

T. C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NORMAL VE NEOPLASTİK MEME DOKUSUNDA ÖSTROJEN
ALFA, ÖSTROJEN BETA-1 VE ÖSTROJEN BETA-CX
RESEPTÖRLERİ EKSPRESYONUNUN
İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI**

Dr. Kemal Kürşat BOZKURT

**UZMANLIK TEZİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. F. Nilgün KAPUCUOĞLU**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyon
Birimi tarafından 1692-TU-08 proje numarası ile desteklenmiştir.**

2009-İSPARTA

KABUL VE ONAY

Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesince yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık Tez Savunma Tarihi: 17/09/2009

Tez Danışmanı: Doç. Dr. F. Nilgün KAPUCUOĞLU SDÜ Tıp Fakültesi Patoloji AD

Üye : Doç. Dr. Nermin KARAHAN SDÜ Tıp Fakültesi Patoloji AD

Üye : Doç. Dr. Sema BİRCAN SDÜ Tıp Fakültesi Patoloji AD

Üye : Doç. Dr. Celal ÇERÇİ SDÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD

Üye : Yrd. Doç. Dr. İ. Metin ÇİRİŞ SDÜ Tıp Fakültesi Patoloji AD

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu Kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR
Dekan

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda konunun belirlenmesinden, tamamlanmasına kadar olan süreçte yardım ve desteğini cömert bir şekilde sunan, ihtisasım boyunca öğrenimime katkıda bulunan, bana hayatta en değerli varlığım olan mesleğimi sevdiren, öğreten ve önemini kavratılan sayın hocam Doç. Dr. F. Nilgün Kapucuoğlu'na teşekkür ederim.

Eğitimimde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bir patolog olarak gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım Doç. Dr. Nermin Karahan, Doç. Dr. Sema Bircan ve Yrd. Doç. Dr. İ. Metin Çiriş'e teşekkür ederim.

İhtisasım süresince birlikte çalışma onuruna eriştiğim değerli meslektaşlarım Dr. Şirin Başpınar, Dr. Birgül Aydoğan, Dr. Korkut Bozkurt, Dr. Gülsün İnan, Dr. Sevda Sert Bektaş, Dr. Mustafa Kızmaz, Dr. Gülcan Yavuz, Dr. Tuba Devrim ve Dr. Eylem Çaloğlu'na birlikte yarattığımız o mükemmel çalışma ortamı için teşekkür ederim.

Çalışmam sırasında immünohistokimyasal boyamaların hazırlanmasında baştan sona yardım ve emeğini esirgemeyen Sayın Vasfi Baran başta olmak üzere tüm laboratuvar personelimize teşekkür ederim.

Tezimi 1692-TU-08 proje numarası ile destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Beni yetiştirerek bu günlere gelmemi sağlayan ve hala yardımlarını esirgemeyen annem Zehra Bozkurt ve babam Fatih Bozkurt'a, en sıkıntılı anlarımda yanımda olup sabır ve desteğini esirgemeyen eşim Dr. Hale Gül Bozkurt'a, hayatımın her anında arkamda duran ve bana her zaman en doğru yolu gösteren ablam Dr. Özlem Yazkan'a, eşi Dr. Rasih Yazkan'a ve en sıkıntılı günlerimde dünyaya gelerek hayatıma neşe katan sevgili yeğenim Uğursay'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
Çizelgeler Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Memenin Anatomisi	3
2.2. Memenin Embriyolojisi	5
2.3. Memenin Histolojisi	5
2.3.1. Prepubertal Dönemde Meme Histolojisi	7
2.3.2. Laktasyon Döneminde Meme Histolojisi	7
2.3.3. Postmenopozal Dönemde Meme Histolojisi	8
2.3.4. Erkek Memesinin Histolojisi	8
2.4. Meme Kanseri	8
2.4.1. İnsidans	9
2.4.2. Etyopatogenez	9
2.4.2.1. Ailesel Meme Kanseri	10
2.4.2.2. Sporadik Meme Kanseri	11
2.5. Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırması	13
2.6. Meme Tümörlerinin Moleküler Sınıflandırması	17
2.7. Östrojen Reseptörleri	18
2.7.1. Östrojen Reseptör Alfa	18
2.7.2. Östrojen Reseptör Beta	20
2.8. Her-2/neu	23
2.9. Progesteron Reseptörü	23
2.10. Meme Karsinogenezi	23

3. MATERYAL VE METOD	29
3.1. Olgu Seçimi ve Çalışma	29
3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme	31
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	34
4. BULGULAR	35
4.1. Östrojen Reseptörleri, PR ve CerbB2 ile İmmünreaktivite	37
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	58
ÖZET	68
SUMMARY	69
KAYNAKLAR	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ADH** : Atipik duktal hiperplazi
ALH : Atipik lobüler hiperplazi
CCL : Kolumnar hücreli lezyon
DAB : Diaminobenzidin
DCIS : Duktal karsinoma in situ
ER α : Östrojen reseptörü alfa
ER β : Östrojen reseptörü beta
IDC : İnvaziv duktal karsinom
ILC : İnvaziv lobüler karsinom
LCIS : Lobüler karsinoma in situ
LOH : Heterozigosite kaybı
LVİ : Lenfovasküler invazyon
PBS : Fosfatla tamponlanmış salin
PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu
PR : Progesteron reseptörü
TDLU : Terminal duktal lobül ünitesi
™ : Ticari marka
UDH : Atipisiz duktal hiperplazi
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Normal meme anatomisi.	3
Şekil 2: Memenin lenfatik drenajı.	4
Şekil 3: Normal erişkin kadın memesinde terminal duktal lobül ünitesinin morfolojik görünümü.	6
Şekil 4: Mevcut morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özelliklere göre belirlenmiş çok adımlı meme kanser progresyonu modeli.	25
Şekil 5: İnvaziv duktal karsinomda CerbB2 Hercep Test pozitifliği (skor 3+).	33
Şekil 6: Normal meme dokusunda nükleer ER α pozitifliği.	37
Şekil 7: Normal meme dokusunda ER β 1 ile luminal epitel hücrelerinde ve lenfositlerde nükleer ve sitoplazmik pozitif immünreaktivite.	38
Şekil 8: Normal meme dokusunda damar endoteli, lenfositler ve luminal epitel hücrelerinde nükleer ve sitoplazmik ER β 1 pozitifliği.	38
Şekil 9: Normal meme dokusunda ER β cx ile luminal epitel hücrelerinde ve lenfositlerde nükleer ve sitoplazmik pozitif immünreaktivite.	39
Şekil 10: Duktal karsinoma in situda ER α nükleer pozitifliği.	40
Şekil 11: Duktal karsinoma in situda neoplastik epitelyal hücrelerde nükleer ve sitoplazmik ER β 1 pozitifliği.	40
Şekil 12: Duktal karsinoma in situda neoplastik epitelyal hücrelerde nükleer ve sitoplazmik ER β cx pozitifliği.	41
Şekil 13: İnvaziv duktal karsinomda neoplastik hücrelerde nükleer ER α pozitifliği.	42
Şekil 14: İnvaziv duktal karsinomda neoplastik hücrelerde nükleer ve sitoplazmik ER β 1 pozitifliği.	43
Şekil 15: İnvaziv duktal karsinomda neoplastik hücrelerde nükleer ve sitoplazmik ER β cx pozitifliği.	43
Şekil 16: İnvaziv duktal karsinomda neoplastik hücrelerde nükleer PR pozitifliği.	44
Şekil 17: Normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ER α , ER β 1 ve ER β cx eksprese eden materyallerin dağılım grafiği.	46

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 1: Meme kanserinin moleküler tiplerinin immünohistokimyasal özellikleri.	18
Tablo 2: Bloom-Richardson Sistemi Nottingham Modifikasyonu.	30
Tablo 3: Hercep test skorlama sistemi.	33
Tablo 4: Yirmi altı DCIS'nin genel özellikleri.	35
Tablo 5: Elli dört invaziv karsinom, 10 İLC ve 44 IDC'nin klinikopatolojik özellikleri.	36
Tablo 6: Kontrol grubunda ER α , ER β 1 ve ER β cx ekspresyonu.	39
Tablo 7: Duktal karsinoma in situ grubunda ER α , ER β 1 ve ER β cx ekspresyonu.	41
Tablo 8: İnvaziv karsinom grubunda ER α , ER β 1, ER β cx, PR ve CerbB2 ekspresyonu.	44
Tablo 9: Normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ER α , ER β 1 ve ER β cx ekspresyonlarının dağılımı.	46
Tablo 10: Normal meme dokusunda ER α , ER β 1 ve ER β cx immünohistokimyasal ekspresyonlarının menopozal durum ile ilişkisi.	47
Tablo 11: Duktal karsinoma in situ grubunda ER α immünohistokimyasal ekspresyonunun ER β 1 ve ER β cx ile ilişkisi.	47
Tablo 12: Duktal karsinoma in situ grubunda ER α , ER β 1 ve ER β cx immünohistokimyasal ekspresyonlarının klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.	48
Tablo 13: Elli dört invaziv karsinomda ER α , ER β 1 ve ER β cx immünohistokimyasal ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.	49
Tablo 14: Elli dört invaziv karsinomda PR ve CerbB2 immünohistokimyasal ekspresyonlarının klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.	50
Tablo 15: İnvaziv karsinomda ER β 1 ve ER β cx immünohistokimyasal ekspresyonlarının ER α , PR ve CerbB2 ile ilişkisi.	51
Tablo 16: İnvaziv karsinomda CerbB2'nin ER α ve PR immünohistokimyasal ekspresyonu ile ilişkisi.	51
Tablo 17: İnvaziv karsinomda ER α ve PR immünohistokimyasal ekspresyonlarının ilişkisi.	52
Tablo 18: İnvaziv karsinom grubunda ER α /ER β 1 koekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.	52
Tablo 19: İnvaziv karsinom grubunda ER β 1/ER β cx koekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.	54

Tablo 20: İnvaziv karsinom grubunda ER α /ER β cx koekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.	55
Tablo 21: Normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ER α /ER β 1 koekspresyonu gösteren materyallerin dağılımı.	57
Tablo 22: Normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ER β 1/ER β cx koekspresyonu gösteren materyallerin dağılımı.	57
Tablo 23: Normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ER α /ER β cx koekspresyonu gösteren materyallerin dağılımı.	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, deri tümörleri dışında kadınlarda en sık görülen malignitedir. Derinin skuamoz hücreli karsinomu ve bazal hücreli karsinomu göz önüne alınmadan 2008 yılında yapılan bir çalışmaya göre kadınlarda meme kanseri insidansı %26 ile birinci sıradadır. Yine aynı çalışmada kanser nedeni ölümler arasında meme kanseri %15 ile akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 100 000 kadın meme kanseri tanısı almakta ve 30 000 kadın bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık olarak 1 000 000 yeni vaka görülmektedir (2). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 2008 yılı verilerine göre meme kanseri 19,9/100 000 insidans ile kadınlarda en sık görülen kanserdir (3). Son 80 yıldır meme kanseri insidansının artması, yeni tanı ve tedavi yöntemleri geliştirmek amacı ile yoğun çalışmalar yapılmasına neden olmuştur (1).

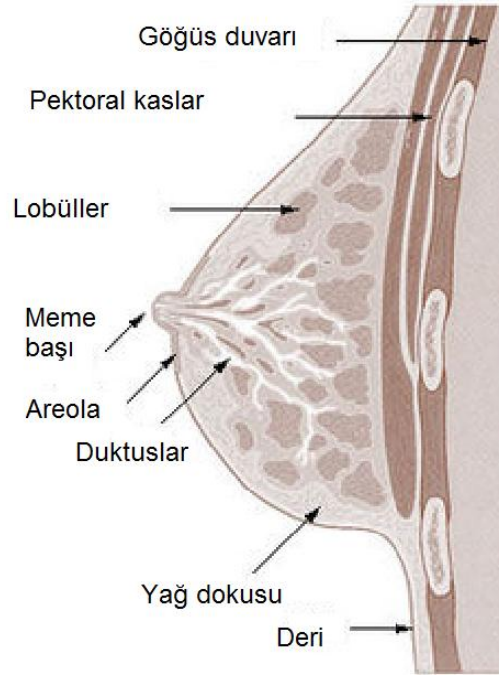
Meme kanserli olguların büyük bir kısmı sporadik olmakla birlikte kalıtsal ya da ailesel meme kanserleri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Over hormonlarının kritik rol oynadığı bilinmekle birlikte sporadik insan meme kanserinin fizyopatolojisi hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bu konu üzerinde günümüzde çok sayıda moleküler ve immünohistokimyasal çalışma yapılmaktadır. Varsayılan onkogenlerin ve tümör süpresör genlerin normal glandlarda, in situ karsinomda ve invaziv meme karsinomunda ekspresyonlarının karşılaştırılması, insan meme karsinogenezinin ilk adımlarının anlaşılması için uygulanabilecek bir yaklaşımdır. Bu amaçla protein ekspresyonunun immünohistokimya kullanılarak araştırılması da katkıda bulunabilir. Sporadik insan meme kanseriyle ilişkili proteinler arasında östrojen aktivitesi ile ilgili olanlar bu yaklaşımda kullanılacak iyi adaylardır. Çünkü östrojenler mitojenik aktiviteleri ve doğrudan genotoksik etkileri nedeniyle tümör gelişiminde rol oynarlar (4,5). Bu nedenle farklı östrojen reseptör (ER) varyantlarının normal meme, duktal karsinoma in situ (DCIS) ve invaziv karsinomda immünohistokimyasal ekspresyonlarının ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkisinin araştırılması meme karsinogenezi hakkında bize yol gösterici bilgi verebilir.

Çalışmamızda insan östrojen reseptör beta (ER β) ve östrojen reseptör alfa (ER α)'ya spesifikliği daha önce onaylanmış antikorlar kullanılarak bu proteinlerin invaziv meme karsinomu, DCIS ve normal meme dokusundaki ekspresyon paterni ve düzeyi immünohistokimyasal yöntemle formol fikse, parafin kesitlerde araştırıldı. Normalden invaziv karsinoma progresyonda total ER β , ER β varyantı (ER β cx), ER α arasındaki ilişki, bu farklı ER'lerin immünohistokimyasal ekspresyonlarının grade, evre, menopozal durum, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon (LVI) gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi yanı sıra progesteron reseptör (PR) ekspresyonu ve Her-2/neu durumu ile de ilişkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Anatomisi

Temel görevi yeni doğana süt temini olan meme dokusu, modifiye aksesuar bir ter bezidir (6,7). Meme dokusu, özelleşmiş bir epitel ve organa spesifik bir stromadan oluşmaktadır (Şekil 1). Ağırlığı 30 gr'dan az, 500 gr'dan fazla olabilir. Memenin ağırlığı ve şeklini, dokunun çoğunu oluşturan yağ dokusu belirlemektedir (8).



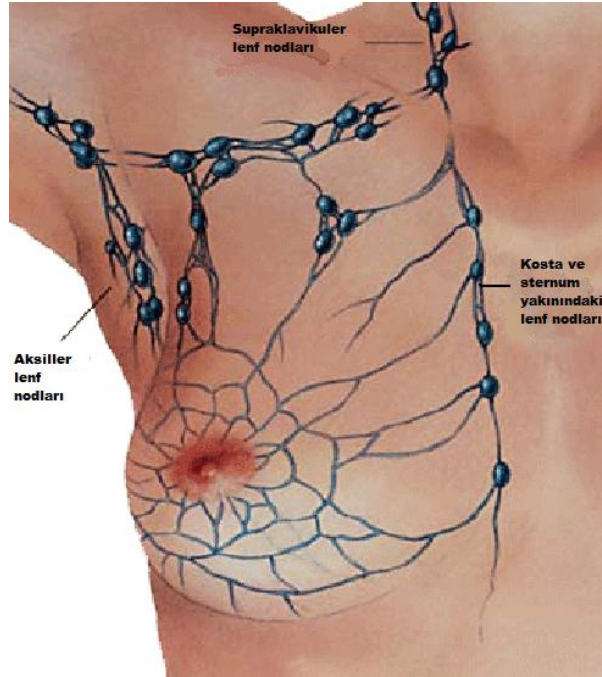
Şekil 1: Normal meme anatomisi.

Meme, göğüs ön duvarında transvers ekseninde sternumun lateral kenarı ile orta aksiller hat arasında, vertikal ekseninde ise 2. ve 6. kostalar arasında yer alır (9). Ortasında 6. interkostal aralık hizasında meme başı ve bunun çevresinde pigmente bir alan olan areola bulunur (6). Meme dokusunun yaklaşık 3/4 kadarı pektoralis major, kalan 1/4' lük kısmı ise lateralde serratus anterior kası üzerinde bulunur. Meme dokusu, üzerini örten deriye "Cooper' ın asıcı bağları" ile tutunur (9).

Meme arteria mammaria interna, arteria mammaria eksterna ve arteria interkostalisler ile beslenir. Venöz drenajı vena mammaria interna ve vena

interkostalisler ile aksillaya doğru olur (2,9). Memenin sinirsel innervasyonu ise 2. ve 6. interkostal sinirler ile sağlanır (9).

Memenin lenfatiklerinin kutanöz, aksiller, internal torasik ve posterior interkostal lenfatikler olmak üzere dört ana drenaj yolu vardır (**Şekil 2**). Kutanöz lenfatikler, memenin süperior, medial ve inferior kutanöz lenfatiklerinin çoğu, subareolar pleksus da dahil olmak üzere aksillanın laterale drene olur. Lenfatik akım memenin alt sınırından rektus abdominalis kılıfındaki epigastrik pleksusa buradan subdiafragmatik ve subperitoneal lenfatik pleksusa da boşalabilir. Akım daha sonra karaciğere doğru karın içindeki lenfatiklerle devam edebilir ve bu yolla meme kanseri karaciğer metastazı yapabilir (9,10). Memenin lenfatik akımının %75-97 kadarını alan aksiller lenfatik drenaj, laktiferöz duktuslar ve interlobüler septumdan başlar. Akım daha sonra meme başı altında subareolar pleksusa ulaşır ve burada meme santralini örten deriden gelen lenfatiklerle de birleşerek aksilladaki nodi lenfatiki pektoralise ulaşır. Aksilladaki lenf nodülleri 6 gruptur ve hepsi kostokorokoid fasianın altında yer alır. İnternal torasik lenfatikler, meme lenf akımının %3-25'ini taşır. Bu bölgeye ait lenfatik damarlar içe dönerek pektoralis major kasını ve interkostal kasları delip internal meme nodüllerine ulaşırlar (9,10). Posterior interkostal lenfatikler, toraks içinde, kosta ve vertebraların birleşim yerlerinin önündeki posterior interkostal lenf nodüllerine açılır (10).



Şekil 2: Memenin lenfatik drenajı.

2.2. Memenin Embriyolojisi

İlk olarak gestasyonun 6. haftasında primitif süt çizgisi aksiller bölgeden inguinal bölgeye uzanan epidermal bir kalınlaşma olarak belirir (10). Yaklaşık 9. haftada kaudal bölgedeki kalınlaşma gerilerken, pektoral bölgede yoğun interlober fibröz septa ile birbirinden ayrılan 15-25 kadar lob meydana gelir (6). Laktiferöz duktusların öncülü olan bu yapılar, meme başını oluşturacak olan küçük epitelyal çıkıntıya açılırlar. Gebeliğin son iki ayında duktuslar kanalize olur ve meme çıkıntısı oluşur.

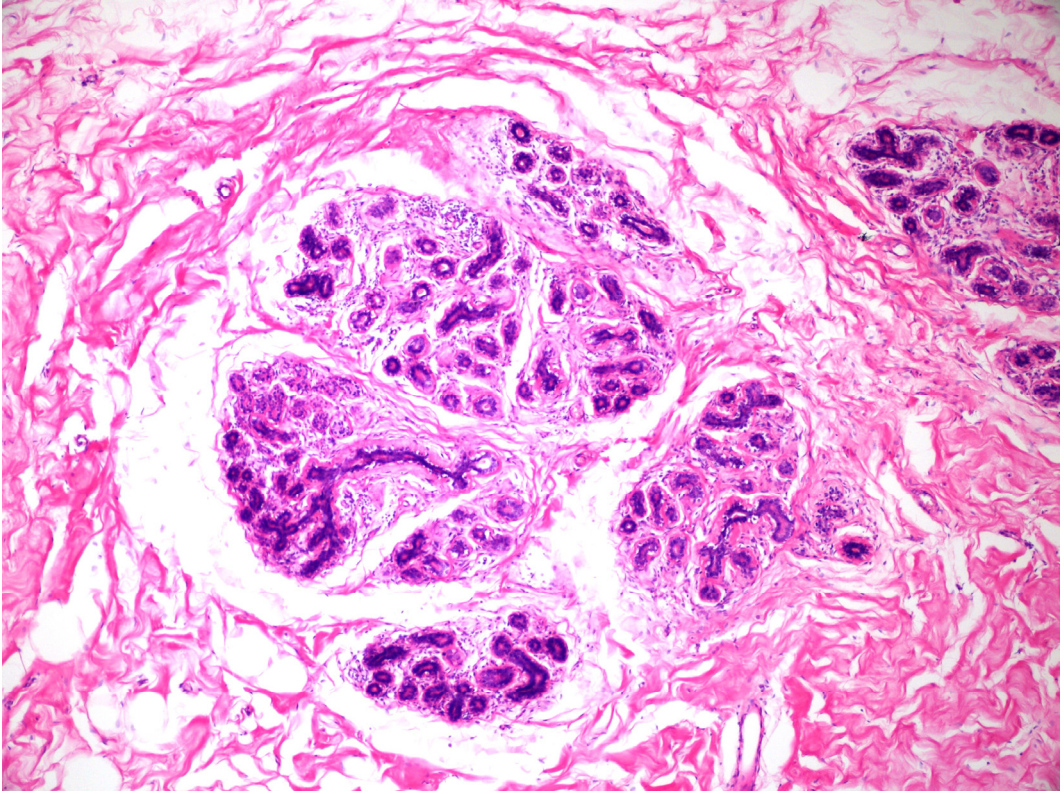
İntrauterin dönemde fetal meme çeşitli hormonların etkisindedir. Fetal yaşamın erken evrelerinde meme gelişimi seks steroid hormonlarından bağımsızdır. 15. haftada meme dokusu geçici olarak testosterona duyarlı hale gelir. Testosteronun hedefi parankimdir. Testosteron epitelyal sap etrafında yoğunlaşan mezenkimi stimüle ederek meme tomurcuğunun deri altında izole olmasını sağlarken alveolar duktal sistemin gelişimini önler. Belirgin bir testosteron maruziyeti yoksa epitelyal tomurcuklar kanalize olmaya başlar ve 20-32. haftada süt duktusları oluşur. Memenin lobüloalveoler gelişimi 32 ile 40. haftalar arasında olur ve bu dönemde spesifik hormonal dalgalanmalardan kısmen bağımsızdır. Terme yakın dönemde fetal meme dokusu maternal ve plasental steroidlerden ve prolaktinden etkilenir ve kolostrum sekresyonu oluşur. Doğumda maternal seks steroidleri ve prolaktinin çekilmesi ile bu sekretuar aktivite hayatın 1. ayı veya 2. ayında sona erer. İnfantın cinsiyeti bu gelişim evresini etkilemez. Maternal steroidler ve prolaktin eksikliğinin devam etmesi ile glandlarda basit duktus organizasyonuna dönüş olur. Bundan sonra meme dokusunun gelişimi ve diferansiasyonu, steroid ve peptid hormonlara ve büyüme faktörlerine bağlıdır (10).

Pubertede testosteronun relatif yokluğu, memenin esas gelişimini sağlar. Meme dokusu tam olarak geliştikten sonra menopoza kadar menstrüel siklus sırasında ve gebelikte çeşitli değişiklikler gösterir. Menopozda ise parankimal lobüloalveoler yapıların regresyonu ile karakterli involüsyonel değişiklikler gerçekleşir (11-14).

2.3. Memenin Histolojisi

Meme dokusu tipik olarak 15-25 adet düzensiz lob, lobları birleştiren fibröz doku ve lobları saran yağ dokusundan oluşur. Her lob bağ dokusu ile sarıdır ve

pekçok lobüle ayrılır. Lobüller, bazal lamina ile çevrili 10-100 kadar alveole dallanır. Alveollere duktül ya da asinüs de denir. Lobların herbiri meme başındaki laktiferöz sinüse açılır. Laktiferöz sinus, laktiferöz duktusların meme başına açılmadan önce oluşturduğu genişlemedir ve memenin segmental duktal sistemi bu sinüsle başlar. Laktiferöz duktuslar major (segmental) duktuslara, major duktuslar ise terminal (subsegmental) duktuslara dallanır. Terminal duktuslar lobüllerde sonlanır. Her bir lobül ve bu lobun terminal duktusu memenin temel yapısal birimi olan terminal duktal lobül ünitesini (TDLU) oluşturur (**Şekil 3**). Bu tubüler yapıları, içte tek sıra epitelyal hücreler, dışta myoepitelyal hücreler döşer. En dışta ise bazal lamina bulunur. Lobülleri saran stroma yoğun, kollajenize fibroz stroma özelliği gösterirken lobül içi stroma daha gevşek ve mikzomatöz görünümündedir. Asinüslerin bulunduğu intralobüler alanda stroma hormona duyarlıdır (6-8).



