfovasküler invazyon oranı daha düşüktür (%17,8) ve otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaların %79,2'sinde ($n=19$) peritümöral lenfovasküler

invazyon izlenmezken %20,8'inde (n=5) peritümöral lenfovasküler invazyon izlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaların %83,1'inde (n=64) peritümöral lenfovasküler invazyon izlenmezken %16,9'unda (n=13) peritümöral lenfovasküler invazyon izlenmiştir. Gruplar arasında peritümöral lenfovasküler invazyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,761).



6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda otoimmün tiroid hastalığı olan ve olmayan meme kanserli hastalar arasında meme kanseri prognostik faktörlerinden; tümör evresi, tümör boyutu, histolojik tipi, grade, hormon reseptör pozitifliği, HER2 overekspresyonu, nöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve moleküler subgrup dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanserli hastalarda aksiler lenf nodu tutulumu oranı belirgin düşük saptanmıştır.

Çalışmamızın zayıf noktaları, çalışmanın retrospektif olarak tasarlanması, anti-Tg değerlerinin mevcut olmaması ve meme kanseri prognozu hakkında yorum yaparken 5 yıllık sağkalım değerlerine bakılamamasıdır.

Çalışmamızın sonucunda otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu tutulum oranının daha düşük olması nedeniyle otoimmün tiroid hastalığının meme kanserinde olumlu bir prognostik faktör olduğu düşünülebilir ancak etki mekanizması ile ilgili geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle meme kanseri tanısı alan kişilerde tiroid otoantikör düzeylerinin taranması hem eşlik eden bir otoimmün tiroid hastalığının tanısı hem de meme kanseri prognozu hakkında bilgi verebileceği için faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanselerle Savaş Dairesi Başkanlığı. 2013 yılı Türkiye Kanseler İnsidansı. www.kanseler.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2013v01_2.pdf.
3. Hoover R. Breast Cancer: Geographic, Migrant, and Time-Trend Patterns. In: Fortner JSP, ed. Accomplishments in cancer research. New York: Lippincott-Raven, 1996: 403-25.
4. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006; 49: 22-34.
5. Gusterson A.B, Ross T.D, Heath J.V, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast cancer research* 2005,7:143- 8.
6. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747–752.
7. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer* 2007; 109:1721-8.
8. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, Mammoli C, Giani C. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol* 2006; 5:645-649.
9. Jiskra J, Barkmanova J, Limanova Z. Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal

cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival. *Oncol Rep* 2007; 18:1603-1611. (PMID: 17982651).

10. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population based study. *Lancet Oncol.* 2012;13: 790-801.
11. Incidence and Mortality: GLOBOCAN 2012. 5-Year Prevalence: Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013 Mar 1;132(5):1133-45.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. 2013 Yılı Türkiye Kanser İnsidansı. http://kanser.gov.tr/Dosya/2016_Haberler/KANSER_iNSiDANSLARi_2013_kisa_rapor.pdf
13. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9.
14. Campbell J.B. Breast Cancer-Race, Ethnicity, and Survival: A literature Review. *Breast Cancer Research and Treatment*; 2002, 74:187-192.
15. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
16. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010, American Cancer Society, Inc, Atlanta.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: racial disparities in breast cancer severity--United States, 2005-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:922.
18. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006; 296:193.

19. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1218.
20. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152:514.
21. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1856.
22. Fortner RT, Eliassen AH, Spiegelman D, et al. Premenopausal endogenous steroid hormones and breast cancer risk: results from the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res* 2013; 15:R19.
23. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer* 2013; 132:2619.
24. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000; 152:950.
25. Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *BMJ* 1988; 297:1096.
26. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, et al. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. *Gynecol Oncol* 1996; 60:3.
27. Brinton LA, Melton LJ 3rd, Malkasian GD Jr, et al. Cancer risk after evaluation for infertility. *Am J Epidemiol* 1989; 129:712.
28. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998; 147:1038.

29. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV Jr, et al. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol* 2011; 29:1564.
30. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358:1389.
31. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, et al. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011; 306:1884.
32. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:29.
33. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med* 2010; 152:444.
34. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:157.
35. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al.: WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th ed. Lyon, IARC Press, 2012.
36. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Diseases of the Breast, 4th, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2009. p.386.
37. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:1046.
38. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010:134.

39. Alfred C. Ductal carcinoma in situ. In: Diseases of the Breast, 4th, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 2009. p.321.
40. Morrow M, Schnitt SJ. Lobular carcinoma in situ. In: Diseases of the Breast, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1995. p.369.
41. Page DL, Kidd TE Jr, Dupont WD, et al. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991; 22:1232.
42. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, et al. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361:125.
43. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 2002; 41:154.
44. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:526.
45. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, 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.
46. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:3006.
47. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Médioni J, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 2004; 40:336.