Şekil 3: Normal erişkin kadın memesinde terminal duktal lobül ünitesinin morfolojik görünümü.

Ektodermden gelişen ve doğumla birlikte veya doğumdan hemen sonra mezenkimal dokunun proliferasyonu ile oluşan meme başı çok sayıda sebace ve apokrin gland içerir (9). 15-25 adet laktiferöz duktus, meme başı tabanına ulaştıktan

sonra laktiferöz sinüsü oluşturmak üzere dilate olurlar. Bu sinüsler, meme başı yüzeyinin hemen altındaki koni şeklindeki ampullada sonlanır. Laktasyonda olmayan memede ampulla tipik olarak lümende epitelyal döküntüler içerirken, laktasyon sırasında sütle dolar. Meme başının gövdesi sirküler ve longitudinal düz kaslar, kollajenöz ve elastik liflerden oluşur. Bu kas liflerinin kontraksiyonu, lokal venöz staz ile meme başı ereksiyonunu ve süt sinüslerinin boşalmasını sağlar. Areolar bölgede, minyatür duktuslar içeren Montgomery glandları bulunur. Bunlar gerçekte modifiye ekrin glandlardır ve yüzeydeki Morgagni tüberküllerine açılırlar, gebelikte genişleyerek sekresyon yaparken, sebace glandların tersine menopoza sonrası involüsyona uğrarlar (6,8,10). Meme dokusunu örten deri; kıl follikülleri, sebace glandlar ve ekrin ter bezleri içerir. Buradan süperfisiyal fasyanın yüzeysel ve derin tabakalarına doğru fibröz bantlar uzanır. Fibrozis veya kitle etkisi ile bu fibröz bantların traksiyonu, meme başı ve meme derisinde çekintilere neden olur (6,8).

2.3.1. Prepubertal Dönemde Meme Histolojisi

Prepubertal dönemde meme dokusu, laktiferöz sinüsler ve laktiferöz duktuslardan oluşur. Bu dönemde meme dokusunda asinus ve lobül yapıları gelişmemiş durumdadır. Duktusları çevreleyen stroma ise gevşek bağ dokusundan oluşmaktadır. Fetal memede nadir de olsa ekstrameduler hematopoez izlenebilmekte ve doğumdan sonraki ilk 4 aya kadar bu durum devam edebilmektedir. Bu nedenle prepubertal dönemde bazen duktusların arasındaki stromada persistan mononükleer hematopoetik hücreler görülebilmektedir (10).

2.3.2. Laktasyon Döneminde Meme Histolojisi

Gebelik döneminde meme dokusunda epitelyal hücre proliferasyonu nedeniyle lobül ve asini sayısında dramatik bir artış olur. Bu dönemde epitelyal hücre proliferasyonu artmış östrojen, progesteron, prolaktin ve büyüme hormonu etkisiyle gerçekleşmektedir. Ayrıca adrenal glukokortikoidler ve insülin hormonu da bu dönemde etkilidir (10).

Laktasyondaki memede lobülleri oluşturan asiniler, dilate görünümündedir. Asini epitelleri, büyümüş, sitoplazmik vakuolizasyonlar içeren, lümene doğru protrüzyonlar oluşturan yer yer hobnail görünümünde hücrelerden oluşmaktadır.

Laktasyon süresince lobüllerde involusyon gerçekleşir. Bu süreç aylar sürebilir. İnvolusyon gösteren lobüller sıklıkla plazma hücreleri ve lenfositler tarafından infiltre edilmiş görünümündedir. Bazen gebe olmayan kadınlarda izole lobüler yapılar halinde sekretuar değişiklikler gösteren asiniler izlenebilmektedir (10).

2.3.3. Postmenopozal Dönemde Meme Histolojisi

Postmenopozal dönemde östrojen ve progesteronun azalmasına bağlı olarak TDLU'larda atrofi ve involusyon gerçekleşir. Bu durum; asinilerin büyüklüğü ve kompleksitesiyle özelleşmiş intralobüler stromada azalma ile karakterizedir. Duktuslarda ise değişken derecede ektazi izlenir. Postmenopozal memede glandüler doku ve kollajenöz stromada belirgin azalma ve adipöz dokuda belirgin artış olur. Postmenopozal dönemdeki involusyonun son aşamasında meme dokusunda hyalinize bağ dokusu ile çevrili ya da yağ dokusu içine gömülmüş durumda atrofik asiniler ve duktuslarda oluşan TDLU'lar izlenir (10).

2.3.4. Erkek Memesinin Histolojisi

Erişkin erkek memesi kadın memesinde olduğu gibi değişken miktarda kollajen ve yağ dokusundan oluşan stroma içerisine gömülmüş glandüler epitelyal yapılardan oluşmaktadır. Ancak glandüler epitelyal yapılar lobül formasyonu göstermeyen dallanan duktus yapılarından oluşur (10).

2.4. Meme Kanseri

Çevre dokulara invazyon ve uzak organlara belirgin metastaz eğilimi ile karakterize bir grup malign epitelyal tümördür. Büyük çoğunluğu adenokarsinomlardır ve meme parankim epitelinden, özellikle de TDLU'dan köken aldıklarına inanılır. Meme kansinimleri, belirgin prognostik veya klinik karakterlere sahip, geniş bir dizi morfolojik fenotip ve spesifik histopatolojik tip sergiler (15).

Meme kanserlerinin %15-30'u in situ karsinom, %70-85'i invaziv karsinomdur. İn situ karsinimların %80'i duktal, %20'si lobüler tiptedir. İnvaziv karsinimların %79'u invaziv duktal karsinom, %10'u invaziv lobüler karsinomdan oluşmaktadır (2,8). Kanserler dışında memenin diğer lezyonları; nonproliferatif meme değişiklikleri (duktus ektazisi, kistler, apokrin değişiklikler, hafif duktal epitelyal

hiperplazi, adenozis, kompleks özellikler içermeyen fibroadenom), atipisiz proliferatif hastalıklar (orta-şiddetli duktal epitelyal hiperplazi, sklerozan adenozis, papillom, radyal skar, kompleks özellikler içeren fibroadenom), atipili proliferatif hastalıklar (atipili duktal hiperplazi, atipili lobüler hiperplazi) olarak sınıflanabilir (8). Nonproliferatif meme değişiklikleri invaziv karsinom açısından risk taşımazken atipisiz proliferatif hastalıklar 1,5-2 kat risk taşımaktadır. Atipili proliferatif hastalıkların relatif riski 4-5 kattır. İnvaziv karsinom gelişimi için en yüksek riskli lezyonlar ise 8-10 kat risk taşıyan karsinoma in situ'dur (16).

2.4.1. İnsidans

İnvaziv meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir (1). Meme kanseri insidansı, birçok epitelyal tümör gibi, yaşla birlikte hızla artmaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkeleri ile Avustralya gibi gelişmiş ülkeler yüksek risk altındaki ülkeler olup bu coğrafi lokalizasyonlarda, 75 yaş altındaki kadınların % 6'sında invaziv meme kanseri görülmektedir (15). Meme kanseri riski, daha az gelişmiş ülkelere sahip Afrika, Güney Asya ve Doğu Asya'da ise gelişmiş ülkelerdekine üçte biri kadardır. Düşük insidansa sahip tek gelişmiş ülkenin Japonya olduğu bildirilmektedir (17). Seksenli yılların başından itibaren hastalık riski, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yükselmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 2008 yılı verilerine göre meme kanseri 19,9/100 000 insidans ile kadınlarda en sık görülen kanserdir (3).

2.4.2. Etyopatogenez

Meme kanseri etyolojisi multifaktöriyel olup diyeti, reproduktif faktörleri, radyasyon maruziyetini, daha önceden var olan benign meme hastalıklarını ve hormonal imbalansı içerir. Reproduktif ve hormonal faktörler arasında erken menarş, geç menopoz, düzenli ovüler menstrüel sikluslar, oral kontraseptif kullanımı, nulliparite ve ilk full-term gebeliğin ileri yaşta olması yer almaktadır (15). Meme kanser gelişiminde en büyük risk faktörleri hormonal ve genetikdir (aile öyküsü). Buna bağlı olarak meme kanserleri, hormonal maruziyet ile ilişkili olan sporadik kanserler ve aile öyküsü ya da germ line mutasyonlar ile ilişkili olan herediter kanserler olmak üzere ikiye ayrılabilir (8).

2.4.2.1. Ailesel Meme Kanseri

Ailesel meme kanserleri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Ailesinde meme kanseri öyküsü olduğu bilinen bir kadında meme kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu yaklaşık 50 yıldır bilinen bir gerçektir. Birinci derece akrabalarından birinde meme kanseri olan bir kadında relatif risk 2,1'dir (15). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda invaziv lobüler karsinom (ILC) ve invaziv tübüler karsinomun diğer histolojik tiplere oranla aile öyküsüyle daha ilişkili olduğu ve multisentrisitenin de aile öyküsü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15).

Ailesel kanserlerin %25'i otozomal dominant genler olan BRCA1 ve BRCA2 ile ilişkilidir. Her iki gen de tümör baskılayıcı olarak görev yapmaktadır ancak fonksiyon kaybı sonucu malignite riski ortaya çıkar. Herediter karsinomlarda bir mutant BRCA geni kalıtsal olarak geçerken diğeri somatik mutasyonla inaktive olur. BRCA1 ilişkili meme kanserleri sıklıkla kötü diferansiye, sinsityal büyüme paterni olan, iterek büyüyen, lenfositik yanıt oluşturan ve hormon reseptörü ekspresyonu ya da Her-2/neu overekspresyonu olmayan tümörlerdir. BRCA2 ilişkili meme kanserlerinin ayrı bir morfolojik görüntüsü yoktur (8).

Herediter kanserlerin %10'undan sorumlu olduğu düşünülen ve şu an için üzerinde en çok çalışma yapılan 5 farklı gen daha tanımlanmıştır (18). Bunlar; hücre siklus kontrol noktası kinaz geni (CHEK2), TP53 geni (Li-Fraumeni Sendromu), fosfataz tensin homolog geni (PTEN) (Cowden Sendromu), serin/treonin kinaz (LKB1) geni (Peutz-Jeghers Sendromu) ve ATM geni (Ataksi telenjipektazi taşıyıcılığı)'dir (18-21). Sporadik meme kanserlerinde %19-57 oranında TP53 mutasyonu, nadir PTEN ve ATM mutasyonları görülürken LKB1 geninin sporadik kanserlerde rol oynadığına dair kanıt yoktur (8).

Tüm bu bilgilerin ışığında herediter kanserlerin üçte ikisi hala aydınlatılabilmemiş değildir. Varlığı tartışmalı olan BRCA3 geni ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (22). Herediter kanser gelişimini açıklayabilmek için birçok zayıf penetran genin birlikte rol aldığı polijenik bir karsinogenez modeli üzerinde çalışmalar sürmektedir (23-25). Bu modele göre çoğu meme kanseri bu gen kombinasyonlarına sahip kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Bu genlerin tanımlanması, kadınların düşük risk ve yüksek risk gruplarına ayrılmasına olanak verebilmesi açısından önemlidir (8).

2.4.2.2. Sporadik Meme Kanseri

Sporadik insan meme kanseri için en büyük risk faktörleri hormon maruziyeti ile ilişkili olan cinsiyet, doğurganlık, emzirme, dışarıdan östrojen kullanımı, menarş ve menopoz yaşı gibi faktörlerdir (8). Bu kanserlerin çoğunluğu postmenopozal kadınlarda görülür ve ER eksprese ederler. Meme kanseri gelişiminde östrojenin en az iki büyük rolü vardır. Östrojen metabolitleri mutasyonlara neden olarak DNA'ya hasar veren serbest radikaller oluşturabilir (4). Ayrıca östrojen premalign lezyonların ve kanserlerin proliferasyonuna neden olmaktadır (4).

İn vitro çalışmalarda, östrojen fazlalığında, artmış meme hücre proliferasyonu ve apoptoz inhibisyonu saptanmıştır (26). Hayvan çalışmalarında, östrojen hâkimiyetinde meme tümör gelişimi oranlarında artış gösterilmiştir. Yüksek plazma testosteron, androstenedion, östron, östradiol ve düşük seks hormon bağlayıcı globülin seviyeleri gözlenen postmenopozal kadınlarda risk yüksektir (26).

Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki seks steroidleri (androjenler, östrojenler, progesteronlar) meme tümörü gelişmesinde önemli role sahiptir. Östrojen fazlalığı hipotezi, meme kanseri riskinin direkt olarak meme dokusunun östrojen maruziyetine bağlılığını şart koşar. Östrojen hormonu, ER'lere bağlanarak p53, p21, c-myc gibi hücre siklus düzenleyici genleri ve Her-2/neu, Siklin D1 gibi proliferatif genleri stimüle etmekte ve tümör gelişimine neden olmaktadır (27-29).

Ek olarak büyüme promotorları olan transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF α), epidermal büyüme faktörü (EGF), trombositlerden derivate büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve büyüme faktörü inhibitörü (TGF β) insan meme kanseri hücreleri tarafından salgılanmaktadır ve tümör progresyonunda rol aldıkları bilinmektedir. Bu faktörlerin oluşumu ise östrojene bağlıdır (30).

Diğer bir majör teori, östrojen ve progesteron hipotezidir (5). Bu hipoteze göre tek başına östrojene maruz, ekzojen hormon kullanmayan postmenopozal kadınlara oranla, plazma ve dokularda östrojenle kombine progesteron yüksekliği saptanan kadınlarda risk daha yüksektir. Bu teori, folliküler fazla karşılaştırıldığında menstrüel siklusun luteal fazında meme epitel hücrelerindeki proliferasyon artışı ile desteklenmektedir (5).

Ekzojen hormon maruziyeti etyolojide rol oynayan başka bir önemli faktördür. İki majör tip hormonal bileşik meme kanseri ile ilişkili bulunmuştur: oral

kontraseptifler ve menopozal hormon replasman tedavisi (8,31). İnfertilite de muhtemelen emzirme işlemi olmamasından dolayı, risk faktörü gibi görünmektedir (31). Ancak meme kanserlerinin önemli bir kısmının ER negatif oluşu ve artmış östrojen maruziyeti olmayan kadınlarda da görülmesi karsinogeneze başka mekanizmaların da rol oynadığının en büyük kanıtıdır (8).

Tanımlayıcı epidemiyolojik bilgiler açıkça ortaya koymuştur ki meme kanseri, hayvansal yağ ve proteinden zengin yüksek kalorili diyetle birlikte fiziksel aktivite yoksunluğu ile karakterize batı tipi yaşam tarzını benimsemiş, zengin toplumların hastalığıdır. Bu yaşam stilini uzun süredir benimsemiş bölgeler (Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Avustralya), yılda 70-90 yeni olgu/100 000 popülasyon gibi bir platoya ulaşmıştır. Fazla miktarda meyve ve sebze tüketimi meme kanseri riskini azaltmaktadır (32). Erişkin ağırlık fazlalığı parsiyel olarak daha önceki yıllardaki total gıda alımını yansıttığından, artmış riskle ilişkilidir (33). Benzer olarak, yüksek vücut kitlesi, yine total yüksek kalori alımı veya kalori yakımı ile alımı arasındaki dengesizlik ile bağlantılı olduğundan postmenopozal meme kanseri ile ilişkilidir (34). Diyetteki total yağ, özellikle de doymuş hayvansal yağ miktarı da yine muhtemelen riski artırmaktadır. Kırmızı et, diğer bir risk faktörüdür. Birçok çalışmada istatistiksel olarak hepsinde anlamlı bulunmamakla birlikte, değişik et kullanım oranları olan ülkelerde, yüksek total ve kırmızı et alımı yüksek riskle ilişkili bulunmuştur (35). Bu konuda halen çözülmemiş sorular ise, pişirme sırasında oluşan heterosiklik aminler veya pestisid kalıntılarının etkileridir (35).

Fiziksel aktivite ve meme kanseri riski arasındaki ilişki menopozal durumdan bağımsızdır. Fiziksel olarak aktif kadınlardaki azalmış risk yaklaşık %20-40 kadardır. Fiziksel aktivite değişik popülasyonlarda benzer etkilere sahiptir. Tüm yaşam süresinceki fiziksel aktivite fazlalığı arzu edilen durum olsa da menopozdan sonra fiziksel aktivite artışının da vücut ağırlığı kontrolü ve meme kanseri riskini azaltması açısından faydalı olabileceğine dair yayınlar mevcuttur (34).

Alkol alımı da meme kanseri gelişimi için risk faktörüdür. Doz ilişkisi, düşük alım oranlarını da içermekle birlikte her gün alınan sayı ile ilişkili bulunmuştur (36). Hormon kullanımı ve genetik polimorfizm gibi diğer faktörler de riski modifiye edebilir. Sigara ile meme kanseri ilişkisi net değildir. Tütün, anti-östrojen özelliğinden dolayı potansiyel protektif bir faktör olarak görülmektedir (37).

Hiroshima veya Nagasaki'deki nükleer patlamaya özellikle puberteye yakın dönemde maruz kalan kadınların uzun dönem takiplerinde meme kanseri riskinde artma saptanmıştır (38). Benzer şekilde, tedavi veya tüberküloz takibi nedeniyle radyasyona maruz kalınması da artmış riskle ilişkilidir (39).

Yeni bir hipotez ise, gece çalışan kadınlarda sirkadian ritm bozulmasına bağlı risk artışı olduğunu savunmaktadır (40).

Son olarak, hayvan deneylerine dayanılarak, viral hipotez ortaya konmuştur. Farelerde, bir retrovirüs olan murin mamillar tümör virüsü, meme tümörlerinin bilinen bir sebebidir ve sütle anneden bebeğe geçer (41). ABD'deki bilgiler desteklememekle birlikte bir başka aday etken Epstein-Barr virüsüdür (41).

2.5. Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırması

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği sınıflama aşağıda verilmiştir (15).

Epitelyal Tümörler

İnvaziv duktal karsinom, NOS-Spesifiye edilmemiş

- Mikst tip karsinom
- Pleomorfik karsinom
- Osteoklastik dev hücreli karsinom
- Koryokarsinomatöz özellikler içeren karsinom
- Melanotik özellikler içeren karsinom

İnvaziv lobüler karsinom

Tübüler karsinom

İnvaziv kribriform karsinom

Medüller karsinom

Müsinöz karsinom ve abondan müsin içeren diğer tümörler

- Müsinöz karsinom
- Kistadenokarsinom ve kolumnar hücreli müsinöz karsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom

Nöroendokrin tümörler

- Solid nöroendokrin karsinom
- Atipik karsinoid tümör

Küçük hücreli karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

İnvaziv papiller karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom

Apokrin karsinom

Metaplastik karsinomlar

Pür epitelyal metaplastik karsinomlar

Skvamöz hücreli karsinom

Spindle hücre metaplazili adenokarsinom

Adenoskuamöz karsinom

Mukoepidermoid karsinom

Mikst epitelyal / mezenkimal metaplastik karsinomlar

Lipidden zengin karsinom

Sekretuar karsinom

Onkositik karsinom

Adenoid kistik karsinom

Asinik hücreli karsinom

Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom

Sebase karsinom

İnflamatuar karsinom

Lobüler neoplazi

Lobüler karsinoma in situ

İntraduktal proliferatif lezyonlar

Duktal hiperplazi

Flat epitelyal atipi

Atipik duktal hiperplazi

Duktal karsinoma in situ

Mikroinvaziv karsinom

İntraduktal papiller neoplaziler

Santral papillom

Periferik papillom

Atipik papillom

İntraduktal papiller karsinom

İntrakistik papiller karsinom

Benign epitelyal proliferasyonlar

Adenozis içeren varyantlar

Sklerozan adenozis

Apokrin adenozis

Blunt duktus adenozis

Mikroglandüler adenozis

Adenomyoepitelyal adenozis

Radial skar / kompleks sklerozan lezyon

Adenomlar

Tübüler adenom

Laktasyon adenomu

Apokrin adenom

Pleomorfik adenom

Duktal adenoma

Myoepitelyal Lezyonlar

Myoepitelyozis

Adenomyoepitelyal adenozis

Adenomyoepitelyoma

Malign myoepitelyoma

Mezenkimal Tümörler

Hemanjiom

Anjiomatozis

Hemanjioperisitom

Psödoanjiomatöz stromal hiperplazi

Myofibroblastom

Fibromatozis (Agresif)

İnflamatuar myofibroblastik tümör

Lipom

Anjiolipom

Granüler hücreli tümör

Nörofibrom

Schwannom

Anjiosarkom

Liposarkom

Rabdomyosarkom

Osteosarkom

Leiomyom

Leiomyosarkom

Fibroepitelyal Tümörler

Fibroadenom

Filloides tümör

Benign

Borderline

Malign

Periduktal stromal sarkom, düşük grade'li

Meme hamartomu

Meme Başı Tümörleri

Meme başı adenomu

Syngomatöz adenom

Meme başının Paget hastalığı

Malign Lenfoma

Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Burkitt lenfoma

MALT tipi extranodal marjinal zon B hücreli lenfoma

Foliküler lenfoma

Metastatik Tümörler

Erkek Meme Tümörleri

Jinekomasti

Karsinom

İnvaziv

İn situ

2.6. Meme Tümörlerinin Moleküler Sınıflandırması

Karsinomlarda DNA, RNA ve proteinlerdeki çok sayıda değişikliği inceleyen yeni teknikler sayesinde invaziv meme kansinimleri biyolojik özelliklerine göre de sınıflandırılmıştır (42-45). Östrojen reseptör pozitif ve negatif kansinimleri farklı gruplara ayrılması da şartıcı değildir. Bunlar; düşük dereceli olan ER pozitif ve iyi diferansiye kansinimleri ile yüksek dereceli olan Her-2/neu pozitif ve bazal hücre benzeri kansinimlerdir (8). Bu bilgiler ışığında meme kansinimleri gen ekspresyon profillerine göre Luminal A, Luminal B, Normal meme benzeri, Her-2/neu overeksprese eden ve bazal hücre benzeri tümörler olarak sınıflandırılmaktadır (44,46).

Luminal tümörler ER eksprese eden tümörlerdir. Bu tümörlerin %20'sinden azında TP53 mutasyonu görülür ve çoğunluğu grade 1'dir. Hem Luminal A tümörler hem Luminal B tümörler hormon reseptörlerini eksprese etmektedirler, ancak Luminal A tümörler daha çok ER ilişkili genleri eksprese ederken (en bilinenler PR, GATA3, Bcl-2, CK8 ve CK18), Luminal B tümörlerde Her-2/neu gibi proliferatif genlerin ekspresyonu fazladır (47).

Östrojen reseptör negatif kansinimler ER ekspresyon kaybı neticesinde ya da doğrudan normalde ER negatif olan hücrelerden gelişirler. Normal meme benzeri tümörler de ER negatif tümörlerdir. Her-2/neu pozitif kansinimler genellikle kötü diferansiye tümörlerdir. Bu gruptaki tümörlerde %40-80 oranında TP53 mutasyonu izlenmektedir. Çoğunlukla grade 3 ve aksiller tutulumu olan tümörlerdir (47).

Diğer ER negatif tümör grubu olan bazal hücre benzeri kansinimler, myoepitelyal hücre diferansiyasyonunu düşündüren bazal keratin, p-kadherin ve laminin ekspresyonu gibi özelliklere sahiptir ve herediter BRCA1 ilişkili kansinimler bu grupta örtüşmektedir (48,49). Bu gruptaki tümörlerde ER ve Her-2/neu negatiftir. Medüller kansinom, adenoid kistik kansinom ve atipik medüller kansinom/medüller kansinom benzeri özellikler gösteren kansinom da bu grupta örtüşmektedir (50). Ayrıca meme kanseri subtipleri immünhistokimya kullanılarak ayrılabilir (51) (**Tablo 1**).

Moleküler genetik ve immünhistokimya kullanılan çalışmalardan elde edilen güncel bilgilerin morfolojik yansımalarının rutin patoloji pratiğinde kullanılması

hastaların tanısında ve tedavilerinin belirlenmesinde gelişme kaydedilmesini sağlaması açısından önemlidir (8).

Tablo 1: Meme kanserinin moleküler tiplerinin immünohistokimyasal özellikleri.

	Luminal A	Luminal B	Bazal Hücre Benzeri	Her-2/neu (+)
ER	+	+	-	-
Her-2/neu	-	+	-	+
CK5/6	-	-	+	-
EGFR	-	-	+	-

2.7. Östrojen Reseptörleri

Östrojen hormonu meme dokusu gelişiminde ve meme kanseri gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Etkisini iki tip özel reseptör aracılığı ile gösterir (ER α ve ER β). Bu nedenle meme kanserlerinde östrojen hormonu ve reseptörü arasındaki etkileşimi bloke etmek tedavi ve önlemede önemli bir hedefdir (52-58).

Östrojen reseptörleri, nükleer transkripsiyon düzenleyicisi olarak görev yapan geniş bir steroid reseptör ailesinin üyeleridir ve ana görevleri, hedef genlerin ekspresyonlarını düzenlemektir (59).

2.7.1. Östrojen Reseptör Alfa

Östrojen reseptör alfa, meme kanserlerinde iyi tanımlanmış bağımsız bir risk faktörüdür (60). İlk olarak Beatson'ın 1896 yılında meme kanserli olgularda oofektomi sonrası tümör regresyonu olduğunu gözlemlemesinin ardından bu hastalıkla östrojen arasındaki ilişki anlaşılmaya başlamıştır. Bu buluştan 60 yıl sonra 1960'lı yıllarda meme tümörlerinde östrojen etkisini düzenleyen östrojen reseptörü tanımlanmıştır. Yaklaşık 30 yıl sonra 1996 yılında 530 aminoasitten oluşan ikinci bir östrojen reseptörü bulunup ER β olarak adlandırılmış ve daha önce bulunan ve günümüzde tedavi belirleyici olarak kullanılan, 595 aminoasitten oluşan östrojen reseptörü, ER α olarak kabul edilmiştir (61). Östrojen reseptör alfa, kromozom 6q25.1'de kodlanmaktadır (62,63). Günümüzde östrojen reseptör ekspresyonu, meme tümörlerinde adjuvan endokrin terapi verilip verilmemesini belirleyen bir belirteç olarak kullanılmaktadır (61).

Östrojen reseptör alfa, normal meme dokusunda luminal epitel hücrelerinin nükleusunda eksprese edilir ve premenopozal kadınlarda postmenopozal olanlara göre ekspresyonu daha düşüktür (64). Ayrıca normal meme dokusunda ER α pozitif hücreler nonproliferatif hücrelerdir. Normal memede ER α pozitif hücrelerin oranı genel olarak düşükken (%10-20) benign proliferatif hastalıklarda, atipili proliferatif hastalıklarda ve düşük dereceli DCIS'de artış olmaktadır (65-68). Yüksek grade'li DCIS'de ER α ekspresyonu düşüş göstermektedir. Ayrıca invaziv meme karsinomlarında da grade arttıkça ER α eksprese eden tümörlerin oranı azalmaktadır. Ek olarak tüm meme kanserlerinin %70-80'i ER α eksprese etmekte ve bu tümörlerin luminal hücrelerden geliştiği düşünülmektedir (64).

Östrojen reseptör alfa, meme dokusu dışında prostatta sekretuar epitel hücrelerinde, testiste Leydig hücrelerinde ve germ hücrelerinde, vezikula seminaliste, overde teka interna hücrelerinde, uterusu hem epitelyal hem stromal hücrelerde eksprese edilmektedir (69). Ayrıca epididim, pitüiter bez, böbrek, adrenal bez ve değişken oranlarda timus, kalp ve karaciğerde ER α mRNA ekspresyonu bildirilmiştir (70).

Günümüzde yüzlerce genin ER α 'nın transkripsiyonel kontrolü altında olduğu bilinmektedir. Bu durum ortak gen gruplarının bu karsinomlarda artmış transkripsiyonu ile gösterilebilir. Çünkü meme dokusunda ER α pozitif karsinomlarda normal luminal hücrelerin karakteristiği olduğu düşünülen ve muhtemelen bu karsinomlardaki daha iyi diferansiyasyon ile ilişkili olan, luminal tip olarak adlandırılan genlerin transkripsiyonunun arttığı görülmektedir (8). Bu genlerin en bilinenleri; HNF3, AR, PR, GATA3, LIV1, TFF3, Siklin D1, CK8, CK18 ve CK19'dur (8).

Östrojen reseptör alfa, meme kanserinde tedavi ve önleme amacıyla ilaç geliştirmek için önemli bir hedefdir (71). Çünkü östrojen hormonu ve ER α arasındaki etkileşim hedef hücrelerde proliferasyon artışına neden olmaktadır. Bu nedenle endokrin tedavinin amacı bu etkileşimi bloke etmektir. Endokrin tedavi hem daha etkin hem de daha az toksik olduğu için avantajlı bir yöntemdir. Günümüzde bu amaçla TamoksifenTM ve RaloksifenTM gibi selektif östrojen reseptör modülatörleri kullanılmaktadır. Bu ilaçlar memede östrojen antagonisti diğer organlarda östrojen agonisti olarak çalışmaktadır. Ek olarak östrojen ve progesteron reseptörü eksprese

eden tümörlerin %69 oranında endokrin tedaviye yanıt veriyor oluşu ER α 'nın ne kadar önemli bir prognostik belirteç olduğunun kanıtıdır (72).

Östrojen reseptör alfanın meme kanserlerinde düşük histolojik grade, negatif aksiller lenf nodu tutulumu, PR ekspresyonu ve hastalıksız sağkalım süresi uzunluğu gibi iyi prognoz göstergesi özelliklerle ilişkili olduğu günümüze kadar bir çok çalışmada bildirilmiş ve kanıtlanmıştır (73-76).

2.7.2. Östrojen Reseptör Beta

Östrojen reseptör beta, 1996 yılında keşfedilen, 530 aminoasitten oluşan, nükleer reseptör süper ailesi üyesi bir proteindir ve ER β kromozom 14q22-24'te kodlanmaktadır (62,63). Meme kanserindeki rolü ER α 'nın rolü kadar net anlaşılabilmiş değildir. Heterodimerik yapısı nedeniyle östrojen sinyalizasyonunda daha dominant bir regülatör olduğu öne sürülmektedir. (77). Östrojen reseptör beta, meme glandlarında duktus gelişiminde rol oynamaz ancak heterodimerizasyon sonrası transaktivasyon fonksiyonunu engelleyerek ER α 'nın aktivitesini inhibe etmektedir. Bu nedenle antiproliferatif bir gen olduğu düşünülmektedir (78,79).

Normal meme dokusunda ER β , ER α 'nın aksine daha geniş bir dağılım paterni sergileyerek luminal epitel hücrelerinde, myoepitel hücrelerinde ve stromal hücrelerde nükleer ve bir miktar sitoplazmik ekspresyon gösterir (64). Normal memede ER β eksprese eden hücrelerin oranı %80-85 arasında değişmektedir (80). Östrojen reseptör alfanın aksine UDH'den DCIS'ye progresyonda ER β seviyesinde azalma olmaktadır. Yüksek dereceli DCIS'de ise her iki ER'nin ekspresyonu ya çok düşük ya da hiç yoktur (68). İnvaziv karsinomlarda ER β ekspresyonunun azaldığı ve ER α /ER β oranı yüksekliğinde kanser progresyonunun daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (64).

Östrojen reseptör beta, normal meme dokusu dışında prostat, testis, vezikula seminalis, over ve uterusunda eksprese edilmektedir (69). Mesane, akciğer, epididim, pitüiter bez, timus, beyin, medulla spinaliste de ER β ekspresyonu bildirilmektedir (70).

Meme kanserleri dışında prostat, over ve kolon kanserlerinde de ER β etkisi araştırılmıştır. Prostatta araştırmalar halen devam etmekle birlikte ER β 'nin anormal proliferasyonu önleyici bir etkisinin bulunabileceği düşünülmektedir. Kolon

kanserlerinde de komşu normal dokuya oranla ER β ekspresyonunun azaldığı ve bu nedenle ER β 'nin prostat kanserinde olduğu gibi koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Over kanserlerinde ise kanser proliferasyonunda dominant ER'nin ER α olduğu bilinmekle birlikte ER β 'nin rolü halen araştırılmaktadır (70).

Literatürde ER β 'nin ER α ile DNA'ya afinitesi ER α homodimerlerine benzeyen ve ER β homodimerlerinin afinitesinden yüksek olan fonksiyonel heterodimerler oluşturduğu bildirilmektedir (80). Hücre sel düzeyde yapılan çalışmalarda ER α ve ER β , ER negatif hücrelere transfer edildiklerinde ER β 'nin ER α 'nın transkripsiyonel etkisini inhibe ettiği ve hücrelerin östradiole sensitivitesini azalttığı tespit edilmiştir (81).

Günümüze kadar ER β etkisini araştırmak için yapılan çalışmaların çoğu polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile RNA düzeyinde yapılmış çalışmalardır. Bunun nedeni immünohistokimyasal çalışmalarda kullanılabilecek uygun antikörlerin bulunamamış olmasıdır (60,61). Şu an için bilinen bir gerçek çok sayıda ve değerleri bilinmeyen antikörlerin varlığıdır. Bu nedenle literatürde bazı çalışmalar ER β 'nin meme kanserlerinde iyi prognoz belirteci olduğunu gösterirken bazı çalışmalarda tam aksi yönde bulgular elde edilmiştir. Bu durumun nedeninin kullanılan antikörlerin klonlarının farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (82). Örneğin; Mann ve arkadaşlarının (83) çalışmasında ER β eksprese eden ve adjuvan TamoksifenTM kullanan olgularda daha yüksek sağ kalım bildirilirken, başka çalışmalarda ER β 'nin negatif aksiller lenf nodu tutulumu olan ve düşük grade'li tümörlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (73,84-87). Buna ek olarak ER β eksprese eden olgularda daha yüksek hastaliksız sağ kalım oranı bildirilmiştir (88). Ayrıca ER β ekspresyonunun proliferatif preinvaziv lezyonlarda azaldığı saptanmıştır (68). Bu çalışmaların sonuçları ER β 'nin meme kanserinde koruyucu rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Buna karşın; ER α ve ER β 'nin ikisini birden eksprese eden tümörlerin aksiller lenf nodu tutulumu ve yüksek tümör derecesi ile ilişkili olduğunu ve hormon tedavisine dirençli tümörlerde ER β mRNA seviyesinin artmış olduğunu bildiren yayınlar da vardır (89,90). Bu çalışmalara göre de ER β meme kanserlerinde kötü prognoz belirteçidir.

Sonuç olarak, literatürdeki çalışmaların çoğunluğu ER β 'nin meme kanserleri için iyi prognoz belirteci olduğu görüşünü desteklemektedir (68,73,83,88). Normal

memeden invaziv tümöre progresyon sırasında ER α ekspresyonu artarken ER β ekspresyonunun azalması bu görüşü desteklemektedir (91). Ayrıca meme tümörlerinde var olan ER'lerin çoğunluğunu ER α 'nın oluşturması da bu görüşü destekleyen bir başka kanıttır (70).

Her iki reseptörün de farklı varyantları vardır. Östrojen reseptör alfa varyantlarının karsinogenezdeki önemi net değildir ve protein düzeyinde çok az çalışma yapılmıştır. Günümüze kadar ER β 'nın 5 izoformu tanımlanmıştır (ER β 1-5). mRNA çalışmalarından elde edilen kanıtlar neticesinde ER β 1'in total ER β 'yı temsil ettiği anlaşılmıştır. Beş izoformdan ER β 2 aynı zamanda ER β cx olarak da adlandırılmaktadır, ER β 3 testis spesifik bir belirteçtir ve ER β 4 ise memede eksprese edilmemektedir (92). Meme kanserlerinde ER β 1, ER β cx ve ER β 5 mRNA eksprese edilmektedir ve bu izoformların meme kanserindeki fonksiyonları farklı olabilir (93). Literatürde ER β cx ile ilgili çok az çalışma vardır ve hem iyi hem kötü prognozla ilişkili bulunduğu için önemi net olarak bilinmemektedir (94,95). Ancak ER β cx ile ilgili yeni ve büyük bir bilgi, bu varyantın normal meme glandlarında genellikle düşük seviyede eksprese edilirken DCIS ve invaziv meme kanserindeki ekspresyonunun artmış olmasıdır (93). Bu artışın tümör dokusundaki iltihabi hücre infiltrasyonuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür ancak ER β cx ekspresyonunun duktal karsinoma in situ'da arttığının gösterilmesi nedeniyle bu proteinin ekspresyonunun meme karsinogenezinde erken ve kritik bir olay olabileceği de düşünülmektedir (93).

Literatürde ER β 'nın östrojenin mitojenik aktivitesini azaltarak bir tümör süpresör gen gibi davrandığını öne süren yayınlar vardır (29,68,96). Bunun yanında alternatif varyantlara ayrışmanın tümör süpresör genleri inaktive ettiği de bilinen bir gerçektir (97). Bu bağlamda total ER β ekspresyonunun azalması ve ER α /ER β cx ekspresyonlarının artmasının meme hücrelerinin östrojen hormonuna sensitivitesinin artmasına neden olarak meme karsinogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (93). Total ER β 'yı temsil eden ER β 1 seçici bir şekilde metillenirken ER β cx'in metillenmemesi de tümöröenez sırasında ER β 1 seviyesindeki selektif düşüşü açıklayabilir (98,99).

2.8. Her-2/neu

Her-2/neu (insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2) geni, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER) ailesinin dört üyesinden birisidir (Her-1, Her-2, Her-3, Her-4). Her-2/neu hücre büyümesini kontrol eden bir transmembran glikoproteini olup hücre proliferasyonu ve gelişimi için gereklidir (8). Her-2/neu reseptör overekspresyonu ve gen amplifikasyonu onkojenik transformasyon ve tümörogenezisde rol oynar. Genel olarak Her-2/neu amplifikasyonunun (normal genin artmış kopya sayısı) Her-2/neu protein overekspresyonuna (hücre membranında artmış Her-2/neu reseptörleri) eşlik ettiği kabul edilir. Her-2/neu amplifikasyonu ve overekspresyonu meme kanserinde % 25-30 oranında görülür (100). Meme kanserlerinde Her-2/neu overekspresyonunun yüksek histolojik grade'le ilişkili olduğu ve aksiller lenf nodu metastazı varlığında kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir (101-105). Her-2/neu overekspresyonu genel olarak ER α eksprese eden tümörlerde negatifken ER β eksprese eden tümörlerde pozitiflik göstermektedir (106).

2.9. Progesteron Reseptörü

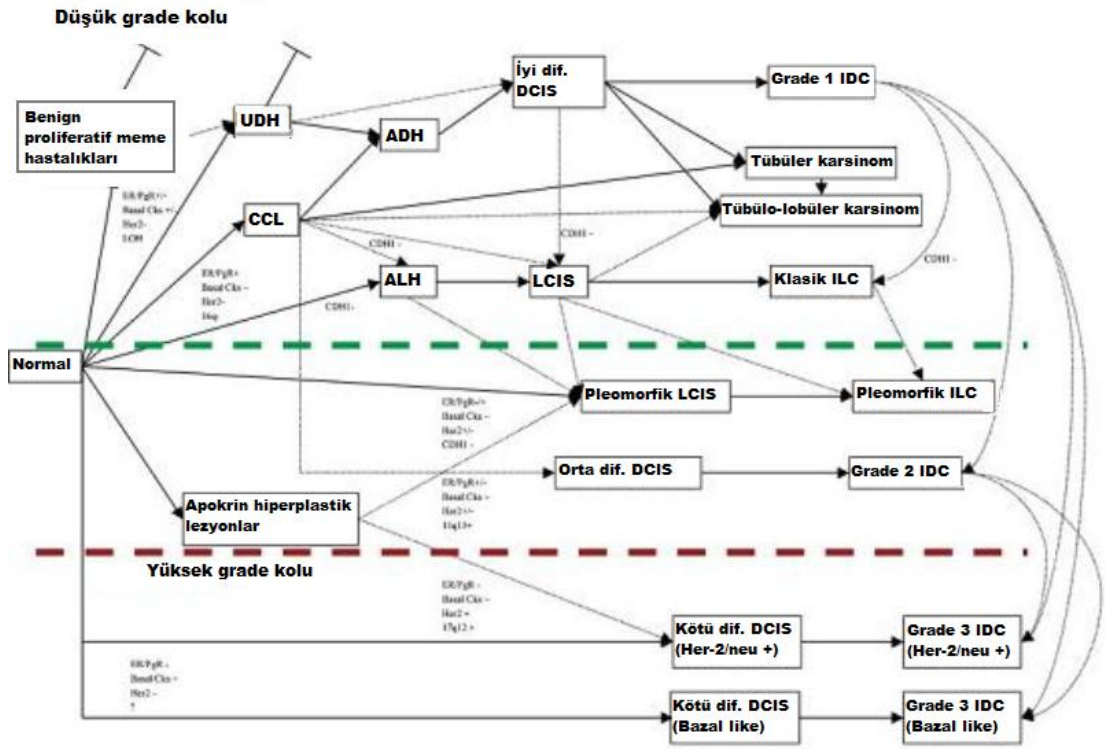
Meme dokusu gelişiminde ER ile birlikte rol oynayan PR'nin ekspresyonu östrojen hormonunun stimülasyonu ile gerçekleşmektedir (107). Normal meme dokusunda luminal epitelyal hücrelerin nükleuslarında %15-30 arasında değişen PR ekspresyonu görülmektedir (107). İnvaziv meme kanserlerinin %60'ı PR eksprese etmektedir. Bu tümörler ER α eksprese eden tümörler gibi hormonoterapiye iyi yanıt veren iyi prognozlu tümörlerdir (107). Ayrıca PR ekspresyonunun düşük histolojik grade'le ilişkili olduğu da bilinmektedir (108). Literatürde ER α eksprese eden tümörlerin genellikle PR eksprese ettiği belirtilirken, ER β ekspresyonunun PR ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir (74).

2.10. Meme Karsinogenezi

Kabul edilen meme karsinogenez modeli, morfolojik kriterlere dayanan lineer çok adımlı bir model olup; atipisiz hiperplazi (UDH), flat epitelyal atipi, atipik hiperplazi, karsinoma in situ, invaziv kanser basamaklarından oluşmaktadır (8). Günümüzde bu bilgi önemli ölçüde desteklenmekle birlikte immünohistokimyasal ve

moleküler çalışmalardan elde edilen güncel bilgiler sayesinde lineer çok adımlı modelde bir takım değişiklikler yapılmıştır. Çünkü klasik onkogeneze görüşü, malign epitel hücrelerine odaklanır ve diğer doku bölümlerini dikkate almaz. Normal memenin yapısı ve fonksiyonu luminal hücreler, myoepitelyal hücreler ve stromal hücreler arasında kompleks etkileşimleri gerektirir. Bazal membranın kaldırılması, artmış proliferasyon, büyüme inhibisyonundan kaçış, anjiogenez ve stroma invazyonu sırasında hem anormal epitel hücreleri hem de stromal hücreler ya da her ikisi birden sorumlu olabilir (109). Luminal hücreler ya da daha az sıklıkta myoepitelyal hücreler yukarıda anlatılan değişiklikleri gösterirken diğer hücrelerde mutasyon, epigenetik değişiklikler veya anormal sinyal yolları neticesinde paralel değişiklikler oluşur ve normal hücre etkileşimi ile doku yapısı kaybolur (110). Bu normal fonksiyonların kaybı yaşlanma ile de oluşur ve ilerlemiş yaşlarda bu kayıp artmış meme kanseri riskine katkıda bulunabilir. Bu bilgiler ışığında moleküler yöntemler, mikroarray diseksiyon, DNA amplifikasyonu, genom ve transkripsiyon analizi, heterozigosite kaybı (LOH), gen ekspresyon analizi gibi yöntemlerin kullanıldığı çalışmalar neticesinde benign proliferatif lezyonlar ve preinvaziv lezyonların invaziv karsinomlarla ilişkisinde yeni yaklaşımlar ortaya çıkmıştır (111-115). Kanser gelişimi artık lineer çok adımlı bir model değil çok kompleks bir gelişim olarak kabul edilmektedir (111) (**Şekil 4**). Yine bu çalışmalar lobüler-duktal karsinom ayrımının eskisi gibi net olmadığını ve bu tümörlerin birbirleri ile çok iç içe özellikler gösterdiğini ortaya koymuştur.

Genel karsinogenez modeline göre normal bir hücre malign olmak için 7 yeni özellik kazanmalıdır. Bunlar; genetik instabilite, büyüme sinyallerinde kendi kendine yeterlilik, büyüme karşıtı sinyallere duyarsızlık, apoptozisten kaçınma, sınırsız çoğalma potansiyeli, devam eden anjiogenez, doku invazyonu ve metastazdır (116,117). Hereditör kanserlerde bu değişikliklerin bir ya da daha fazlası germ-line mutasyonlar ile olur. Her yeni özellik tek bir gendeki değişiklik ile ilgili olabilir. Örneğin; ER genindeki değişiklik neticesinde hücre, büyüme sinyallerinde kendi kendine yeterlilik özelliğini kazanır. Diğer yandan tek bir hücresel değişiklik TP53 mutasyonunda olduğu gibi hücrenin bu özelliklerden birden fazlasını kazanmasını sağlayabilir. Çünkü TP53 mutasyonu olan hücrelerde hücre siklusu, DNA onarımı ve apoptozis etkilenmektedir (8).



Şekil 4: Mevcut morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özelliklere göre belirlenmiş çok adımlı meme kanser progresyonu modeli (111).

Meme kanserleri çoğunlukla daha önce tanımlanmış olan benign lezyonlardan gelişir (118). Bu lezyonlar heterojen olup çok çeşitli morfolojide olabilirler. Günümüzde mammografi ve mammografi eşliğinde kor biyopsi kullanımının yaygınlaşmış olması benign lezyonların tanısını kolaylaştırmıştır. Tüm meme lezyonlarının %80'i benign'dir ve bunların çoğu kanser riski taşımaz. Bu lezyonların doğru sınıflanması ve tanısı uygun tedavi yaklaşımlarının uygulanabilmesi açısından önemlidir. Meme kanseri açısından en az risk taşıyan morfolojik değişiklik epitelyal hücre proliferasyonudur. Bu erken değişikliklerin büyüme karşıtı sinyallere duyarsızlık, apoptozisten kaçınma ve büyüme sinyallerinde kendi kendine yeterlilik ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu erken dönemlerde bile hormon reseptörlerinin anormal eksprese edildiğine dair kanıtlar vardır (119).

Heterozigosite kaybı neticesinde oluşan genetik instabilite daha sonra ortaya çıkan bir değişikliktir. Bu özellik proliferatif hastalıklarda nadiren tespit edilirken atipik hiperplazilerde daha sık görülmektedir. Duktal karsinoma in situ'da ise hemen her zaman genetik instabilite vardır. Nükleer büyüme, düzensizlik ve hiperkromazi

şeklinde gözlenen belirgin anöploidi sadece yüksek dereceli DCIS ve bazı invaziv karsinomlarda görülür. Sınırsız replikasyon potansiyelinin nedeninin DCIS'lerin duktal sistemi tamamen doldurma yeteneği olduğu düşünülmektedir. Duktal karsinoma in situ bulunan bazı duktusların çevresinde artmış anjiogenez görülmektedir. Bunun nedeni; malign hücrelerden gelen doğrudan uyarı, stromal hücrelerden gelen ikincil uyarı ya da myoepitelyal hücrelerde anjiogenez inhibisyonunun kaybıdır (8).

Karsinomların biyolojik ve morfolojik özellikleri genellikle in situ dönemde ortaya çıkar. Çoğu olguda in situ lezyon, eşlik eden invaziv karsinomla benzer özelliktedir. Örneğin; lobüler karsinomlar lobüler karsinoma in situ (LCIS), iyi diferansiye kanserler düşük dereceli DCIS, yüksek dereceli karsinomlar yüksek dereceli DCIS ile birliktelik göstermektedir. Ek olarak rekürren karsinomlar genellikle orijinal karsinoma benzer görünümündedir. Ayrıca meme karsinomları dediferansiye veya zamanla daha az diferansiye olmazlar (8).

Karsinogenezin en son basamağı olan, duktuslarda ve lobüllerde bazal membranla sınırlı in situ lezyonun invaziv karsinoma dönüşmesi en az anlaşılan basamaktır. İnvazyon için gerekli özel gen fonksiyonlarının tanımlanması zordur (120). Bu geçişte ilk aşamada myoepitelyal ve stromal hücrelerde fonksiyon kaybı neticesinde bazal membran ve doku bütünlüğünün kaybolmasının etkili olduğu düşünülmektedir (8).

Meme kanseri progresyonunu araştıran güncel çalışmalardan elde edilen veriler ışığında benign proliferatif lezyonlar ve preinvaziv lezyonların invaziv karsinomlarla ilişkisi her geçen gün biraz daha aydınlatılmaktadır.