48. Liu GF, Yang Q, Haffty BG, Moran MS. Clinical-pathologic features and long-term outcomes of tubular carcinoma of the breast compared with invasive ductal carcinoma treated with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:1304.
49. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111:541.
50. Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology* 2002; 34:309.
51. Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA, Haffty BG. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1040.
52. Esposito NN, Chivukula M, Dabbs DJ. The ductal phenotypic expression of the E-cadherin/catenin complex in tubulolobular carcinoma of the breast: an immunohistochemical and clinicopathologic study. *Mod Pathol* 2007; 20:130.
53. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol* 2001; 32:583.
54. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, et al. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:166.
55. Hennessy BT, Krishnamurthy S, Giordano S, et al. Squamous cell carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 2005; 23:7827.
56. Vranic S, Bender R, Palazzo J, Gatalica Z. A review of adenoid cystic carcinoma of the breast with emphasis on its molecular and genetic characteristics. *Hum Pathol* 2013; 44:301.

57. Phipps AI, Buist DS, Malone KE et al. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 399–405.
58. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:2373–2378.
59. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28:1684.
60. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:10393.
61. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:560.
62. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control* 2009; 20:1071.
63. Hicks DG, Short SM, Prescott NL, et al. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1097.
64. Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1206.
65. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52:305.
66. STICKELER, Elmar. Prognostic and predictive markers for treatment decisions in early breast cancer. *Breast Care*, 2011, 6.3: 193-198.

67. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Raven Publishers, 2010.
68. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181.
69. de Boer M, van Dijck JA, Bult P, et al. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:410.
70. Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24:1071.
71. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49:709.
72. Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, Zolliger Jr. RM, Brumberg DJ and Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. *Arch Surg* 127: 910-915, 1992.
73. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, et al. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117:199.
74. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403.
75. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J* 2009; 15:593.

76. Nichol AM, Yerushalmi R, Tyldesley S, et al. A case-match study comparing unilateral with synchronous bilateral breast cancer outcomes. *J Clin Oncol* 2011; 29:4763.
77. Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, et al. Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease. *Cancer* 2007; 110:1436.
78. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24:41.
79. Green S, Chambon P. The oestrogen receptor from perception to mechanism. In: Parker MG (Ed) *Nuclear hormone receptors*. London. Academic Press 1991; 15-38.
80. King WJ, De Sambre ER, Jensen EV, Greene GL. Comparison of immunocytochemical and steroid binding assays for estrogen receptors in human breast tumors. *Cancer Research*, 1985; 45: 293-299.
81. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol* 2011; 29:4014.
82. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378:771.
83. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985; 229:974.
84. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004; 5:63.

85. Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Simopoulos C, et al. c-erbB-2 related aggressiveness in breast cancer is hypoxia inducible factor-1alpha dependent. *Clin Cancer Res* 2004; 10:7972.
86. Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008; 26:5697.
87. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31:3997.
88. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008; 17:323.
89. Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, et al. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene* 2007; 26:2157.
90. Masciari S, Dillon DA, Rath M, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133:1125.
91. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489.
92. Kohno Y, Yamaguchi F, Saito K, et al. Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clin Exp Immunol* 1991; 85:459.

93. Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, et al. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4656.
94. Tamai H, Ohsako N, Takeno K, et al. Changes in thyroid function in euthyroid subjects with a family history of Graves' disease: a follow-up study of 69 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:1123.
95. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13:761.
96. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:536.
97. Pueschel SM, Pezzullo JC. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child* 1985; 139:636.
98. Gruñeiro de Papendieck L, Iorcansky S, Coco R, et al. High incidence of thyroid disturbances in 49 children with Turner syndrome. *J Pediatr* 1987; 111:258.
99. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993; 14:107.
100. Bendtzen K, Buschard K, Diamant M, et al. Possible role of IL-1, TNF-alpha, and IL-6 in insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. Thyroid Cell Group. *Lymphokine Res* 1989; 8:335.
101. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18:478.
102. Walsh JP, Ward LC, Burke V, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or

- quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2624.
103. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. *Lancet* 1998; 352:763.
 104. Völzke H, Werner A, Wallaschofski H, et al. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4587.
 105. Fugazzola L, Cirello V, Beck-Peccoz P. Microchimerism and endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1452.
 106. Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, Shinoda T, Aizawa T, Koizumi Y. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1992;326:513-518.
 107. Uzunalimoğlu A. Hipotiroidi. Koloğlu S (Editör). *Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik*. 1. Baskı. 1996: 237-246.
 108. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379:1142.
 109. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, et al. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:661.
 110. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. (First of two parts). *N Engl J Med* 1979; 301:239.
 111. McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2004. 14(7): p. 510-20.

112. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000;10(3):251-9.
113. Bloom H, Richardson W, Harrier E. Natural history of untreated breast cancer. (1805-1933). *BMJ* 2: 213; 1962.
114. Taylor, Richard, Philip Davis, and John Boyages. "Long-term survival of women with breast cancer in New South Wales." *European Journal of Cancer* 39.2 (2003): 215-222.
115. Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133:1169-1177.
116. Turken O, Narin Y, Demirbas S, Onde ME, Sayan O, Kandemir EG, Yaylacı M, Ozturk A. Breast cancer in association with thyroid disorders. *Breast Cancer Res* 2003; 5:110–113. (PMID: 12927040).
117. Newman LA. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19:195.
118. Özmen, Tolga, et al. "Meme Kanseri ile Otoimmün Tiroid Hastalığı İlişkisi; Hormonal Faktörler veya Tiroglobulin Gen Polimorfizmi Ortak Etken Olabilir mi?." *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health* 10.1 (2014).
119. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*. 2009; 4:e7695.
120. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3324-30.
121. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis,

treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 124:801-7.

122. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA.* 2012; 307:590-97.
123. Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:2692.
124. Thurman SA, Schnitt SJ, Connolly JL, et al. Outcome after breast-conserving therapy for patients with stage I or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:152.
125. Özmen, Tolga, et al. "Otoimmün Tiroid Hastalığı İle Meme Kanseri Prognozunun İlişkisi." *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health* 11.2 (2015).
126. Cengiz O, Bozkurt B, Unal B, Yildirim O, Karabeyoglu M, Eroglu A, Kocer B, Ulas M. The relationship between prognostic factors of breast cancer and thyroid disorders in Turkish women. *J Surg Oncol* 2004; 87:19–25.
127. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:3153-58.
128. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, et al. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010; 28:2868.
129. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7.

130. Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*, 45: 2917-2924, 1980.
131. Riedel C, Dohan O, De La Vieja A, Ginter CS and Carrasco N: Journey of the iodide transporter NIS: from its molecular identification to its clinical role in cancer. *Trends Biochem Sci* 26:490-496, 2001.
132. Cann SA, van Netten JP and van Netten C: Hypothesis: Iodine, selenium and the development of breast cancer. *Cancer Causes Control* 11: 121-127, 2001.
133. Smyth PA: The thyroid, iodine and breast cancer. *Breast Cancer Res* 5: 235-238, 2003.
134. Pearce EN, Farwell AP and Braverman LE: Thyroiditis. *N Engl J Med* 348: 2646-2655, 2003.
135. Zimmermann MB and Kohrle J: The impact of iron and selenium deficiencies on iodide and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid* 12: 867-878, 2002.
136. Duntas LH, Mantzou E and Koutras DA: Effects of a six-month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 148: 389-393, 2003.
137. Thomas BS, Bulbrook RD, Goodman MJ, Russell MJ, Quinlan M, Hayward JL and Takatani O: Thyroid function and the incidence of breast cancer in Hawaiian, British and Japanese women. *Int J Cancer* 38: 325-329, 1986.
138. Kuijpers JL, Nyklicec I, Louwman MW, Weetman TA, Pop VJ and Coebergh JW: Hypothyroidism might be related to breast cancer in postmenopausal women. *Thyroid* 15: 1253-1259, 2005.
139. Cristofanilli M, Yamamura Y, Kau SW, Bevers T, Strom S, Patangan M, Hsu L, et al: Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is

associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. *Cancer* 103: 1122-1128,2005.

140. Hercberg A: Hypothyroidism and tumour regression [letter]. *N Engl J Med* 319: 1351-1352, 1998.
141. Límanová Z, Barkmanová J and Friedmanová Z: The frequent incidence of thyropathies in women with breast carcinoma. *Vnitr Lek* 44: 76-82, 1998.
142. Knight WA, Livingstone RB, Gregory EJ, Mc Guire WL. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer research*. 37: 4669-4671; 1977.
143. Clark GM, Mc Guire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin oncol*. 15: 20; 1988.
144. Hammond, M. Elizabeth H., et al. "American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer." *Journal of Clinical Oncology* 28.16 (2010): 2784-2795.
145. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5287.
146. Freitas, Paula Andréa VCJ, et al. "Study of the prevalence of autoimmune thyroid disease in women with breast cancer." *Endocrine Practice* 22.1 (2015): 16-21.
147. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1120-28.
148. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Humanbreast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235:177-82.

149. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:14-20.
150. Paik S, Byyant J, Park C et al: Erb B-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Cancer Inst* 90: 1361-1370,1998.
151. Slamon DJ, Godolphin W, James CA et al: Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 244: 707, 1989.
152. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783.
153. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:729.
154. Viale G, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, et al. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:245.