Karsinogenezde ilk basamak olduğu düşünülen atipisiz hiperplazide karışık tipte hücre çoğalması vardır. Bu lezyonlar, östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü pozitif luminal hücreler ile bazal belirteç pozitifliği gösteren myoepitelyal hücrelerden oluşurlar. Çok küçük bir oranda klonal olup atipik duktal hiperplazi veya DCIS'ye progresyon gösterebilirler (111,118,121).

Dünya Sağlık Örgütü 2003 Sınıflamasında, intraduktal proliferatif lezyonlar arasında flat epitelyal atipi olarak tanımlanan kolumnar hücreli lezyonlar (CCL)'ın, atipik duktal hiperplazi (ADH) ve iyi diferansiye DCIS'lerin öncül lezyonları olduğu belirtilmektedir. Bu lezyonlarda farklı derecelerde yapısal ve hafif derecede nükleer

atipi görülmektedir. Tek sıralı karakteristik hücrelerle dōşeli dilate asiniler Şeklinde olabilecekleri gibi hücreler stratifiye olup köprüleŐmeler ve yuvarlaklaŐan boŐluklar iĀererek ADH hücrelerine benzeyebilir. İleri dereceli lezyonlarda 16q kaybına sık rastlanır. CCL'nin normal meme-ADH arasında ve duktal-lobüler neoplaziler arasında köprü olduğu düşünölmektedir (122). Ancak Şu an iĀin güvenilir rakamsal verilere ulaŐılmadıđından invaziv kansere progresyon risk oranı tam olarak bilinmemektedir (123).

Atipik duktal ve lobüler hiperplazi (ALH)'ler, iyi diferansiye DCIS ya da LCIS'nin zorunlu olmayan öncü lezyonlarıdır. Yalnızca morfolojik düzeyde değil immünhistokimyasal ve genetik (tekrarlayan 16q kaybı) düzeyde de benzerlik göstermektedirler (121,124).

Genel olarak düşük grade'li DCIS'de az sayıda kromozomal değişiklik olur. Bunlar 16q kaybı ve 1q kazanımıdır. Yüksek grade'li DCIS'de ise daha fazla sayıda kromozomal değişiklik olmaktadır. En sık bildirilenler 1q, 5p, 8q ve 17q kazanımı ile 8p, 11q, 13q ve 14q kaybıdır (121,125).

Grade 1 ve grade 3 invaziv duktal karsinom (IDC)'ların moleküler özellikleri birbirinden çok farklı olup iyi diferansiye tümörler nadiren az diferansiye tümörlere progresyon gösterir. İyi diferansiye ve az diferansiye tümörler yalnızca nitelik olarak farklı değildir. Gösterdikleri aberasyonlar da sayısal olarak farklıdır. Örneğin; tübüler karsinomlar ve grade 1 IDC'ler daha az sayıda ve benzer genetik aberasyonlar gösterir (yüksek oranda tekrarlayan 16q kaybı ve az sayıda genomik alterasyon). Grade 3 meme karsinomu ise; 11q, 14q, 8p, 13q kaybı, 17q, 8q, 5p kazanımı, 17q12, 17q22-24, 6q22, 8q22, 11q13, 20q13 amplifikasyonu gibi daha kompleks genotipik özellikler gösterir. Grade1 tümörlerde en sık genomik değişiklik olan 16q kaybı yüksek grade'li tümörlerde nadirdir. Grade 3 tümörlerde 16q kaybı mitotik rekombinasyon ve LOH ile birlikte görülür (121,122).

İnvaziv lobüler karsinom (ILC); IDC'ye oranla daha az sayıda genetik değişiklik gösterir ki az sayıda değişiklik bu tümörlerin düşük nükleer grade'i ile uyumludur. İnvaziv lobüler karsinom ve IDC'de 16q kaybı yanı sıra çok sayıda ortak, tekrarlayan değişiklikler vardır. Bu bilgiler her iki tümörün aynı yollardan geliştiği görüşünü destekler. Ancak ILC ve IDC'de kanser gelişimine yol aĀan aday gen farklılık gösterir. Atipik lobüler hiperplazi, LCIS ve ILC'de CDH1 geni en sık

mutasyon gösteren genidir. Bu gen 16q22 kromozomunda lokalizedir ve hücre için kritik bir adhezyon molekülü olan E-Cadherin'den sorumludur. İnvaziv lobüler karsinomda büyüme paterni ve hücrelerin diskoheziv yapısından sorumludur. Grade 1 IDC'lerde CDH1 gen mutasyonu son derece nadirdir (111,126).

Memede en sık karşılaşılan lezyonlardan biri olan apokrin hücre metaplazisi de karsinogenez araştırmalarında üzerinde durulan bir konudur. Apokrin metaplazi en sık fibrokistik değişikliklerle birlikte görülmekle birlikte, bazı in situ lezyonlara ve invaziv karsinomlara da eşlik edebilmektedir. Son yıllarda benign ve malign apokrin lezyonların moleküler fenotipinin belirlenebilmesi için çalışmalar yapılmıştır. Son yapılan moleküler çalışmaların sonuçları invaziv apokrin karsinomların androjen reseptör (AR) overekspresyonu gösteren ve metabolizma ilişkili genlerle karakterize farklı bir alt tip olabileceğini göstermektedir (127). Apokrin morfolojideki hücrelerde 1p11q (MYCL1), 13q6q, 17q genlerinde LOH ve allelik dengesizlikler görülür. Bu moleküler özellikler apokrin kistlerden çok apokrin adenozis ve apokrin hiperplazide görülmektedir. Bu lezyonların yüksek dereceli DCIS ve invaziv kanserlerin öncül lezyonları olduğu düşünölmektedir (121).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Olgu Seçimi ve Çalışma

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2003-2008 yılları arasında incelenen 78 kadın olguya ait mastektomi, eksizyonel biyopsi ve redüksiyon mammoplasti materyalleri çalışma grubunu oluşturmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 78 olgunun 10'u normal meme dokusudur. Normal meme dokuları redüksiyon mammoplasti materyalleri arasından seçilmiştir. Altmış sekiz malign olguya ait 69 materyalden 80 parafin blok seçilmiştir. Olgulardan biri sağ memesine "duktal karsinoma in situ", sol memesine "invaziv duktal karsinom" tanıları verildiği için hem DCIS grubuna hem de IDC grubuna dahil edilmiştir.

Yaygın DCIS komponenti içeren IDC'si olan 11 olgu hem DCIS hem IDC grubunda değerlendirilmiştir. Çalışma grubunda 15 saf DCIS, 11 yaygın DCIS komponenti içeren IDC olmak üzere 26 DCIS materyali, 10 ILC, 44 IDC olmak üzere 54 invaziv karsinom materyali bulunmaktadır. İnvaziv duktal karsinom materyallerinin 33'ü saf IDC, 11'i yaygın DCIS komponenti içeren IDC'dir.

Patoloji AD arşivinden temin edilen olgulara ait hematoksilin-eozin boyalı preparatlar tekrar gözden geçirilerek neoplastik lezyonlara ait preparatlar tekrar grade'lendi. Duktal karsinoma in situ'ların grade'lenmesi için Kasım 1997'de Philadelphia'da toplanan DCIS Sınıflaması Konsensus Konferansı'nda önerilen nükleer gradeleme sistemi kullanıldı (128). Bu sisteme göre normal eritrosit ve duktus epitel hücrelerinin 1,5-2 katı büyüklükte, monomorfik görünümlü, nadir mitoz ve nükleol içeren, ince kromatinli, diffüz, polariteleri korunmuş hücrelerden oluşan lezyonlar grade 1 olarak kabul edildi. Büyüklüğü eritrositlerin 2,5 katını geçen, belirgin pleomorfizm gösteren, veziküler nükleuslu, düzensiz kromatinli, çok sayıda nükleol içeren hücrelerden oluşan lezyonlar grade 3 olarak değerlendirilirken, bu özelliklerin hiçbirini içermeyen lezyonlar grade 2 olarak kabul edildi. Duktal karsinoma in situda nükleer grade yanı sıra komedo nekroz olup olmadığı ve morfolojik subtip değerlendirilmiştir. Bazal membran içerisinde solid intraepitelyal büyüme paterni gösteren DCIS'lerde nükleer grade'e bakılmaksızın santral zonal nekroz alanları varsa bu alanlar komedo nekroz olarak kabul edildi. Duktal

karsinoma in situ morfolojik olarak komedo, solid, kribriform, mikropapiller ve mikst olarak gruplandırıldı.

İnvaziv karsinomlarda histolojik grade'leme için, Bloom-Richardson Sistemi Nottingham Modifikasyonu kullanıldı (129). Bu sisteme göre histolojik grade, tübül formasyonu, mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizm dikkate alınarak yapılan skorlama neticesinde elde edilmektedir (**Tablo 2**).

Tablo 2: Bloom-Richardson Sistemi Nottingham Modifikasyonu (129).

Tübül formasyonu	
1 puan	Tümörün %75'inde fazlasında tübül formasyonu
2 puan	Tümörde %10-75 arasında tübül formasyonu
3 puan	Tümörün %10'dan azında tübül formasyonu
Nükleer pleomorfizm	
1 puan	Minimal
2 puan	Orta
3 puan	Belirgin
Mitoz sayısı (Mikroskop: Nikon Optiphot-2)	
1 puan	0-5 mitoz / 10 BBA
2 puan	6-10 mitoz / 10 BBA
3 puan	>11 mitoz / 10 BBA
Grade	
I	Skor: 3,4,5
II	Skor: 6,7
III	Skor: 8,9

Östrojen reseptör beta 1, ER β cx, ER α immünohistokimyasal boyamaları için normal meme dokusu ve neoplastik lezyonlardan birer formol fiske parafin blok seçildi. Daha sonra iki gözlemci tarafından bu belirteçlerin immünreaktiviteyi değerlendirildi. Ayrıca invaziv karsinomlu olgularda rutin patolojik inceleme esnasında yapılan PR ve Her-2/neu boyalı preparatlar arşivden temin edilerek tekrar değerlendirildi.

Olguların menopozal durumları hasta dosyaları incelenerek tespit edildi. Dosyalarında menopozal durumları ile ilgili bilgi olmayan olgulardan 50 yaş ve

üzerinde olanlar postmenopozal, 50 yaş altında olanlar premenopozal olarak kabul edildi. Diğer klinik ve patolojik özellikler hasta dosyalarından ve patoloji formlarından elde edildi. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme

Çalışmamızda; immünohistokimyasal boyamalar için ER β 1 (1:100, mouse monoclonal, Abcam, Cambridge USA, klon:14C8 ab288), ER β cx (1:100, mouse monoclonal, AbD Serotec, Kidlington Oxford, klon:57/3 MCA2279S) ve ER α (1:100, rabbit polyclonal, Labvision, Fremont CA, klon:RB-10446-P1) antikorları kullanıldı.

Östrojen reseptör beta 1 için kullanılan 14C8 klonu 530 aminoasitten oluşan ER β proteininin 0-153 aminoasitlik kısmını, ER β cx için kullanılan 57/3 klonu ise 481-495 aminoasitlik kısmını kodlamaktadır (82). Ancak literatürde birçok çalışmada ER β 1'in ER β cx izoformu da dahil olmak üzere total ER β proteinini temsil ettiği bildirilmiştir (92,93,106,130). Çalışma öncesinde pozitif kontrol olarak ER α , ER β 1 ve ER β cx için invaziv lobüler karsinomlu meme dokusu kullanıldı. Seçilen parafin bloklardan lizinli lam üzerine alınan 4-5 mikron kalınlığında kesitler aşağıdaki aşamalardan geçirilerek immünohistokimyasal boyama işlemi uygulandı.

- Parafin kesitler 60 derecedeki etüvde 1 saat bekletildi.
- Ksilende iki kez 15'er dakika bekletildi.
- Absolü alkolden iki kez 10'ar dakika geçirilerek dehidrate edildi.
- Preparatlar distile suyla yıkandı.
- Antijen retrieval aşaması uygulandı (PT modulle cihazında pH=6'da 98°C'de 20 dakika ısıtıldı).
- Distile suda yıkandı.
- %3'lük H₂O₂ ile 10 dakika muamele edildi.
- Distile su ile 5 dakika yıkandı.
- Fosfatla tamponlanmış salin (PBS) solüsyonunda iki kez 5'er dakika yıkandı.
- Ultra V blok solüsyonu 5 dakika uygulandı.

- Ultra V blok solüsyonu akıtılarak primer antikorlar damlatıldı.
- ER α (1:100, Rabbit Policlonal, Labvision, Fremont CA, klon:RB-10446-P1) için 60 dakika oda sıcaklığında inkübasyon yapıldı
- ER β 1 (1:100, Mouse monoclonal, Abcam, Cambridge USA, klon:14C8 ab288) için gece boyunca buzdolabında 4°C'de nemli ortamda inkübasyon yapıldı.
- ER β cx (1:100, Mouse monoclonal, AbD Serotec, Kidlington Oxford, klon:57/3 MCA2279S) için 60 dakika oda sıcaklığında inkübasyon yapıldı.
- PBS solüsyonunda 2 kez 5'er dakika yıkandı.
- Biotinylated goat anti-polyvalent solüsyonu 20 dakika bekletildi.
- PBS solüsyonunda 2 kez 5'er dakika yıkandı.
- Streptavidin peroksidaz solüsyonunda 20 dakika bekletildi.
- PBS solüsyonunda 2 kez 5'er dakika yıkandı.
- Diaminobenzidin (DAB) kromojeni 5 dakika.
- Kesitler distile suyla yıkandı.
- Mayer'in hematoksileni ile 30 sn süreyle zıt boya yapıldı.
- Çeşme suyunda yıkandı.
- Artan konsantrasyondaki alkollerden (70°, 80°, 96°) geçirilerek rehidratasyon yapıldı.
- Ksilenle yıkandı.
- Mounting medium kullanılarak kapatıldı.
- Negatif kontrol için pozitif kontrol kesitlere primer antikor yerine dilüent solusyon damlatılarak immünhistokimyasal boyama işlemi yapıldı.

Çalışmamızda ER α , ER β 1, ER β cx ve PR için immünboyanmalar pozitifliğin yüzde oranı şeklinde değerlendirildi. Östrojen reseptör alfa için neoplastik hücrelerde %10 ve üzeri hücrede nükleer boyanma pozitif immünreaktivite olarak kabul edildi.

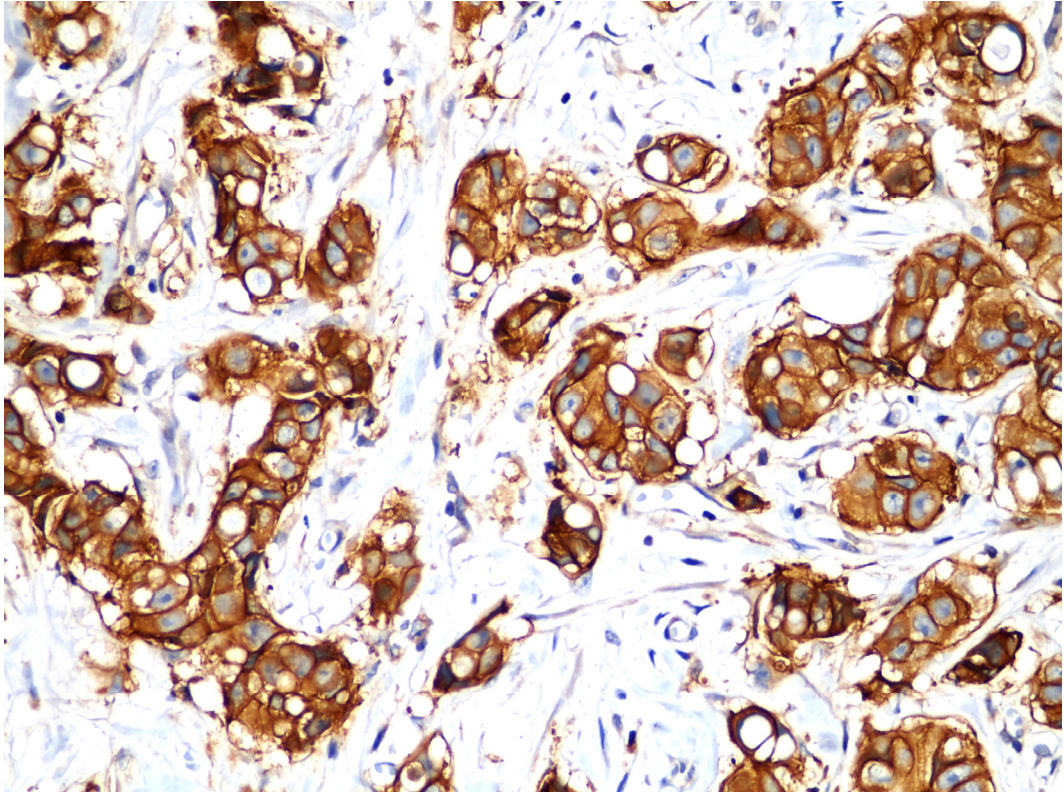
Östrojen reseptör beta 1 ve ER β cx pozitifliğini değerlendirmek için çalışmamızda Mann ve arkadaşlarının (83), Nakopoulou ve arkadaşlarının (131), Honma ve arkadaşlarının (132) çalışmalarında olduğu gibi %10 ve üzeri hücrede nükleer boyanma pozitif kabul edilmiştir.

İnvaziv karsinomlu olgularda PR değerlendirmesinde neoplastik hücrelerde %10 ve üzeri hücrede nükleer boyanma pozitif immünreaktivite olarak kabul edildi.

İnvaziv karsinom grubunda Her-2/neu durumu CerbB2 Hercep Test™ 4 aşamalı skora sistemine göre değerlendirilmiştir (**Tablo 3**) (2). Olgular, invaziv karsinom alanlarındaki tümör hücrelerinde %10' luk membranöz boyanma varlığı, boyanmanın komplet olup olmadığı ve boyanma şiddeti baz alınarak 0, 1+, 2+, 3+ olarak skorlanmıştır. Çalışmamızda skorları 0, 1+ ve 2+ olan olgularda Her-2/neu overekspresyonu negatif , skor 3+ olan olgular pozitif olarak değerlendirilmiştir (**Şekil 5**).

Tablo 3: Hercep test skora sistemi (2).

Skor	Boyanma Paterni
0	Membran boyanması yok / %10'dan az membran boyanması
1+	%10'dan fazla hafif / parsiyel membran boyanması
2+	%10'dan fazla komplet / hafif-orta siddette membran boyanması
3+	%10'dan fazla komplet / kuvvetli membran boyanması



Şekil 5: İnvaziv duktal karsinomda CerbB2 Hercep Test pozitifliği (skor 3+).

Olgularda ER α , ER β 1, ER β cx'in normal meme, DCIS ve invaziv karsinomlu dokulardaki ekspresyon paterninin, PR ve Her-2/neu ekspresyonu, menopozal durum, grade, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, evre, lenfovasküler invazyon gibi klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi araştırıldı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Windows için geliştirilmiş SPSS (statistical package for the social sciences) 11.5 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde boyamalar yönünden gruplar arası karşılaştırmalar ve boyama pozitiflikleri üzerindeki bireysel ve hastalığa ait özelliklerin etkileri Ki-Kare ve Fisher's-Exact testleri ile araştırılmıştır. Kontrol, in situ karsinom ve invaziv karsinom gruplarında boyanma şiddetlerinin farkı Kruskal Wallis varyant analizi ve Mann-Whitney U testi ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı değerler olarak frekans ve yüzdeler kullanılmıştır. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 68 meme karsinomlu ve 10 normal meme olgusunun tümü kadındı. Kontrol grubundaki 10 olgunun ortalama yaşı 33,6'ydı (20-52). Olguların 8'i (%80) operasyon sırasında premenopozal, 2'si (%20) postmenopozaldı.

İnvaziv ve DCIS tüm malign olguların yaş ortalaması 58,7'ydi (35-81). Yirmi altı DCIS'nin ortalama yaşı 46,9'du (35-81). On sekizi (%69,2) tanı anında premenopozal, 8'i (%30,8) postmenopozaldı. Sırasıyla 3 (%11,5), 8 (%30,8) ve 15 (%57,7) materyalde nükleer grade 1, 2 ve 3 olarak tespit edilmiştir. Duktal karsinom in situların 11'inde (%42,3) komedo nekroz izlenirken 15'inde (%57,7) yoktu. Duktal karsinoma in situların 12'si (%46,2) mikst, 6'sı (%23,1) mikropapiller, 4'ü (%15,4) kribriiform, 3'ü (%11,5) komedo, 1'i (%3,8) solid tiptedir. Duktal karsinoma in situların genel özellikleri **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Yirmi altı DCIS'nin genel özellikleri.

Yaş ortalaması	46,9 (35-81)
Menopozal durum	
Premenopoz	18 (%69,2)
Postmenopoz	8 (%30,8)
Nükleer grade	
1	3 (%11,5)
2	8 (%30,8)
3	15 (%57,7)
Komedo nekroz	
Var	11 (%42,3)
Yok	15 (%57,7)
Histolojik subtip	
Komedo	3 (%11,5)
Solid	1 (%3,8)
Kribriiform	4 (%15,4)
Mikropapiller	6 (%23,1)
Mikst	12 (%46,2)

Elli dört invaziv karsinomda ortalama yaş 52'ydi (37-78). Tanı anında 28'i (%51,9) premenopozal, 26'sı (%48,1) postmenopozaldı. Elli dört olguda invaziv tümör odağı çapı 0,8-15,9 cm arasında değişmekteydi (ortalama 4,57 cm). Olguların 6'sı (%11,1) pT1, 34'ü (%63) pT2, 14'ü (%25,9) pT3'tü. İnvaziv karsinomlu 54 olgunun 14'ünde (%25,9) aksiller lenf nodu metastazı negatif (pN0). Ondokuz (%35,2) olguda 1-3 arası (pN1), 9 (%16,7) olguda 4-9 arası (pN2), 12 (%22,2) olguda 10 ve üzeri (pN3) aksiller lenf nodunda metastaz vardı. Tanı anında 3 (%5,5) olgu evre 1, 26 (%48,2) olgu evre 2, 24 (%44,5) olgu evre 3 ve 1 (%1,8) olgu evre 4 olarak tespit edildi. Olgulardan sadece 1'i evre 4 olduğu için istatistiksel hesaplamalarda bu olgu evre 3'e dahil edilmiştir. Olguların 28'inde (%51,9) lenfovasküler invazyon tespit edilirken 26 (%48,1) olguda yoktu. Histolojik grade sırasıyla 14 (%25,9) olguda 1, 21 (%38,9) olguda 2 ve 19 (%35,2) olguda 3'tü.

İnvaziv karsinomlu materyallerin 10'u (%18,5) ILC, 44'ü (%81,5) IDC'dir. Yaş ortalaması ILC'de 61,6 (42-78), IDC'de 49,9'dur (37-71). Tanı anında ILC'li 10 olgunun 3'ü (%30) premenopozal, 7'si (%70) postmenopozaldı. İnvaziv duktal karsinomluların 25'i (%56,8) premenopozal, 19'u (%43,2) postmenopozaldı. Tümör boyutu ortalaması ILC'de 4,19 cm, IDC'de 4,66 cm'dir. On ILC'nin 1'i (%10) pT1, 6'sı (%60) pT2, 3'ü (%30) pT3'tü. Kırk dört IDC'nin 5'i (%11,4) pT1, 28'i (%63,6) pT2, 11'i (%25) pT3'tü. Elli dört invaziv karsinom ile 10 ILC ve 44 IDC'nin genel özellikleri ayrı ayrı olarak **Tablo 5**'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Elli dört invaziv karsinom, 10 ILC ve 44 IDC'nin klinikopatolojik özellikleri.

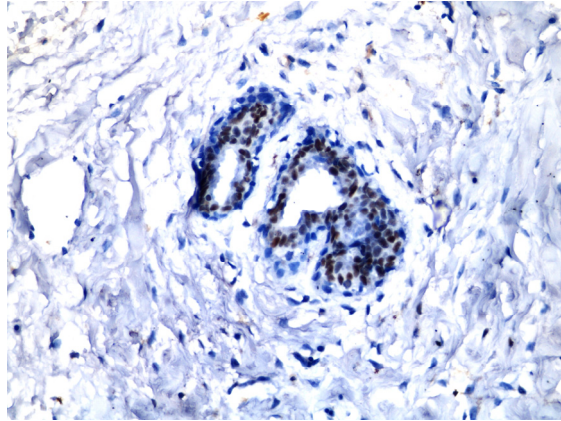
	İnvaziv Karsinomlar	ILC (N=10)	IDC (N=44)
Yaş ortalaması (Yaş aralığı)	52 (37-78)	61,6 (42-78)	49,9 (37-71)
Menopozal durum			
Premenopoz	28 (%51,9)	3 (%30)	25 (%56,8)
Postmenopoz	26 (%48,1)	7 (%70)	19 (43,2)
Tümör boyutu			
≤2 cm	6 (%11,1)	1 (%10)	5 (%11,4)
2-5 cm	34 (%63)	6 (%60)	28 (%63,6)
>5 cm	14 (%25,9)	3 (%30)	11 (%25)

Tablo 5'in devamı: Elli dört invaziv karsinom, 10 İLC ve 44 IDC'nin klinikopatolojik özellikleri.

	İnvaziv Karsinomlar	ILC (N=10)	IDC (N=44)
Lenf nodu durumu			
0	14 (%25,9)	2 (%20)	12 (%27,3)
1-3	19 (%35,2)	5 (%50)	14 (%31,8)
4-9	9 (%16,7)	3 (%30)	6 (%13,6)
>9	12 (%22,2)	0 (%0)	12 (27,3)
Evre			
1	3 (%5,5)	1 (%10)	2 (%4,5)
2	26 (%48,2)	3 (%30)	23 (%52,3)
3	24 (%44,5)	6 (%60)	18 (%40,9)
4	1 (%1,8)	0 (%0)	1 (%2,3)
Lenfovasküler invazyon			
Var	28 (%51,9)	3 (%30)	25 (%56,8)
Yok	26 (%48,1)	7 (%70)	19 (43,2)
Histolojik grade			
1	14 (%25,9)	5 (%50)	9 (%20,5)
2	21 (%38,9)	3 (%30)	18 (%40,9)
3	19 (%35,2)	2 (%20)	17 (%38,6)

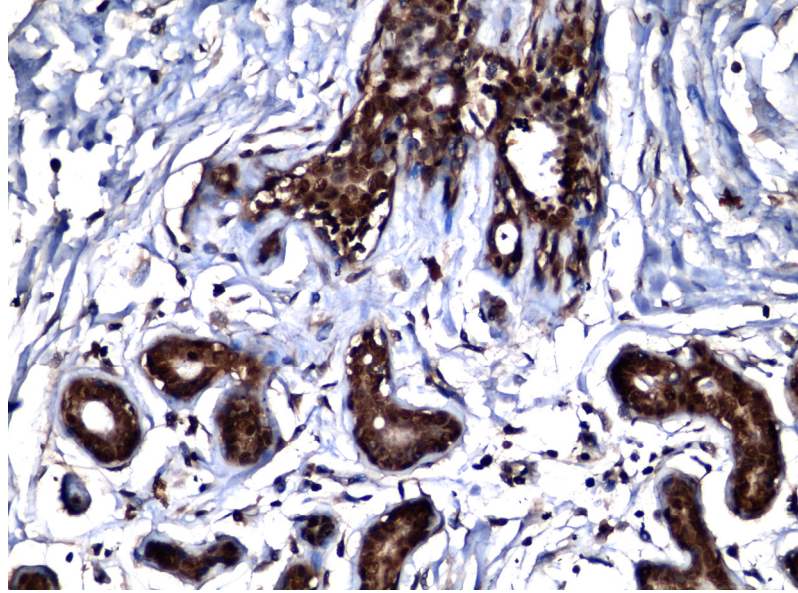
4.1. Östrojen Reseptörleri, PR ve CerbB2 ile İmmünreaktivite

Östrojen reseptör alfa meme dokusunda sadece luminal epitel hücrelerinde nükleer immünreaktivite göstermiştir. Kontrol grubunda ER α 5 (%50) olguda pozitif immünreaktivite verirken 5 (%50) olguda negatif (Şekil 6).

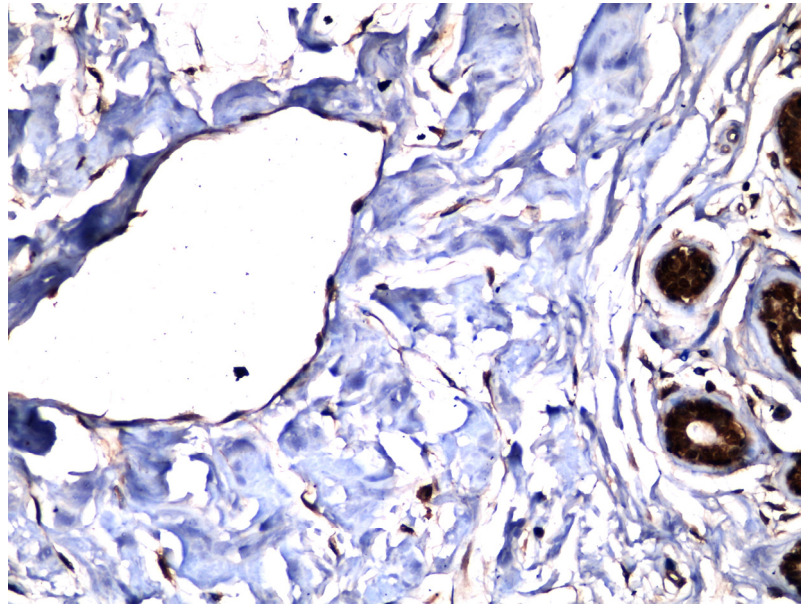


Şekil 6: Normal meme dokusunda nükleer ER α pozitifliği.

Luminal epitel hücrelerinin nükleusunda ve değişken oranlarda sitoplazmasında pozitif immünreaktivite gösteren ER β 1 kontrol grubunda 7 (%70) olguda pozitif, 3 (%30) olguda negatif (Şekil 7). Ayrıca stromadaki bazı lenfositlerde ve damar endotellerinde de ER β 1 ile pozitif immünreaktivite saptanmıştır (Şekil 8). Myoepitelyal hücrelerde pozitif reaktivite saptanmamıştır.

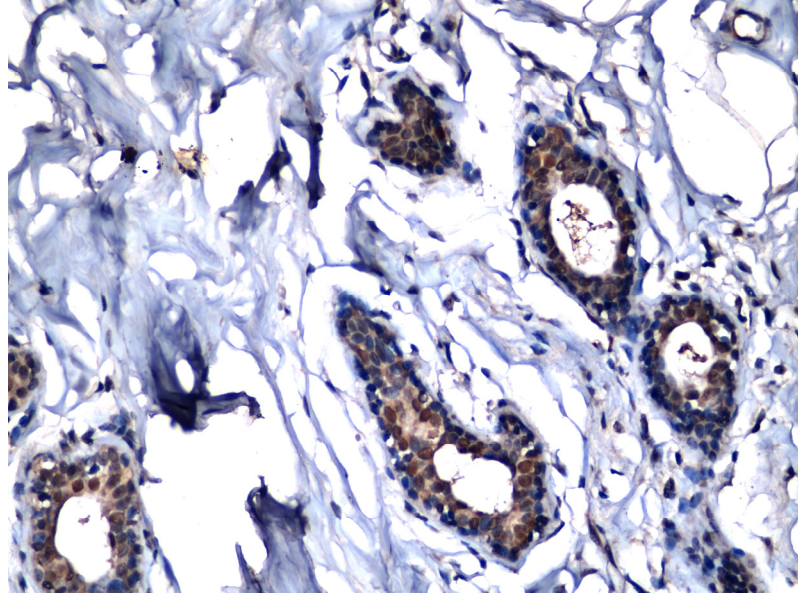


Şekil 7: Normal meme dokusunda ER β 1 ile luminal epitel hücrelerinde ve lenfositlerde nükleer ve sitoplazmik pozitif immünreaktivite.



Şekil 8: Normal meme dokusunda damar endoteli, lenfositler ve luminal epitel hücrelerinde nükleer ve sitoplazmik ER β 1 pozitifliği.

Luminal epitel hücrelerinde nükleer ve sitoplazmik immünreaktivite gösteren ER β cx, kontrol grubunda 5 (%50) olguda pozitif, 5 (%50) olguda negatif olarak tespit edildi (**Şekil 9**). Östrojen reseptör beta 1'de olduğu gibi ER β cx'le de stromal lenfositlerde pozitiflik izlendi.



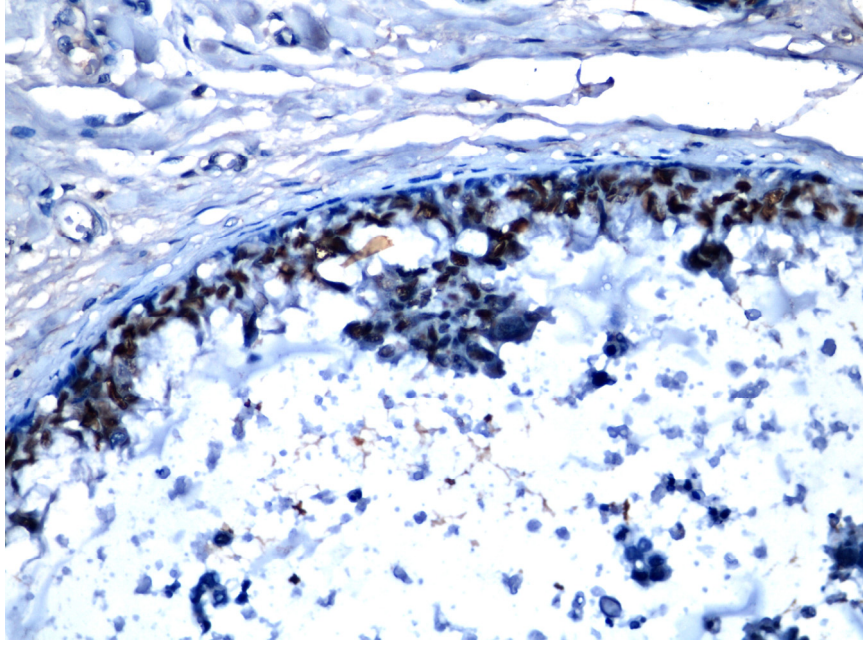
Şekil 9: Normal meme dokusunda ER β cx ile luminal epitel hücrelerinde ve lenfositlerde nükleer ve sitoplazmik pozitif immünreaktivite.

Kontrol grubu vakalarında ER α , ER β 1 ve ER β cx ekspresyonu **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Kontrol grubunda ER α , ER β 1 ve ER β cx ekspresyonu.

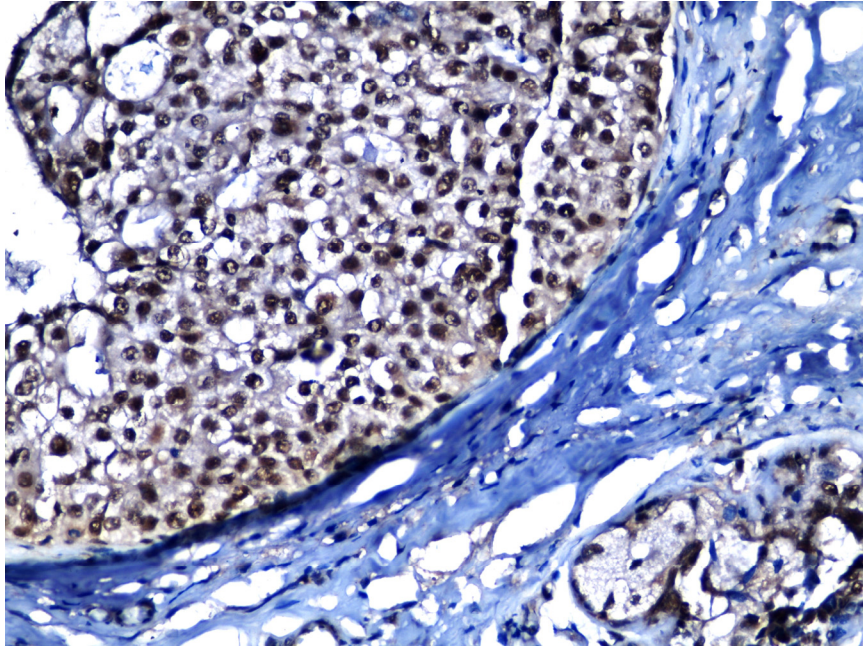
Yaş	Menopozal durum	ER α (%)	ER β 1(%)	ER β cx(%)
24	Premenopoz	%5	%70	%5
20	Premenopoz	%5	%100	%35
43	Premenopoz	%5	%85	%1
25	Premenopoz	%10	%0	%5
52	Postmenopoz	%10	%65	%50
26	Premenopoz	%20	%95	%70
29	Premenopoz	%5	%60	%45
32	Premenopoz	%5	%3	%5
33	Premenopoz	%15	%5	%50
52	Postmenopoz	%20	%75	%5

Duktal karsinoma in situ grubunda ER α ile 26 materyalin 14'ünde (%53,8) pozitif immünreaktivite saptanırken 12'sinde (%46,2) negatif boyanma görüldü (Şekil 10).



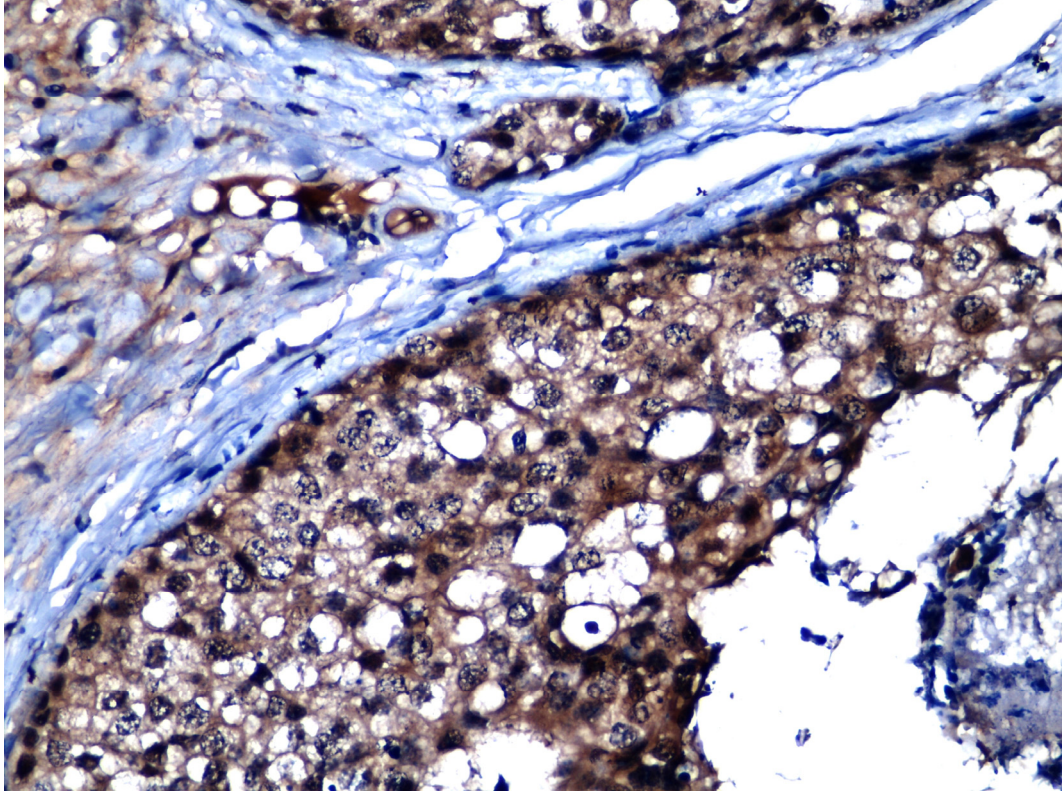
Şekil 10: Duktal karsinoma in situda ER α nükleer pozitifliği.

Duktal karsinoma in situ grubunun tamamında (%100) ER β 1 ile pozitif boyanma saptandı (Şekil 11).



Şekil 11: Duktal karsinoma in situda neoplastik epitelyal hücrelerde nükleer ve sitoplazmik ER β 1 pozitifliği.

Duktal karsinoma in situ grubunun 17'si (%65,4) ER β cx ile pozitif, 9'u (%34,6) negatifti (Şekil 12).



Şekil 12: Duktal karsinoma in situda neoplastik epitelyal hücrelerde nükleer ve sitoplazmik ER β cx pozitifliği.

Duktal karsinoma in situ grubunda ER α , ER β 1 ve ER β cx ekspresyonu Tablo 7'de gösterilmiştir.

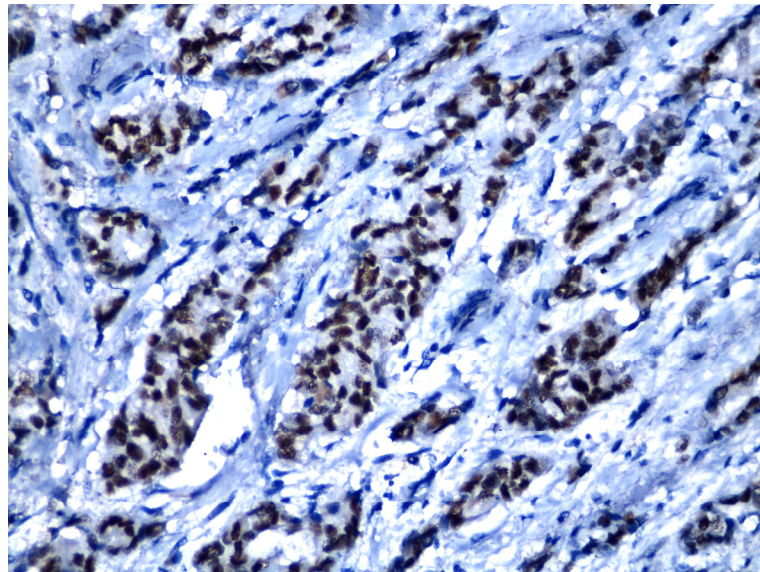
Tablo 7: Duktal karsinoma in situ grubunda ER α , ER β 1 ve ER β cx ekspresyonu.

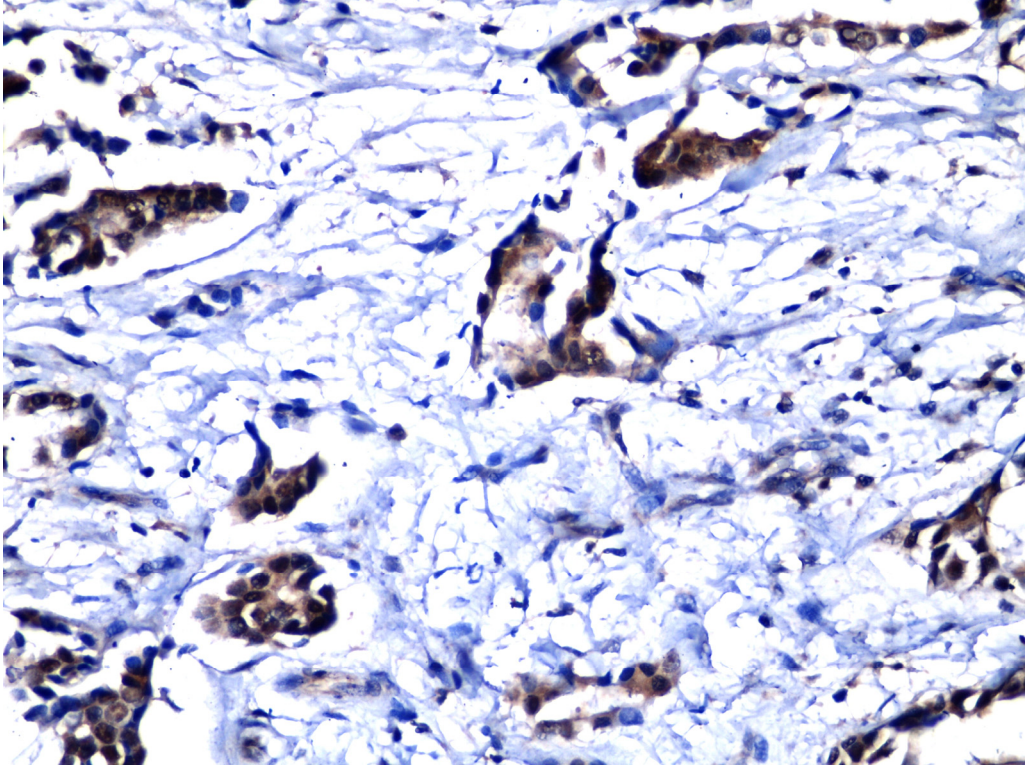
Yaş	Menopozal durum	Nükleer grade	ER α (%)	ER β 1(%)	ER β cx(%)
53	Postmenopoz	3	%1	%100	%95
39	Premenopoz	2	%90	%95	%65
46	Premenopoz	3	%70	%90	%15
44	Premenopoz	2	%95	%95	%70
44	Premenopoz	3	%5	%100	%60
81	Postmenopoz	2	%80	%95	%5
49	Premenopoz	2	%0	%40	%10
50	Postmenopoz	1	%60	%75	%0
38	Premenopoz	3	%70	%95	%60
53	Postmenopoz	3	%20	%95	%30
35	Premenopoz	3	%65	%100	%65
47	Premenopoz	3	%0	%50	%5

Tablo 7'nin devamı: Duktal karsinoma in situ grubunda ER α , ER β 1 ve ER β cx ekspresyonu.

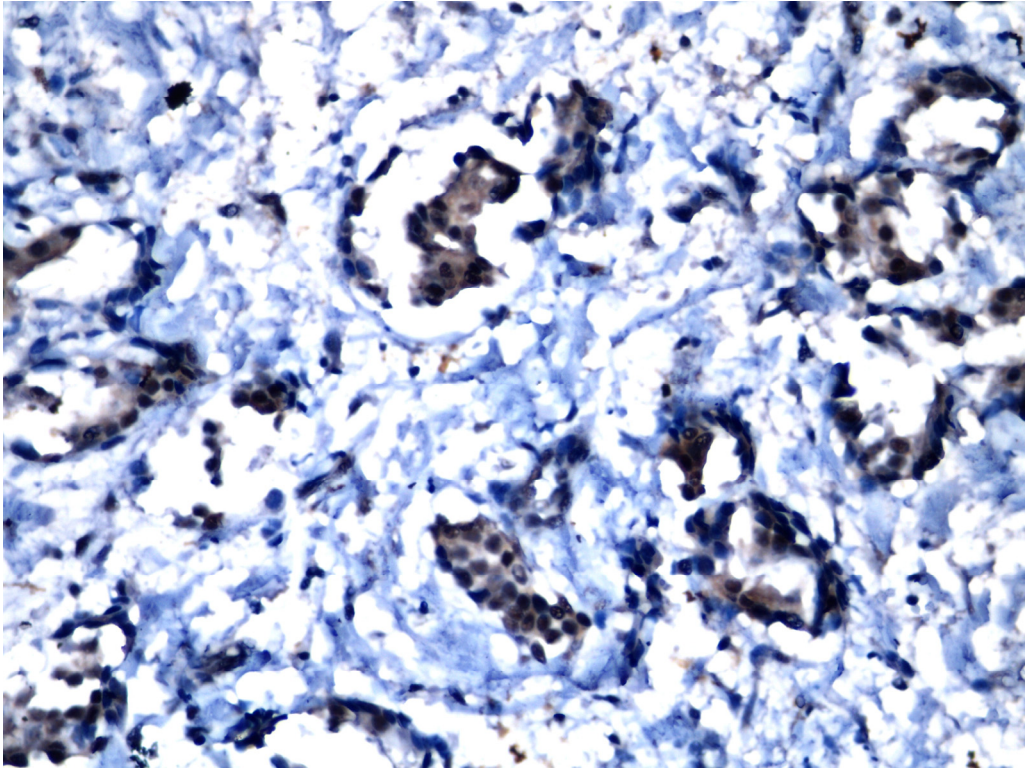
Yaş	Menopozal durum	Nükleer grade	ER α (%)	ER β 1(%)	ER β cx(%)
41	Premenopoz	2	%90	%90	%80
50	Postmenopoz	3	%0	%50	%1
42	Premenopoz	1	%65	%100	%5
41	Premenopoz	2	%80	%30	%80
45	Premenopoz	2	%5	%85	%30
42	Premenopoz	3	%0	%70	%40
52	Postmenopoz	3	%70	%95	%0
48	Premenopoz	3	%0	%85	%5
37	Premenopoz	1	%50	%95	%80
47	Premenopoz	3	%0	%85	%5
50	Postmenopoz	2	%0	%80	%0
42	Premenopoz	3	%0	%60	%10
55	Postmenopoz	3	%1	%95	%20
49	Premenopoz	3	%40	%95	%75

İnvaziv karsinom grubunda ER α ile 34 (%63) materyalde pozitif immünreaktivite izlenirken, 20'sinde (%37) negatif immünreaktivite saptandı (**Şekil 13**). Materyallerin 44'ünde (%81,5) ER β 1'le pozitif immünreaktivite saptanırken, 10'unda (%18,5) negatifti (**Şekil 14**). Östrojen reseptör beta-cx ile invaziv karsinomların sırasıyla 34'ünde (%63) pozitif, 20'sinde (%37) negatif immünreaktivite görüldü (**Şekil 15**). Progesteron reseptörü ile invaziv karsinomların 38'inde (%70,4) pozitif, 16'sında (%29,6) negatif immünreaktivite tespit edildi (**Şekil 16**). İnvaziv karsinomların 17'sinde (%31,5) CerbB2 pozitif, 37'sinde (%68,5) negatifti.

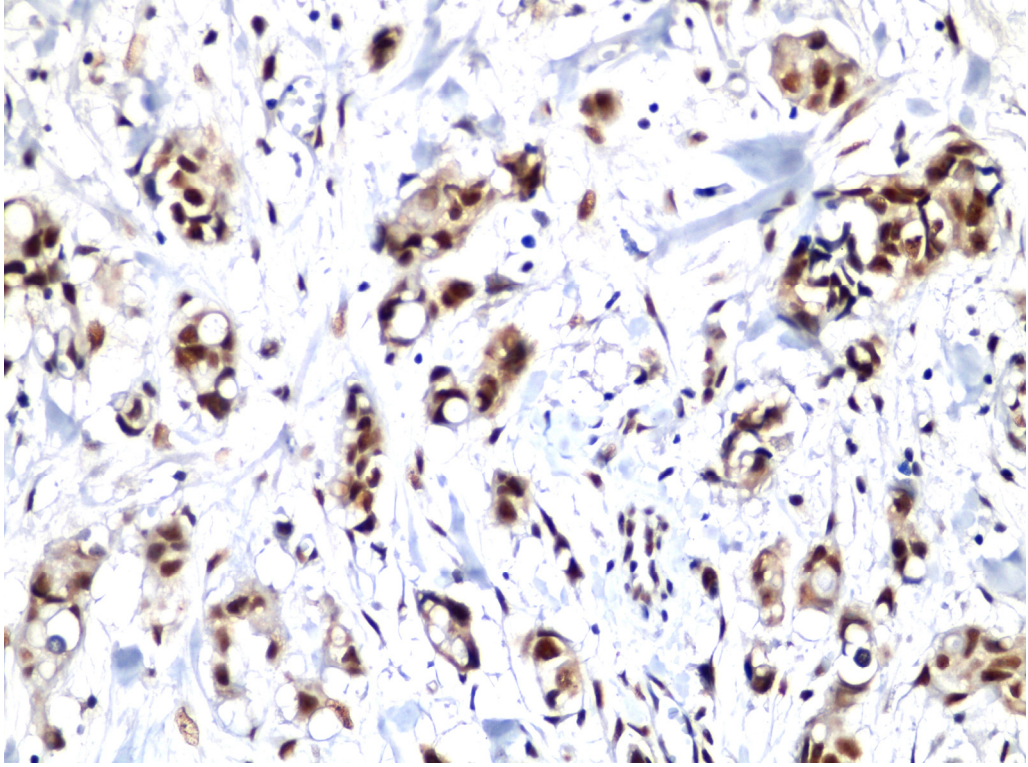
**Şekil 13:** İnvaziv duktal karsinomda neoplastik hücrelerde nükleer ER α pozitifliği.



Şekil 14: İnvaziv duktal karsinomda neoplastik hücrelerde nükleer ve sitoplazmik ER β 1 pozitifliği.



Şekil 15: İnvaziv duktal karsinomda neoplastik hücrelerde nükleer ve sitoplazmik ER β cx pozitifliği.



Şekil 16: İnvaziv duktal karsinomda neoplastik hücrelerde nükleer PR pozitifliği.

İnvaziv karsinom grubunda ER α , ER β 1, ER β cx, PR ve CerbB2 ekspresyonları **Tablo 8'**de gösterilmiştir.

Tablo 8: İnvaziv karsinom grubunda ER α , ER β 1, ER β cx, PR ve CerbB2 ekspresyonu.

Menopozal durum	Histolojik tip	Grade	ER α	ER β 1	ER β cx	PR	CerbB2
Postmenopoz	IDC	1	%95	%60	%0	%5	2+
Premenopoz	IDC	2	%40	%95	%0	%2	0
Postmenopoz	IDC	3	%70	%65	%40	%30	1+
Postmenopoz	IDC	2	%95	%90	%5	%25	0
Postmenopoz	IDC	3	%0	%0	%75	%25	3+
Postmenopoz	IDC	2	%80	%70	%70	%50	0
Premenopoz	IDC	1	%100	%75	%85	%60	0
Postmenopoz	IDC	1	%90	%85	%95	%30	0
Postmenopoz	IDC	3	%0	%5	%0	%0	0
Premenopoz	IDC	2	%80	%100	%0	%50	1+
Postmenopoz	IDC	1	%90	%90	%3	%60	1+
Premenopoz	IDC	2	%40	%70	%1	%5	0
Postmenopoz	IDC	3	%0	%95	%1	%70	3+
Postmenopoz	IDC	3	%0	%60	%0	%80	3+
Postmenopoz	IDC	2	%80	%80	%80	%4	1+
Postmenopoz	IDC	2	%0	%90	%0	%0	3+
Postmenopoz	IDC	1	%90	%90	%5	%0	0
Premenopoz	IDC	1	%85	%0	%85	%90	2+

Tablo 8'in devamı: İnvaziv karsinom grubunda ER α , ER β 1, ER β cx, PR ve CerbB2 ekspresyonu.

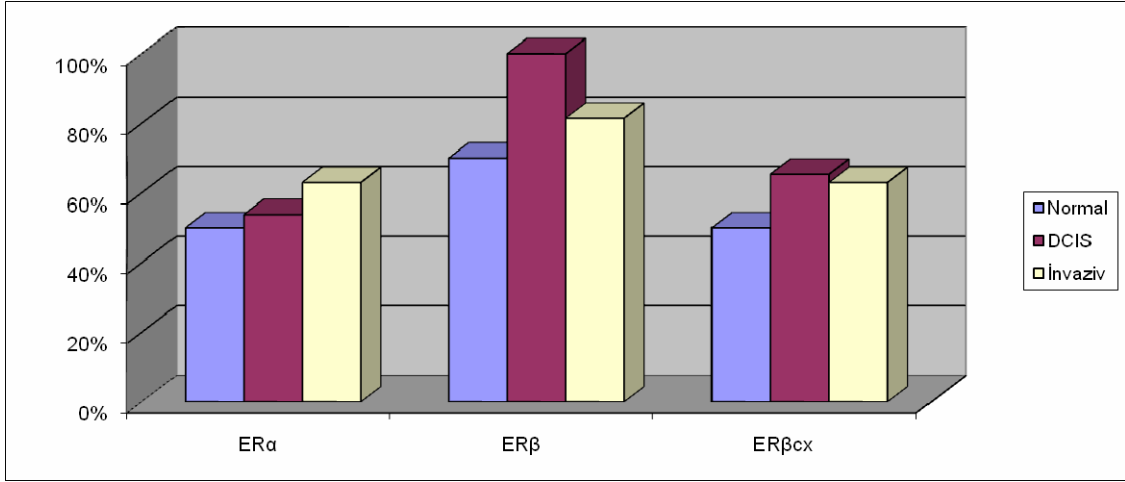
Menopozal durum	Histolojik tip	Grade	ER α	ER β 1	ER β cx	PR	CerbB2
Premenopoz	IDC	2	%30	%100	%5	%20	3+
Premenopoz	IDC	3	%80	%95	%65	%80	2+
Premenopoz	IDC	3	%0	%5	%45	%20	1+
Premenopoz	IDC	3	%5	%90	%60	%0	3+
Premenopoz	IDC	3	%1	%0	%90	%0	3+
Premenopoz	IDC	2	%20	%80	%75	%15	3+
Premenopoz	IDC	1	%10	%95	%90	%0	1+
Premenopoz	IDC	3	%0	%0	%0	%0	0
Postmenopoz	IDC	2	%90	%95	%30	%35	1+
Postmenopoz	IDC	3	%0	%50	%20	%0	3+
Premenopoz	IDC	3	%70	%95	%95	%30	3+
Premenopoz	IDC	2	%0	%0	%0	%15	0
Premenopoz	IDC	2	%0	%95	%85	%60	2+
Premenopoz	IDC	2	%70	%75	%20	%40	3+
Postmenopoz	IDC	1	%95	%95	%30	%85	1+
Premenopoz	IDC	3	%85	%80	%95	%90	3+
Postmenopoz	IDC	3	%1	%95	%45	%40	3+
Premenopoz	IDC	3	%0	%85	%5	%80	2+
Postmenopoz	IDC	2	%80	%95	%0	%90	0
Premenopoz	IDC	3	%1	%10	%60	%50	3+
Premenopoz	IDC	2	%25	%95	%80	%10	3+
Premenopoz	IDC	2	%1	%90	%40	%0	2+
Premenopoz	IDC	1	%85	%75	%95	%100	1+
Premenopoz	IDC	3	%0	%95	%3	%80	1+
Postmenopoz	IDC	2	%1	%90	%5	%70	3+
Premenopoz	IDC	2	%0	%80	%60	%0	1+
Postmenopoz	ILC	1	%95	%95	%60	%95	2+
Premenopoz	ILC	1	%75	%80	%70	%80	0
Premenopoz	ILC	2	%70	%95	%70	%95	0
Premenopoz	ILC	3	%0	%0	%0	%0	0
Postmenopoz	ILC	2	%85	%95	%95	%2	2+
Postmenopoz	ILC	1	%25	%75	%5	%25	0
Postmenopoz	ILC	1	%60	%90	%80	%40	3+
Postmenopoz	ILC	2	%95	%0	%75	%100	0
Postmenopoz	ILC	1	%95	%50	%95	%85	2+
Postmenopoz	ILC	3	%100	%3	%95	%100	0

Normal meme dokusu, DCIS ve invaziv karsinomda ER α ve ER β cx eksprese eden materyallerin oranları arasında anlamlı bir fark yoktur. Ancak ER α eksprese eden materyallerin oranı normal memeden invaziv karsinoma geçişte artış göstermektedir. Östrojen reseptör beta 1 eksprese eden materyallerin oranı ise DCIS'de normal meme ve invaziv karsinoma göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,029). Her üç ER'nin normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ekspresyonlarının dağılımı **Tablo 9**'da ve **Şekil 17**'de gösterilmiştir.

Tablo 9: Normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ER α , ER β 1 ve ER β cx ekspresyonlarının dağılımı.

Tanı	ER α		ER β 1		ER β cx	
	ER α +	ER α -	ER β 1+	ER β 1-	ER β cx +	ER β cx -
Normal (n=10)	5(%50)	5(%50)	7(%70)	3(%30)	5(%50)	5(%50)
DCIS (n=26)	14(%53,8)	12(%46,2)	26(%100)	0(%0)	17(%65,4)	9(%34,6)
İnvaziv (n=54)	34(%63)	20(%37)	44(%81,5)	10(%18,5)	34(%63)	20(%37)
p	0,616		0,029*		0,684	

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).



Şekil 17: Normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ER α , ER β 1 ve ER β cx ekspresyon eden materyallerin dağılım grafiği.

İmmünohistokimyasal boyamaların neticesinde ER α ekspresyon eden hücrelerin oranının DCIS ve invaziv karsinomda normal meme dokusuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği tespit edilmiştir (p=0,002). Östrojen reseptör alfa pozitif hücrelerin oranı kontrol grubunda %5-20 arasında, DCIS grubunda %1-95 arasında, invaziv karsinom grubunda %1-100 arasında değişmekteydi (Median değerler %5, %65 ve %75).

Normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ER β 1 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Östrojen reseptör beta-1 pozitif hücrelerin oranı kontrol grubunda %3-100 arasında, DCIS grubunda %30-100 arasında, invaziv karsinom grubunda %3-100 arasında değişmekteydi (Median değerler: %75, %95 ve %90).

İnvaziv karsinomda ER β cx ekspresyon eden hücrelerin oranında normal memeye göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür (p=0,042). Ancak DCIS-invaziv karsinom ve DCIS-normal meme arasında anlamlı bir fark yoktur. Östrojen reseptör

beta-cx pozitif hücrelerin oranı kontrol grubunda %1-70 arasında, DCIS grubunda %1-95 arasında, invaziv karsinom grubunda %1-95 arasında değişmekteydi (Median değerler %35, %62,5 ve %65).

Kontrol grubunda ER α ve ER β 1'in postmenopozal olgularda daha yüksek oranda eksprese edildiği görülmüş ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (p=0,444, p=1). Menopozal durum ile ER β cx ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=1) (**Tablo 10**).

Tablo 10: Normal meme dokusunda ER α , ER β 1 ve ER β cx immünohistokimyasal ekspresyonlarının menopozal durum ile ilişkisi.

Men.durum	ER α		ER β 1		ER β cx	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pre- (n=8)	3(%37,5)	5(%62,5)	5(%62,5)	3(%37,5)	4(%50)	4(%50)
Post- (n=2)	2(%100)	0(%0)	2(%100)	0(%0)	1(%50)	1(%50)
p	p=0,444		p=1		p=1	

Çalışmamızda tüm DCIS grubunda ER β 1 eksprese edildiğinden bu belirteçin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisine ait istatistiksel veri elde edilememiştir. Premenopozal grupta, ER β cx postmenopozal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek eksprese edilmektedir (p=0,046). Menopozal durum ile ER α arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Nükleer grade ve komedo nekroz varlığı ile ER α ve ER β cx ekspresyonları arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda ER α immünohistokimyasal ekspresyonunun ER β 1 ve ER β cx ile ilişkisi **Tablo 11**'de, klinikopatolojik özelliklerle ER α , ER β 1 ve ER β cx immünohistokimyasal ekspresyonlarının ilişkisi **Tablo 12**'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Duktal karsinoma in situ grubunda ER α immünohistokimyasal ekspresyonunun ER β 1 ve ER β cx ile ilişkisi.

ER α	ER β 1		ER β cx	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pozitif (n=14)	14(%100)	0(%0)	10(%71,4)	4(%28,6)
Negatif (n=12)	12(%100)	0(%0)	7(%58,3)	5(%41,7)
p	-		0,484	

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 12: Duktal karsinoma in situ grubunda ER α , ER β 1 ve ER β cx immünohistokimyasal ekspresyonlarının klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.

Men.durum	ER β 1		ER β cx		ER α	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pre- (n=18)	18(%100)	0(%0)	14(%77,8)	4(%22,2)	10(%55,6)	8(%44,4)
Post- (n=8)	8(%100)	0(%0)	3(%37,5)	5(%62,5)	4(%50)	4(%50)
p	-		0,046*		0,793	
Nük. Grade	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
1 (n=3)	3(%100)	0(%0)	1(%33,3)	2(%66,7)	3(%100)	0(%0)
2 (n=8)	8(%100)	0(%0)	6(%75)	2(%25)	5(%62,5)	3(%37,5)
3 (n=15)	15(%100)	0(%0)	10(%66,7)	5(%33,3)	6(%40)	9(%60)
p	-		0,598		0,098	
K. nekroz	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Var (n=11)	11(%100)	0(%0)	7(%63,6)	4(%36,4)	6(%54,5)	5(%45,5)
Yok (n=15)	15(%100)	0(%0)	10(%66,7)	5(%33,3)	8(%53,3)	7(%46,7)
p	-		0,873		0,951	

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$).

İnvaziv karsinom grubunda ER α , ER β 1, ER β cx ekspresyonları ile menopozal durum, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, LVİ ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Östrojen reseptör alfanın, ILC'de IDC'ye göre anlamlı olarak daha fazla eksprese edildiği tespit edilmiştir ($p=0,049$). Ancak ER β 1 ve ER β cx immünohistokimyasal ekspresyonları ile histolojik tip arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Histolojik grade arttıkça ER α ($p < 0,0001$) ve ER β 1 ($p=0,038$) eksprese eden materyal oranında istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu, ER β cx ekspresyonunun ise histolojik grade ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Elli dört invaziv karsinomda ER α , ER β 1 ve ER β cx immünohistokimyasal ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi **Tablo 13**'te gösterilmiştir.

Çalışmamızda CerbB2 ile menopozal durum, histolojik tip, tümör boyutu, aksiller lenf nodu durumu ve evre arasında ilişki bulunmamıştır. Histolojik grade arttıkça CerbB2 ekspresyonunun anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir ($p=0,020$). Ek olarak CerbB2 pozitifliğinin LVİ varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır ($p < 0,0001$). İmmünohistokimyasal PR ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasında ise anlamlı ilişki yoktur (**Tablo 14**).

Tablo 13: Elli dört invaziv karsinomda ER α , ER β 1 ve ER β cx immünohistokimyasal ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.

	ER α		ER β 1		ER β cx	
Men.durum	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pre- (n=28)	16(%57,1)	12(%42,9)	22(%78,6)	6(%21,4)	19(%67,9)	9(%32,1)
Post- (n=26)	18(%69,2)	8(%30,8)	22(%84,6)	4(%15,4)	15(%57,7)	11(%42,3)
p	0,358		0,414		0,440	
Tümör tipi	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
duktal(n=44)	25(%56,8)	19(%43,2)	37(%84,1)	7(%15,9)	26(%59,1)	18(%40,9)
lobüler(n=10)	9(%90)	1(%10)	7(%70)	3(%30)	8(%80)	2(%20)
p	0,049*		0,267		0,193	
Boyut	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
≤2 cm (n=6)	5(%83,3)	1(%16,7)	5(%83,3)	1(%16,7)	3(%50)	3(%50)
>2 cm (n=48)	29(%60,4)	19(%39,6)	39(%81,3)	9(%18,8)	31(%64,6)	17(%35,4)
p	0,268		0,694		0,391	
Aksilla	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Yok (n=14)	9(%64,3)	5(%35,7)	12(%85,7)	2(%14,3)	9(%64,3)	5(%35,7)
Var (n=40)	25(%62,5)	15(%37,5)	32(%80)	8(%20)	25(%62,5)	15(%37,5)
p	0,585		0,488		0,905	
LVİ	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Yok (n=26)	19(%73,1)	7(%26,9)	21(%80,8)	5(%19,2)	14(%53,8)	12(%46,2)
Var (n=28)	15(%53,6)	13(%46,4)	23(%82,9)	5(%17,1)	20(%71,4)	8(%28,6)
p	0,115		0,586		0,146	
Grade	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
1 (n=14)	14(%100)	0(%0)	13(%92,9)	1(%7,1)	10(%71,4)	4(%28,6)
2 (n=21)	15(%71,4)	6(%28,6)	19(%90,5)	2(%9,5)	12(%57,1)	9(%42,9)
3 (n=19)	5(%26,3)	14(%73,7)	12(%63,2)	7(%36,8)	12(%63,2)	7(%36,8)
p	<0,0001*		0,038*		0,692	
Evre	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
1 (n=3)	3(%100)	0(%0)	3(%100)	0(%0)	2(%66,7)	1(%33,3)
2 (n=26)	15(%57,7)	11(%42,3)	19(%73,1)	7(%26,9)	15(%57,7)	11(%42,3)
3 (n=25)	16(%64)	9(%36)	22(%88)	3(%12)	17(%68)	8(%32)
p	0,352		0,272		0,741	

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 14: Elli dört invaziv karsinomda PR ve CerbB2 immünohistokimyasal ekspresyonlarının klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.

Men. durum	PR		CerbB2	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pre- (n=28)	19(%67,9)	9(%32,1)	9(%32,1)	19(%67,9)
Post- (n=26)	19(%73,1)	7(%26,9)	8(%30,8)	18(%69,2)
p	0,675		0,914	
Tümör tipi	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
duktal(n=44)	30(%68,2)	14(%31,8)	16(%36,4)	28(%63,6)
lobüler(n=10)	8(%80)	2(%20)	1(%10)	9(%90)
p	0,374		0,103	
Boyut	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
≤2 cm (n=6)	3(%50)	3(%50)	0(%0)	6(%100)
>2 cm (n=48)	35(%72,9)	13(%27,1)	17(%35,4)	31(%64,6)
p	0,239		0,090	
Aksilla	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Yok (n=14)	10(%71,4)	4(%28,6)	4(%28,6)	10(%71,4)
Var (n=40)	28(%70)	12(%30)	13(%32,5)	27(%67,5)
p	0,603		0,533	
LVI	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Yok (n=26)	17(%65,4)	9(%34,6)	1(%3,8)	25(%96,2)
Var (n=28)	21(%75)	7(%25)	16(%57,1)	12(%42,9)
p	0,317		<0,0001*	
Grade	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
1 (n=14)	11(%78,6)	3(%21,4)	1(%7,1)	13(%92,9)
2 (n=21)	14(%66,7)	7(%33,3)	6(%28,6)	15(%71,4)
3 (n=19)	13(%68,4)	6(%31,6)	10(%52,6)	9(%47,4)
p	0,732		0,020*	
Evre	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
1 (n=3)	1(%33,3)	2(%66,7)	0(%0)	3(%100)
2 (n=26)	18(%69,2)	8(%30,8)	9(%34,6)	17(%65,4)
3 (n=25)	19(%76)	6(%24)	8(%32)	17(%68)
p	0,306		0,472	

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Çalışmamızda, invaziv karsinom grubunda ER α immünohistokimyasal ekspresyonunun ER β 1 immünohistokimyasal ekspresyonu ile istatistiksel anlamlı ($p=0,023$, $r=0,292$), PR ekspresyonu ile sınırda anlamlı ($p=0,058$, $r=0,255$) pozitif ilişki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca ER α eksprese eden tümörlerde Her-2/neu overekspresyonunun anlamlı olarak negatif olduğu saptanmıştır ($p=0,025$, $r=-0,250$). İnvaziv karsinomlu olgularda ER α , ER β 1, ER β cx, PR ve CerbB2 immünohistokimyasal ekspresyonlarının birbirleri ile ilişkisi **Tablo 15, 16 ve 17**'de gösterilmiştir.

Tablo 15: İnvaziv karsinomda ER β 1 ve ER β cx immünohistokimyasal ekspresyonlarının ER α , PR ve CerbB2 ile ilişkisi.

ER α	ER β 1		ER β cx	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pozitif (n=34)	31(%91,2)	3(%8,8)	24(%70,6)	10(%29,4)
Negatif (n=20)	13(%65)	7(%35)	10(%50)	10(%50)
p	0,023*		0,111	
PR	ER β 1		ER β cx	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pozitif (n=38)	32(%84,2)	6(%15,8)	26(%68,4)	12(%31,6)
Negatif (n=16)	12(%75)	4(%25)	8(%50)	8(%50)
p	0,331		0,166	
CerbB2	ER β 1		ER β cx	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pozitif (n=17)	15(%88,2)	2(%11,8)	12(%70,6)	5(%29,4)
Negatif (n=37)	29(%78,4)	8(%21,6)	22(%59,5)	15(%40,5)
p	0,322		0,318	

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Tablo 16: İnvaziv karsinomda CerbB2'nin ER α ve PR immünohistokimyasal ekspresyonu ile ilişkisi.

CerbB2	ER α		PR	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pozitif (n=17)	7(%41,2)	10(%58,8)	13(%76,5)	4(%23,5)
Negatif (n=37)	27(%73)	10(%27)	25(%67,6)	12(%32,4)
p	0,025*		0,506	

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Tablo 17: İnvaziv karsinomda ER α ve PR immünohistokimyasal ekspresyonlarının ilişkisi.

	PR	
	ER α	Negatif
Pozitif (n=34)	27(%79,4)	7(%20,6)
Negatif (n=20)	11(%55)	9(%45)
p	0,058*	

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

İnvaziv karsinom grubunda ER α , ER β 1 ve ER β cx'in koekspresyonları ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Histolojik grade'in ER α ve ER β 1'in ikisini birden eksprese eden tümörlerde anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (p=0,001). Benzer şekilde ER α + / ER β cx+ tümörlerde de histolojik grade anlamlı olarak düşüktür (p=0,001). ER α + / ER β 1+ tümörlerde CerbB2 negatifliği anlamlı olarak yüksektir (p=0,046). Ayrıca ER α + / ER β 1+ koekspresyonunun invaziv lobüler karsinomda invaziv duktal karsinoma göre anlamlı olarak yüksek çıktığı tespit edilmiştir (p=0,046). Çalışmamızda ER β 1 / ER β cx koekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasında anlamlı ilişki yoktur. İnvaziv karsinom grubunda ER α / ER β 1 koekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi **Tablo 18**, ER β 1 / ER β cx koekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi **Tablo 19** ve ER α / ER β cx koekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi **Tablo 20**'de gösterilmiştir.

Tablo 18: İnvaziv karsinom grubunda ER α / ER β 1 koekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.

Men. Durum	ER α / ER β 1			
	ER α + / ER β 1+	ER α + / ER β 1-	ER α - / ER β 1+	ER α - / ER β 1-
Pre- (n=28)	15(%53,6)	1(%3,6)	7(%25)	5(%17,8)
Post- (n=26)	16(%61,5)	2(%7,7)	6(%23,1)	2(%7,7)
p	0,575			
Tümör tipi	ER α + / ER β 1+	ER α + / ER β 1-	ER α - / ER β 1+	ER α - / ER β 1-
duktal(n=44)	24(%54,5)	1(%2,3)	13(%29,5)	6(%13,6)
lobüler(n=10)	7(%70)	2(%20)	0(%0)	1(%10)
p	0,046*			

Tablo 18'in devamı: İnvaziv karsinom grubunda ER α /ER β 1 koekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.

ERα/ERβ1				
Tümör boyutu	ERα+/ERβ1+	ERα+/ERβ1-	ERα-/ERβ1+	ERα-/ERβ1-
≤2 cm (n=6)	5(%83,3)	0(%0)	0(%0)	1(%16,7)
2-5 cm (n=34)	19(%55,9)	2(%5,9)	8(%23,5)	5(%14,7)
>5 cm (n=14)	7(%50)	1(%7,1)	5(%35,7)	1(%7,1)
p	0,677			
Aksilla	ERα+/ERβ1+	ERα+/ERβ1-	ERα-/ERβ1+	ERα-/ERβ1-
Yok (n=14)	9(%64,3)	0(%0)	3(%21,4)	2(%14,3)
Var (n=40)	22(%55)	3(%7,5)	10(%25)	5(%12,5)
p	0,592			
LVİ	ERα+/ERβ1+	ERα+/ERβ1-	ERα-/ERβ1+	ERα-/ERβ1-
Yok (n=26)	17(%65,4)	2(%7,7)	4(%15,4)	3(%11,5)
Var (n=28)	14(%50)	1(%3,6)	9(%32,1)	4(%14,3)
p	0,454			
Grade	ERα+/ERβ1+	ERα+/ERβ1-	ERα-/ERβ1+	ERα-/ERβ1-
1 (n=14)	13(%92,9)	1(%7,1)	0(%0)	0(%0)
2 (n=21)	14(%66,7)	1(%4,8)	5(%23,8)	1(%4,8)
3 (n=19)	4(%21,1)	1(%5,3)	8(%42,1)	6(%31,6)
p	0,001*			
Evre	ERα+/ERβ1+	ERα+/ERβ1-	ERα-/ERβ1+	ERα-/ERβ1-
1 (n=3)	3(%100)	0(%0)	0(%0)	0(%0)
2 (n=26)	14(%53,8)	1(%3,8)	5(%19,2)	6(%23,2)
3 (n=25)	14(%56)	2(%8)	8(%32)	1(%4)
p	0,676			
PR	ERα+/ERβ1+	ERα+/ERβ1-	ERα-/ERβ1+	ERα-/ERβ1-
Pozitif (n=38)	24(%63,2)	3(%7,9)	8(%21,1)	3(%7,9)
Negatif (n=16)	7(%43,8)	0(%0)	5(%31,3)	4(%25)
p	0,170			
CerbB2	ERα+/ERβ1+	ERα+/ERβ1-	ERα-/ERβ1+	ERα-/ERβ1-
Pozitif (n=17)	7(%41,2)	0(%0)	8(%47,1)	2(%11,8)
Negatif (n=37)	24(%64,9)	3(%8,1)	5(%13,5)	5(%13,5)
p	0,046*			

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 19: İnvaziv karsinom grubunda ERβ1/ERβcx koekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.

ERβ1/ERβcx				
Men. Durum	ERβ1+/ERβcx+	ERβ1+/ERβcx-	ERβ1-/ERβcx+	ERβ1-/ERβcx-
Pre- (n=28)	16(%57,1)	6(%21,5)	3(%10,7)	3(%10,7)
Post- (n=26)	12(%46,2)	10(%38,5)	3(%11,5)	1(%3,8)
p	0,543			
Tümör tipi	ERβ1+/ERβcx+	ERβ1+/ERβcx-	ERβ1-/ERβcx+	ERβ1-/ERβcx-
duktal(n=44)	22(%50)	15(%34,1)	4(%9,1)	3(%6,8)
lobüler(n=10)	6(%60)	1(%10)	2(%20)	1(%10)
p	0,434			
Tümör boyutu	ERβ1+/ERβcx+	ERβ1+/ERβcx-	ERβ1-/ERβcx+	ERβ1-/ERβcx-
≤2 cm (n=6)	3(%50)	2(%33,3)	0(%0)	1(%16,7)
2-5 cm (n=34)	18(%52,9)	9(%26,5)	4(%11,8)	3(%8,8)
>5 cm (n=14)	7(%50)	5(%35,7)	2(%14,3)	0(%0)
p	0,813			
Aksilla	ERβ1+/ERβcx+	ERβ1+/ERβcx-	ERβ1-/ERβcx+	ERβ1-/ERβcx-
Yok (n=14)	8(%57,1)	4(%28,6)	1(%7,1)	1(%7,1)
Var (n=40)	20(%50)	12(%30)	5(%12,5)	3(%7,5)
p	0,838			
LVİ	ERβ1+/ERβcx+	ERβ1+/ERβcx-	ERβ1-/ERβcx+	ERβ1-/ERβcx-
Yok (n=26)	12(%46,2)	9(%34,6)	2(%7,7)	3(%11,5)
Var (n=28)	16(%57,1)	7(%25)	4(%14,3)	1(%3,6)
p	0,490			
Grade	ERβ1+/ERβcx+	ERβ1+/ERβcx-	ERβ1-/ERβcx+	ERβ1-/ERβcx-
1 (n=14)	9(%64,3)	4(%28,6)	1(%7,1)	0(%0)
2 (n=21)	11(%52,4)	8(%38,1)	1(%4,8)	1(%4,8)
3 (n=19)	8(%42,1)	4(%21,1)	4(%21,1)	3(%15,8)
p	0,282			
Evre	ERβ1+/ERβcx+	ERβ1+/ERβcx-	ERβ1-/ERβcx+	ERβ1-/ERβcx-
1 (n=3)	2(%66,7)	1(%33,3)	0(%0)	0(%0)
2 (n=25)	12(%46,1)	7(%26,9)	3(%11,6)	4(%15,4)
3 (n=25)	14(%56)	8(%32)	3(%12)	0(%0)
p	0,894			

Tablo 19'un devamı: İnvaziv karsinom grubunda ERβ1/ERβcx koekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.

ERβ1/ERβcx				
PR	ERβ1+/ERβcx+	ERβ1+/ERβcx-	ERβ1-/ERβcx+	ERβ1-/ERβcx-
Pozitif (n=38)	21(%55,3)	11(%28,9)	5(%13,2)	1(%2,6)
Negatif (n=16)	7(%43,8)	5(%31,3)	1(%6,3)	3(%18,8)
p	0,192			
CerbB2	ERβ1+/ERβcx+	ERβ1+/ERβcx-	ERβ1-/ERβcx+	ERβ1-/ERβcx-
Pozitif (n=17)	10(%58,8)	5(%29,4)	2(%11,8)	0(%0)
Negatif (n=37)	18(%48,6)	11(%29,7)	4(%10,8)	4(%10,8)
p	0,556			

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 20: İnvaziv karsinom grubunda ERα/ERβcx koekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.

ERα/ERβcx				
Men. Durum	ERα+/ERβcx+	ERα+/ERβcx-	ERα-/ERβcx+	ERα-/ERβcx-
Pre- (n=28)	12(%42,9)	4(%14,3)	7(%25)	5(%17,8)
Post- (n=26)	12(%46,2)	6(%23,1)	3(%11,5)	5(%19,2)
p	0,539			
Tümör tipi	ERα+/ERβcx+	ERα+/ERβcx-	ERα-/ERβcx+	ERα-/ERβcx-
duktal (n=44)	16(%36,4)	9(%20,5)	10(%22,7)	9(%20,5)
lobüler(n=10)	8(%80)	1(%20)	0(%0)	1(%10)
p	0,081			
Tümör boyutu	ERα+/ERβcx+	ERα+/ERβcx-	ERα-/ERβcx+	ERα-/ERβcx-
≤2 cm (n=6)	3(%50)	2(%33,3)	0(%0)	1(%16,7)
2-5 cm (n=34)	14(%41,2)	7(%20,6)	8(%23,5)	5(%14,7)
>5 cm (n=14)	7(%50)	1(%7,1)	2(%14,3)	4(%28,6)
p	0,578			
Aksilla	ERα+/ERβcx+	ERα+/ERβcx-	ERα-/ERβcx+	ERα-/ERβcx-
Yok (n=14)	7(%50)	2(%14,3)	2(%14,3)	3(%21,4)
Var (n=40)	17(%42,5)	8(%20)	8(%20)	7(%17,5)
p	0,715			

Tablo 20'nin devamı: İnvaziv karsinom grubunda ER α /ER β cx koekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.

LVI	ER α /ER β cx			
	ER α +/ER β cx+	ER α +/ER β cx-	ER α -/ER β cx+	ER α -/ER β cx-
Yok (n=26)	12(%46,2)	7(%26,9)	2(%7,7)	5(%19,2)
Var (n=28)	12(%42,9)	3(%10,7)	8(%28,6)	5(%17,9)
p	0,162			
Grade	ER α +/ER β cx+	ER α +/ER β cx-	ER α -/ER β cx+	ER α -/ER β cx-
1 (n=14)	10(%71,4)	4(%28,6)	0(%0)	0(%0)
2 (n=21)	9(%42,9)	6(%28,6)	3(%14,3)	3(%14,3)
3 (n=19)	5(%26,3)	0(%0)	7(%36,8)	7(%36,8)
p	0,001*			
Evre	ER α +/ER β cx+	ER α +/ER β cx-	ER α -/ER β cx+	ER α -/ER β cx-
1 (n=3)	2(%66,7)	1(%33,3)	0(%0)	0(%0)
2 (n=26)	10(%38,4)	5(%19,2)	5(%19,2)	6(%23,2)
3 (n=25)	12(%48)	4(%16)	5(%20)	4(%16)
p	0,921			
PR	ER α +/ER β cx+	ER α +/ER β cx-	ER α -/ER β cx+	ER α -/ER β cx-
Pozitif (n=38)	21(%55,3)	6(%15,8)	5(%13,2)	6(%15,8)
Negatif (n=16)	3(%18,8)	4(%25)	5(%31,3)	4(%25)
p	0,094			
CerbB2	ER α +/ER β cx+	ER α +/ER β cx-	ER α -/ER β cx+	ER α -/ER β cx-
Pozitif (n=17)	6(%35,3)	1(%5,9)	6(%35,3)	4(%23,5)
Negatif (n=37)	18(%48,6)	9(%24,3)	4(%10,8)	6(%16,2)
p	0,082			

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Çalışmamızda ER α /ER β 1, ER β 1/ER β cx ve ER α /ER β cx koekspresyonlarının normal meme, DCIS ve invaziv karsinomlu materyalde dağılımları da incelenmiş olup sadece ER α +/ER β 1+ koekspresyonda normal meme, DCIS ve invaziv karsinom arasında anlamlı bir artış bulunmuştur (p=0,050). Çalışmamızda normal meme, DCIS ve invaziv karsinom gruplarında ER β 1/ER β cx ve ER α /ER β cx koeksprese eden materyalin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Normal meme, DCIS ve invaziv karsinom gruplarında ER α /ER β 1, ER β 1/ER β cx ve

ER α /ER β cx koeksprese eden materyallerin oransal dağılımları **Tablo 21**, **Tablo 22** ve **Tablo 23**'te gösterilmiştir.

Tablo 21: Normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ER α /ER β 1 koekspressyonu gösteren materyallerin dağılımı.

Tanı	ER α /ER β 1			
	ER α +/ER β 1+	ER α +/ER β 1-	ER α -/ER β 1+	ER α -/ER β 1-
Normal (n=10)	3(%30)	2(%20)	4(%40)	1(%10)
DCIS (n=26)	14(%53,8)	0(%0)	12(%46,2)	0(%0)
İnvaziv (n=54)	31(%57,4)	3(%5,6)	13(%24,1)	7(%13)
p	0,050			

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 22: Normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ER β 1/ER β cx koekspressyonu gösteren materyallerin dağılımı.

Tanı	ER β 1/ER β cx			
	ER β 1+/ER β cx+	ER β 1+/ER β cx-	ER β 1-/ER β cx+	ER β 1-/ER β cx-
Normal (n=10)	4(%40)	3(%30)	1(%10)	2(%20)
DCIS (n=26)	17(%65,4)	9(%34,6)	0(%0)	0(%0)
İnvaziv (n=54)	28(%51,9)	16(%29,6)	6(%11,1)	4(%7,4)
p	0,206			

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 23: Normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ER α /ER β cx koekspressyonu gösteren materyallerin dağılımı.

Tanı	ER α /ER β cx			
	ER α +/ER β cx+	ER α +/ER β cx-	ER α -/ER β cx+	ER α -/ER β cx-
Normal (n=10)	3(%30)	2(%20)	2(%20)	3(%30)
DCIS (n=26)	10(%38,5)	4(%15,4)	7(%26,9)	5(%19,2)
İnvaziv (n=54)	24(%44,4)	10(%18,5)	10(%18,5)	10(%18,5)
p	0,939			

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme karsinomları, kadınlarda en sık görülen karsinomlardır ve kansere bağlı ölümlerde akciğer karsinomlarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). İnsidansı birçok epitelyal tümör gibi yaşla beraber hızla artar. Meme kanseri insidansı 1990'dan beri tüm dünyada 10 kat artmıştır. Bu nedenle meme kanserleri ile ilgili etyolojik ve prognostik çalışmalar önem kazanmaktadır (15).

Meme karsinomu gelişme olasılığını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunların başlıcaları yaş, uzun süre endojen östrojen etkisine maruz kalma, önceden var olan proliferatif meme hastalığı ve aile öyküsüdür (2,7,8). Elli yıldan fazla bir süredir, meme kanseri için pozitif aile öyküsü olan kadınlarda bu hastalığın gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (15). Meme kanserleri 25 yaş altında bazı ailesel olgular dışında nadirdir. Bu yaştan sonra başlayan artma eğilimi tüm yaşam boyu kendini göstermektedir. Diyet, sigara, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite etyolojide rol oynadığı düşünülen diğer faktörlerdir. Menstrüel siklusun erken başlaması, geç menopoza, nulliparite, geç çocuk sahibi olma, laktasyon dönemlerinin kısa sürmesi gibi durumlar östrojenik etki süresini artırdığı için meme kanseri gelişim riskini de artırmaktadır (2,7,8,15).

Prognozu etkileyen birçok etken bulunmakla birlikte en önemlisi tanı anında kanserin evresidir (15). Diğer prognostik faktörlerin çoğu ise tümörün kendi özellikleridir. Meme kanserlerinin erken evrede yakalanabilmesi için kanser risklerinin ve bu riskleri taşıyan kişilerin saptanabilmesi oldukça önemlidir.

Son zamanlarda meme kanseri insidansında bir artış gözlenirken, meme kanserine bağlı ölüm oranlarında ise bir azalma dikkati çekmektedir. Sağkalımdaki bu artışta cerrahi tedavi sonrası uygulanan adjuvan tedavilerin katkısı büyüktür (133). Adjuvan tedavi kararı vermede son yıllarda önemi gittikçe artan prediktif ve prognostik faktörler yol gösterici olmaktadır (133).

Tedaviden bağımsız olarak hastalık gidişi hakkında fikir veren faktörler prognostik faktörler olup bunlar arasında aksiller lenf nodu durumu, tümör çapı, histolojik grade ve yaş en temel parametreleri oluşturmaktadır (134). Meme karsinomlarının %77'si 50 yaşın üzerindedir, tanı anındaki ortalama yaş ise 64'tür.

Çalışmamıza dahil edilen in situ ve invaziv karsinomlu malign olguların yaş ortalaması 58,7'dir (35-81) ve literatürle uyumludur.

Prediktif faktörler, tedaviye yanıt ile ilişkili faktörler olup, en yaygın olarak kabul görenler endokrin tedaviye yanıtı belirleyen hormon reseptör durumu ve Her-2/neu durumudur. Hormon reseptörü ve Her-2/neu durumu aynı zamanda prognostik öneme de sahiptir (133). Günümüzde meme kanserlerinde endokrin tedaviye yanıtı belirlemek amacıyla ER α , PR ve Her-2/neu incelemeleri rutin olarak yapılmaktadır. Doksanlı yıllarda keşfedilen ikinci östrojen reseptörü olan ER β ve varyantları ile ilgili çalışmalar ise devam etmektedir (78).

Östrojen reseptör alfa, meme kanserinden korunma ve tedavi amacıyla ilaç geliştirmek için iyi bir hedeftir. Çünkü östrojen hormonu ve ER α arasındaki etkileşim neticesinde hedef hücrede artmış proliferasyon olmaktadır (71). Normal memede ER α pozitif hücrelerin oranı %10-20'lerdeyken atipili proliferatif hastalıklar ve düşük grade'li DCIS'de bu oran artış göstermektedir (65-68).

Bizim çalışmamızda ER α ekspresyonunun normal memeden hem DCIS'ye hem de invaziv karsinoma progresyonda istatistiksel olarak anlamlı oranda artış gösterdiği saptandı (p=0,002). Duktal karsinoma in situdan invaziv karsinoma progresyonda ise ER α pozitif hücrelerin oranları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmamızda ER α immünohistokimyasal ekspresyonu için normal meme, DCIS ve invaziv karsinom gruplarında bulunan median değerler sırasıyla %5, %65 ve %75 olup, bu değerler literatürle uyumludur (65-68). Bu bulgu östrojen hormon reseptörü immünohistokimyasal ekspresyon artışının karsinogenezde rol oynadığı görüşü ile uyumludur (135, 136).

Meme kanserlerinde ER β 1'in ekspresyon paterni ve karsinogenezdeki rolü ise ER α kadar net değildir. Farklı serilerde kullanılan antikorların çeşitliliği ve vaka gruplarının heterojenliği bu durumun nedenleri arasında sayılabilir. Roger ve arkadaşlarının (68) 118 vakalık ve Esslimani-Sahla ve arkadaşlarının (93) 43 vakalık çalışmalarında ER α 'nın aksine normal memeden DCIS'ye progresyonda ER β 1 ekspresyonunun azaldığı, DCIS'den invaziv karsinoma progresyonda ise hafif artış gösterdiği bildirilmektedir. Skliris ve arkadaşlarının (98) 512 vakalık çalışmasında ise ER β 1 ekspresyonunda normalden DCIS'ye progresyonda değil ancak normalden invaziv karsinoma progresyonda düşüş olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ERβ1 pozitif hücrelerin oranı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,151$). Median değerler normal meme, DCIS ve invaziv karsinom gruplarında sırasıyla %75, %95 ve %90 olup bu değerler Esslimani-Sahla ve arkadaşlarının (93) normal meme dokusunda bulunduğu değerle uyumlu olup, DCIS ve invaziv karsinom için bulunan değerlerden yüksektir. Bu durumun nedeninin kullanılan antikorların farklılığından ve serimizdeki vaka sayısının sınırlı oluşundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda 26 DCIS’li olgunun tümünün ERβ1’le pozitif boyanmış olması diğer bir etken olabilir.

Literatürde normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ERβcx ekspresyonunu karşılaştıran çok az çalışma vardır. Esslimani-Sahla ve arkadaşlarının (93) çalışmasıyla Omoto ve arkadaşlarının (95) çalışmalarında ERβcx ekspresyonunun normal memeden invaziv karsinoma progresyonda artış gösterdiği bildirilmektedir.

Bizim çalışmamızda normal meme, DCIS ve invaziv karsinomlu olgularda ERβcx immünohistokimyasal ekspresyonu için bulunan median değerler sırasıyla %35, %62,5 ve %65 olup, bu değerler literatürde bulunan değerlerden yüksektir. Çalışmamızda normal meme dokusu ve DCIS arasında ERβcx ekspresyonunda bir fark bulunmamıştır. Ancak ERβcx ekspresyonu normal memeden invaziv karsinoma progresyonda istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p=0,042$). Bu bulgu Esslimani-Sahla ve arkadaşlarının (93) ortaya attığı “ERβcx ekspresyonu meme karsinogenezinde kritik bir rol oynuyor olabilir” görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda DCIS’li olgularda menopozal durum, komedo nekroz ve nükleer grade ile ERα arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak invaziv karsinomlu olgularda düşük histolojik grade ($p<0,0001$) ve negatif Her-2/neu overekspresyonu ($p=0,025$) ile ERα arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ki bu bulgular ERα’nın hormon tedavisine yanıtın göstergesi olmak dışında meme kanserlerinde iyi prognoz göstergesi olan bir belirteç olduğu görüşü ile uyumludur (73-76).

Literatürde invaziv duktal karsinomlarda ERα ekspresyonunun %55-80 arasında olduğu bildirilmektedir (64,137-139). İnvaziv lobüler karsinomlu olgularda ise bu oranın IDC’lerden biraz daha yüksek olup, %70-92 seviyelerinde olduğu bildirilmektedir (139-141). Çalışmamızda ILC’li olgularda literatürle uyumlu olarak

IDC'li olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek ER α ekspresyonu tespit edilmiştir (p=0,049).

Ek olarak literatürle uyumlu bir şekilde ER α ve PR ekspresyonları arasında istatistiksel olarak sınırda da olsa anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p=0,058) (73-76). Meme kanserlerinde ER α ve PR'nin en çok fayda sağladığı alan hormon tedavisine yanıtın belirlenmesidir ve her iki belirteçi birden eksprese eden tümörlerin hormon tedavisine çok iyi yanıt verdiği bilinen bir gerçektir (135). Ancak ER α pozitifliğinin bazı iyi prognoz göstergesi histopatolojik özelliklerle de ilişkili olduğu ve PR'nin de ER α aktivitesi ile kuvvetli ilişki gösterdiği için sıklıkla ER α aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanıldığı bilinmektedir (73-76).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ER α ve ER β 1 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,023) (73,106,131,142). Bu nedenle ER β 'nin da hormonoterapi için iyi bir hedef olabileceği düşünülmektedir (73). Ayrıca normal meme dokusunda da ER β 1 ekspresyonu olması ve ER α ile östrojenlere ve antiöstrojenlere bağlanma afinitesinin benzer bulunması bu görüşü desteklemektedir (73,143). Buna karşın Honma ve arkadaşlarının (142) çalışmasının aksine ER α ve ER β cx arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Çalışmamızda ER α pozitif tümörlerde %70,6 oranında ER β cx pozitifliği varken, ER α negatif tümörlerde bu oran %50'ye düşmüştür. Bu düşüşe rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamasının nedeni vaka sayımızın azlığı olabilir.

Çalışmamızda aksiller lenf nodu durumu, invaziv tümör çapı, lenfovasküler invazyon ve evre ile ER α arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak ER α ekspresyonunun, aksiller lenf nodu metastazı pozitif, lenfovasküler invazyon pozitif, 2 cm'den büyük ve evre 3 tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca premenopozal olgularda düşüş göstermesine rağmen menopozal durumun ER α ekspresyonunu etkilemediği saptanmıştır. Literatürde ER α ekspresyonunun postmenopozal olgularda ve aksiller lenf nodu metastazı olmayan olgularda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (73-76,144). Çalışmamızda postmenopozal ve aksiller lenf nodu metastazı olmayan olgularda oransal olarak ER α ekspresyonunda artış olmasına rağmen bu klinikopatolojik özelliklerle ER α arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasının nedeni vaka sayımızın azlığı olabilir.

Çalışmamızda PR ekspresyonu ile menopozal durum, tümör çapı, histolojik grade, evre, lenfovasküler invazyon, Her-2/neu durumu, histolojik tip ve aksiller lenf nodu durumu gibi klinilopatolojik özellikler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ayrıca literatürle uyumlu olarak ER β 1, ER β cx ekspresyonları ile PR arasında anlamlı bir ilişki yoktur (145,146). Rosa ve arkadaşlarının (108) çalışmasında düşük histolojik grade ve PR ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da histolojik grade arttıkça PR eksprese eden tümörlerin oranının azaldığı bulunmuştur, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Her-2/neu geni hücre proliferasyonu ve gelişimi için gereklidir. Her-2/neu reseptör overekspresyonu ve gen amplifikasyonu onkojenik transformasyon ve tümörögenizde rol oynar (100,101). Genel olarak Her-2/neu amplifikasyonunun (normal genin artmış kopya sayısı) Her-2/neu protein overekspresyonuna (hücre membranında artmış Her-2/neu reseptörleri) eşlik ettiği kabul edilir. Her-2/neu amplifikasyonu ve overekspresyonu meme kanserinde % 25-30 oranında görülür (100). Meme kanserlerinde Her-2/neu overekspresyonunun yüksek histolojik grade'le ilişkili olduğu (101) ve aksiller lenf nodu metastazı varlığında kötü prognoz göstergesi olduğu (102-105) bilinmektedir.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak CerbB2 pozitifliği ile yüksek histolojik grade ($p=0,020$) ve lenfovasküler invazyon varlığı ($p<0,0001$) arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bulgularımız Her-2/neu overekspresyonu ve meme kanserlerinde kötü prognoz göstergesi olan klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki ile uyumludur.

Menopozal durum, histolojik tip, aksiller lenf nodu durumu, evre, tümör çapı, PR ekspresyonu ile CerbB2 arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda toplam 3 adet olan evre 1 tümörlerde ve 6 adet olan 2 cm'den küçük tümörlerde CerbB2 negatif bulunurken tümör çapı ve evre arttıkça CerbB2 pozitifliği de artış göstermiştir. Bu gruptaki vaka sayısının düşük olması nedeniyle sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olabilir.

Literatürde ER α eksprese eden tümörlerde Her-2/neu overekspresyonunun genellikle negatif, ER β 1 eksprese eden tümörlerde ise pozitif olduğu bildirilmiştir (106). Bizim çalışmamızda CerbB2 negatifliğinde %78,4 olan ER β 1 pozitifliği, CerbB2 pozitifliğinde %88,2'ye yükselmiştir, ancak bu artış istatistiksel olarak

anlamli değildir. Honma ve arkadaşlarının (142) alışmasında ERβcx eksprese eden tümörlerde CerbB2'nin istatistiksel olarak anlamli negatiflik gösterdiği bildirilmiştir. Bizim alışmamızda ise ilişki tespit edilmemiştir.

Meme kanserlerinde ERβ1'in klinikopatolojik özelliklerle ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır (61,73,83,88,89,131,142,147). zerinde uzlaşılmış bir konsensus olmamasına rağmen bazı konular netlik kazanmaktadır. Bunlar; ERβ1'in düşük histolojik grade, ERα ekspresyonu ve PR ekspresyonu gibi iyi prognoz göstergesi olan durumlarla ilişkili olduğudur (73,89,142,148).

Çalışmamızda DCIS'li olguların tümünde ERβ1 ile pozitif boyanma olduğundan istatistiksel veri elde edilemedi. Sırasıyla 3 (%11,5) olgu nükleer grade 1, 8 (%30,8) olgu nükleer grade 2 ve 15 (%57,7) olgu nükleer grade 3'tür.

İnvaziv karsinomlu olgularda ERβ1 ile düşük histolojik grade (p=0,038) ve ERα ekspresyonu (p=0,023) arasında istatistiksel olarak anlamli ilişki saptandı. Bulgularımız, düşük histolojik grade ve ERα ekspresyonu dışında küçük tümör çapı ve negatif aksiller lenf nodu metastazı ile ERβ1 arasında anlamli ilişki bulan Honma ve arkadaşlarının (142) alışmasıyla kısmen örtüşmektedir. Bu da immünhistokimyasal ekspresyonu iyi prognostik parametrelerle korele olan ERβ1'in tümör süpresör gen gibi davrandığı görüşünü desteklemektedir.

Bizim alışmamızda invaziv karsinomlarda menopozal durum, histolojik tip, tümör çapı, aksiller lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve evre ile ERβ1 ekspresyonu arasında ilişki bulunmadı. Ancak aksiller lenf nodu metastazı olmayan olgularda %85,7 olan ERβ1 pozitifliği, lenf nodu metastazı olan olgularda %80'e düşmüştür. Benzer Şekilde evre 1 tümörlerde %100 olan ERβ1 pozitifliği evre arttıkça azalmıştır. Anlamli sonuç elde edemememizin nedeni vaka sayımızın sınırlı oluşu olabilir.

Östrojen reseptör beta varyantı olan ERβcx'in meme kanserlerinde klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi ve karsinogenezdeki rolü henüz aydınlatılabilmis değildir. Bu konuda yapılmış çok az çalışma vardır. Palmieri ve ark. (94) ERβcx'in Tamoksifen™'e yanıt veren tümörlerde daha fazla eksprese edildiğini, bu nedenle iyi prognozla ilişkili olduğunu öne srmştr. Omoto ve arkadaşlarının (95) alışmasında ise ERβcx'in kötü prognozla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Saji ve arkadaşlarının çalışmasında (147), Honma ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve

sadece apokrin karsinomların kullanıldığı çalışmada (149) ve Esslimani-Sahla ve arkadaşlarının (150) çalışmasında ER β cx'in prognostik değerinin olmadığı bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise ER β cx ile DCIS'de komedo nekroz ve nükleer grade arasında ilişki bulunmazken benzer şekilde invaziv karsinomlu olgularda menopozal durum, histolojik tip, histolojik grade, tümör çapı, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu metastazı, evre, Her-2/neu durumu, ER α ve PR ekspresyonları ile de anlamlı ilişki bulunmamıştır. Honma ve arkadaşlarının (142) yaptığı bizim çalışmamızla aynı antikorun ve aynı eşik değerinin kullanıldığı çalışmada ER β cx ile düşük histolojik grade arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada ER β cx eksprese eden tümörlerde CerbB2'nin negatiflik, PR'nin pozitiflik gösterdiği saptanmıştır.

Çalışmamızda ER β cx pozitifliğinin, çapı 2 cm'den büyük, lenfovasküler invazyon olan tümörlerde daha fazla olduğu, buna ek olarak evre 3 tümörlerde evre 2 tümörlere göre, grade 3 tümörlerde de grade 2 tümörlere göre daha fazla eksprese edildiği görülmekle birlikte bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bulgularımız Omoto ve arkadaşlarının (95) çalışmasında bulunduğu gibi ER β cx'in meme kanserlerinde kötü prognoz göstergesi olan bazı klinikopatolojik özelliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemeyişimiz bu konuda kesin bir sonuca ulaşmamızı engellemiştir. Literatürde ayrıca Ogawa ve arkadaşlarının (151) yapmış olduğu bir çalışmada ER β cx'in ER α etkisini inhibe ettiği de bildirilmiştir.

Literatürde yer alan, klinikopatolojik özelliklerin ER α /ER β 1 koekspresyonu ile ilişkisini araştıran çalışmalar hem mRNA seviyesinde hem de immünohistokimya kullanılarak yapılmıştır (80). Fuqua ve ark. (74) ER α +/ER β 1+ tümörlerin ve ER α +/ER β 1- tümörlerin PR ekspresyonu ile anlamlı ilişki gösterdiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada ER α -/ER β 1+ tümörlerle PR ekspresyonu arasında ise ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise PR pozitif tümörlerde ER α +/ER β 1+ koekspresyonu %63,2 olup bu oran PR negatif tümörlerde %43,8'e düşmektedir, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Buna karşın çalışmamızda tek başına ER β 1 pozitif ya da ER α -/ER β 1+ pozitif tümörlerle PR ekspresyonunun ilişkili olmayışı literatürle uyumludur.

Meme kanserlerinde genelde Her-2/neu overekspresyonunun ER α eksprese eden tümörlerde negatiflik gösterirken, ER β 1 eksprese eden tümörlerde pozitiflik gösterdiği bildirilmektedir (93,100). Buna karşın ER α +/ER β 1+ koekspresyonu ile negatif Her-2/neu overekspresyonu arasında da anlamlı ilişki vardır (73,106,132,152-155). Bu nedenle ER α -/ER β 1+ tümörler CerbB2 eksprese edip PR eksprese etmezken ER α +/ER β 1- tümörlerde durum tam tersidir (80). Bizim çalışmamızda da ER α +/ER β 1+ koekspresyonu ile negatif Her-2/neu overekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,046). Yine bizim sonuçlarımıza göre tek başına ER α ekspresyonu ile negatif Her-2/neu overekspresyonu arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı ilişki saptanırken, ER β 1 ile Her-2/neu overekspresyonu arasında ise anlamlı ilişki yoktur.

Çalışmamızda ER α +/ER β 1+ koekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi incelendiğinde düşük histolojik grade ile anlamlı (p=0,001) ilişki tespit edilmiştir. Ek olarak ILC'li olgularda IDC'li olgulara göre ER α +/ER β 1+ koekspresyonunun anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,046). Menopozal durum, evre, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu durumu ve tümör çapı ile ER α /ER β 1 koekspresyonu arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bulgularımız ER α +/ER β 1+ tümörlerle düşük histolojik grade arasında anlamlı ilişki bulan Omoto ve arkadaşlarının (95) çalışması ile uyumludur. Ek olarak ER α +/ER β 1+ invaziv tümörlerin düşük histolojik grade'li oluşu, Her-2/neu overekspresyonu ile ters ilişki göstermeleri her iki ER'nin daha az agresif fenotipik özelliklere sahip tümörlerde koekspresyon gösterdiklerini düşündürmektedir.

Çalışmamızda invaziv karsinomlu olgularda ER β 1/ER β cx koekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Meme kanserlerinde ER α /ER β 1 koekspresyonunun normal meme dokusundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (76). Bizim çalışmamızda da normal meme dokusuna göre invaziv karsinomda ER α /ER β 1 koekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmektedir (p=0,050).

Östrojen reseptör alfa, meme karsinomlarında tedaviyi belirlemede kullanılan prediktif parametrelerden biridir. Östrojen reseptör beta ise 1996 yılında bulunmuştur. Normal memede ve meme tümörlerinde ekspresyonuna dair bilgiler yeni yeni gelmektedir. Ekspresyonu değerlendirmede farklı yöntemler vardır. Bu

yöntemler mRNA seviyesinde PCR kullanılarak yapılan çalışmalar ve protein seviyesinde immünohistokimya kullanılarak yapılan çalışmalardır. PCR ile yapılan çalışmalarda sadece tümöral hücrelerdeki değil nonneoplastik epitel, endotel ve lenfoid hücrelerdeki ER β mRNA'sı düzeyleri de tespit edilmektedir. Dolayısıyla hatalı olarak daha yüksek düzeyde mRNA ekspresyonu tespit edilebilmektedir (80). İmmünohistokimya ise incelenen doku görülebildiği için sadece neoplastik hücrelerdeki ER β ekspresyonu dikkate alınmaktadır. Bu nedenle ER β ekspresyonunun meme kanserinde protein düzeyinde immünohistokimya kullanılarak araştırılması daha doğru sonuçlar vermektedir (74,75,80,95,156,157). Buna karşın immünohistokimyasal çalışmalarda da ekspresyonun değerlendirilmesinde kesin görüş birliğine varılmış bir yöntem yoktur. Pozitiflik için farklı eşik değerler ve bazı çalışmalarda Allred skorlama sistemi kullanılmaktadır ve Allred sistemi kullanılan çalışmalarda da kullanılan eşik değerler farklılık göstermektedir (74,98,131,158).

Bunun yanında Palmieri ve ark. (94), bizim çalışmamızda ve literatürdeki diğer bazı çalışmalarda kullanılan %10'luk eşik değerinin sağlam bir temeli olmadığını ve %30'luk eşik değeri kullanılarak ER β cx ekspresyonunun Allred skorlama sistemi ile değerlendirilmesi gerektiğini öne sürmektedir. Ancak literatürdeki pek çok çalışmada bizimkinde olduğu gibi %10'luk eşik değeri kullanılmıştır (83,131,132,142).

Literatürdeki sonuçların farklı olmasının nedenleri arasında ER β tespit yöntemlerinin farklı olması, immünohistokimya kullanılsa bile farklı pozitiflik eşik değerlerinin kullanılması, kullanılan antikorların tüm ER β veya varyantlarını tespit etmesi ve hassasiyetlerinin farklı olması olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda ER β 1 ile normal meme dokularının %70'inde, in situ karsinomların %100'ünde ve invaziv karsinomların ise %81,5'inde pozitiflik tespit edilirken, ER β cx ekspresyonunda ise bu oranlar sırasıyla %50, %65,4 ve %63 olarak tespit edilmiştir.

Verilerimiz ER β 1 ekspresyonunun literatürler uyumlu olarak ER α ile pozitif korele olduğunu ve invaziv tümörlerde düşük histolojik grade gibi olumlu bir patolojik parametre ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Tek başına ER β cx ile klinikopatolojik özellikler arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak normal meme dokusundan invaziv karsinoma progresyonda ER β cx pozitif hücrelerin oranının arttığı saptanmıştır. Bu nedenle ER β cx ekspresyonunun meme

karsinogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda ER α +/ER β cx+ koekspresyonu gösteren invaziv karsinomların düşük histolojik grade'li olduğu tespit edilmiştir. Bu da her iki ER'yi eksprese eden tümörlerin ER α +/ER β 1+ tümörlerde olduğu gibi daha az agresif fenotipik özellik gösterdiğini düşündürmektedir. Ek olarak ER β 1'in, ER α ile koeksprese edildiğinde düşük histolojik grade ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu da ER α ve ER β 1'in daha az agresif fenotipik özelliklerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Normal meme invaziv karsinom geçişinde ER α +/ER β + koeksprese eden hücrelerin artış göstermesi meme karsinogenezinde ER ekspresyonunda artış olduğunu veya farklı ER varyantlarının karsinogenez sırasında ekspresyon paternlerini değiştirebileceğini akla getirmektedir.

Östrojen reseptör alfa, ER β ve ER β varyantının farklı koekspresyon paternlerinin literatürde farklı klinikopatolojik parametre ve tedaviye yanıt paternleriyle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (80). Yapılan çalışmalar ER β 1+ tümörlerin ER α + TamoksifenTM'e yanıt veren, iyi prognozlu tümörler olduğunu göstermiştir (83). Ayrıca ER α +/ER β + tümörler endokrin tedaviye ER α +/ER β - tümörlerden daha iyi yanıt verirler (80,131). Ek olarak ER α -/ER β + tümörler endokrin tedaviye kötü yanıt veren kötü prognozlu tümörler olduğu gözlenmiştir (80,83,131,159).

Meme kanserlerinde ER β 1 ve ER β cx ekspresyonlarının incelenmesi klinik olarak faydalı bilgiler sağlayabilir. Özellikle farklı ER'lere spesifik yan etkileri daha az hormonoterapi ajanları geliştirilebilir. Ancak ER β 'nin meme kanserlerinde ER α gibi iyi tanımlanmış bir prognostik ve prediktif faktör olabilmesi için tespit için kullanılan antikor ve immünohistokimyasal değerlendirme yöntemine standardizasyon getirilmelidir.

Östrojen reseptör beta ve varyantlarının meme karsinogenezindeki rolü, klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi ve hormonal tedaviye yanıtındaki rolünü belirlemek için iyi standardize edilmiş yöntemlerin kullanıldığı geniş serilerden oluşan çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Normal ve Neoplastik Meme Dokusunda Östrojen Alfa, Östrojen Beta-1 ve Östrojen Beta-cx Reseptörleri Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Yöntemle Araştırılması

Östrojen reseptör alfa (ER α) meme kanserlerinde iyi belirlenmiş bir prognostik belirteçtir. İkinci bir östrojen reseptörü olan östrojen reseptör beta (ER β) ise 1996 yılında keşfedilmiştir. Çalışmamızda normal, DCIS'li ve invaziv karsinomlu meme dokularında ER α , total ER β (ER β 1) ve varyantı ER β cx'in immünohistokimyasal ekspresyon paternleri ve menopozal durum, grade, evre, aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon gibi klinikopatolojik özelliklerle ilişkileri, ayrıca ER'lerin birbirleri, progesteron reseptörü (PR) ve Her-2/neu overekspresyonu ile ilişkisi araştırıldı. Serimiz 10 normal meme, 26 duktal karsinoma in situ (DCIS) ve 54 invaziv karsinomdan oluşmaktaydı. Çalışmamızda immünohistokimyasal ekspresyon formol fikse parafin bloklarda araştırıldı. Normal meme, DCIS ve invaziv karsinomda ER β 1 ekspresyonu materyallerin sırasıyla %70, %100 ve %81,5'inde, ER β cx ekspresyonu sırasıyla %50, %65,4 ve %63'ünde, ER α ekspresyonu sırasıyla %50, %53,8 ve %63'ünde pozitif olarak tespit edildi. İnvaziv karsinomlu olgularda ER β 1 ekspresyonu ile ER α ekspresyonu arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p=0.023). İnvaziv karsinomlarda ER β 1 ekspresyonu ile düşük histolojik grade arasında anlamlı ilişki vardı (p=0.038). Çalışmamızda ER α +/ER β 1+ olgularda Her-2/neu overekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı negatiflik gösterdiği (p=0.046), ER α +/ER β 1+ koekspresyonunun düşük histolojik grade'le ilişkili olduğu (p=0.001), ve normal memeden invaziv karsinoma geçişte anlamlı artış gösterdiği (p=0,050) tespit edilmiştir. Ayrıca normal memeden invaziv karsinoma progresyonda ER β cx ekspresyonu anlamlı artış göstermiştir (p=0,042). Bu da ER α ve ER β 1'in daha az agresif fenotipik özelliklerle ilişkili olduğunu, ER β cx'in ise invaziv karsinoma progresyonda rol alabileceğini düşündürmektedir. Normal meme invaziv karsinom geçişinde ER α +/ER β + koekspresyon eden hücrelerin artış göstermesi meme karsinogenezinde ER ekspresyonunda artış olduğunu veya farklı ER varyantlarının karsinogenez sırasında ekspresyon paternlerini değiştirebileceğini akla getirmektedir.

Anahtar kelimeler: İmmünohistokimya, meme kanseri, östrojen reseptör α , östrojen reseptör β , östrojen reseptör β cx

SUMMARY

Investigation of Estrogen Receptor Alpha, Estrogen Receptor Beta-1 and Estrogen Receptor Beta-cx Expression In Normal and Neoplastic Breast Tissues by Immunohistochemistry

Estrogen receptor alpha (ER α) is a well established prognostic marker in breast cancer. The second ER (ER β) was discovered in 1996. In our study immunohistochemical expression patterns of ER α , full-length ER β (ER β 1) and its spliced variant ER β cx in normal breast, DCIS and invasive carcinoma, their relationship with clinicopathological parameters such as menopausal status, grade, stage, nodal status, tumor size and vascular invasion and association of ERs with each other, progesterone receptor (PR) and Her-2/neu overexpression were investigated. Our cohort comprised 10 normal breasts, 26 ductal carcinoma in situ (DCIS) and 54 invasive breast carcinomas. Immunohistochemical expression of these markers were investigated in formalin fixed-paraffin embedded blocks. In normal breast, DCIS and invasive carcinoma positivity for ER β 1 were 70%, 100%, 81.5%, for ER β cx 50%, 65.4%, 63%, for ER α 50%, 53.8%, 63%, respectively. In invasive carcinomas ER β 1 expression had a significant relationship with ER α (p=0.023) and also ER β 1 expression was associated with low histologic grade (p=0.038). Our results revealed that ER α +/ER β 1+ tumors were significantly negative for Her-2/neu overexpression (p=0.046) and significantly related with low histologic grade (p=0.001). There was a significant increase in ER α +/ER β 1+ coexpression and ER β cx expression in progression from normal breast to invasive carcinoma (p=0.050, p=0.042). Our results indicated that ER α and ER β 1 correlate with less aggressive phenotypic features and ER β cx can take part in the progression of invasive carcinoma. Increasing of ER α +/ER β + coexpression in progression from normal breast to invasive carcinoma indicates an increase in ER expression or an alteration of expression patterns of different ER variants during carcinogenesis.

Keywords: Breast cancer, estrogen receptor α , estrogen receptor β , estrogen receptor β cx, immunohistochemistry

KAYNAKLAR

1. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC ed. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: 8th ed. Elsevier Saunders, 2009; 259-330.
2. Rosai J. Breast. In: Rosai J ed. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. New York: 9th ed. Mosby, 2004; 1763-1876.
3. Tuncer M. *Cancer control in Turkey*. Ministry of Health Department of Cancer Control. Ministry publication number: 740, Ankara 2008: 17-45.
4. Miller K. Estrogen and DNA damage: the silent source of breast cancer? *J Natl Cancer Inst* 2002; 95: 100-102.
5. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 48-65.
6. Tavassoli FA. Normal development and anomalies. In: Tavassoli FA ed. *Pathology of the Breast* 1st ed. Appleton&Lange. 1992; 1-24.
7. Silverberg SG, Masood S. The Breast. In: Silverberg SG, De Lellis RA, Frable W.J ed. *Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology* 3rd ed. Churchill Livingstone, 1997; 575-673.
8. Lester SC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N ed. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: 7th ed. Elsevier Saunders, 2005; 1119-1154.
9. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins R, Dyson M. In: *Gray's Anatomy*. 8th ed. Great Britain. 1995: 4217-4240.
10. Collins LC, Schnitt SJ. Breast. In: Mills SE ed. *Histology for Pathologists*. New York: 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 55-71.
11. Monaghan P, Perusinghe NP, Cowen P, Gusterson BA. Peripubertal human breast development. *Anat Rec* 1990; 226: 501-508.
12. Viacava P, Naccarato AG, Bevilacqua G. Apocrine epithelium of the breast: does it result from metaplasia. *Virchows Arch*. 1997; 205-220.
13. Longacre TA, Bartow SA. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Surg Pathol*. 1986; 10(6): 382-393.
14. Battersby S, Anderson TJ. Histological changes in the breast tissue that characterize recent pregnancy. *Histopathol*. 1989; 15: 415-433.
15. Tavassoli FA, Devilee P, Ellis IO, Eusebi V, Schnitt SJ, Sapino A et. al. Tumours of the Breast. In: Tavassoli FA, Devilee P ed. *WHO Classification of Tumours; Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Pres.: 2003; 9-112.

16. Page DL, Jensen RA. Evaluation and management of high risk and premalignant lesions of the breast. *World J Surg* 1994; 18: 32-38.
17. Tamaki Y, Kotsuma Y, Miyoshi Y, Noguchi S. Breast cancer risk assessment for possible tailored screening for Japanese women. *Breast Cancer* 2009; Baskida.
18. de Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, van der Graaf WTA, Oosterwijk JC, Kleibeuker JH, et al. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. *J Med Genet* 2002; 39: 225-242.
19. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, et al: Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2 (*) 1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 2002; 31: 55-59.
20. Hemminki A. The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 735-750.
21. Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, et al. "PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer.". *Science* 1997; 275: 1943-1947.
22. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2339-2347.
23. Pharoah PDP, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BAJ. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet* 2002; 31: 33-36.
24. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, Day NE, Stratton MR, Peto J, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer* 2002, 86: 76-83.
25. Peto J. Breast cancer susceptibility: a new look at an old model. *Cancer Cell* 2002; 1: 411-412.
26. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestogens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29-43.
27. Paech K, Webb P, Kuiper GG, Nilsson S, Gustafsson J, Kushner PJ, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. *Science* 1997; 277: 1508-1510.
28. Weatherman RV, Clegg NJ, Scanlan TS. Differential SERM activation of the estrogen receptors (ERalpha and ERbeta) at AP-1 sites. *Chem Biol* 2001; 8: 427-436.
29. Lazennec G, Bresson D, Lucas A, Chauveau C, Vignon F. ERβ inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells. *Endocrinology* 2001; 142: 4120-4130.
30. Erhan Y. Meme Kanseri. Mocan Kuzey G ed. *Temel Patoloji*, Güneş Kitabevi, Ankara, İstanbul 2007; 723-742.
31. Russo J, Russo IH. The etiopathogenesis of breast cancer prevention. *Cancer Lett* 1995; 90: 81-89.

32. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research, 1997. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. American Institute for Cancer Research: Washington DC.
33. Schlienger JL, Luca F, Vinzio S, Pradignac A. Obesity and cancer. *Rev Med Interne* 2009; Baskida.
34. International Agency for Research on Cancer, 2002. IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 6: Weight Control and Physical Activity. IARC Pres: Lyon 113.
35. World Cancer Research Fund.. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. American Institute for Cancer Research: Washington DC* 1997.
36. Longnecker MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 73-82.
37. Baron JA. Smoking and estrogen-related disease. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 9-22.
38. Tokunaga M, Land CE, Yamamoto T, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1980. *Radiat Res* 1987; 112: 243-272.
39. Boice CD Jr., Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-Ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res* 1991; 125: 214-222.
40. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1557-1562.
41. Glaser SL, Ambinder RF, DiGiuseppe JA, Horn-Ross PL, Hsu JL. Absence of Epstein-Barr virus EBER-1 transcripts in an epidemiologically diverse group of breast cancers. *Int J Cancer* 1998; 75: 555-558.
42. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, Radmasher M, Bittner M, Simon R, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 539-548.
43. Van't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-536.
44. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with potential clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10869.
45. West M, Blanchette C, Dressman H, Huang E, Ishida S, Spang R, et al. Predicting the clinical status of human breast cancer by using gene expression profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 11462-11467.
46. Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, Hayes MM, Hauptmann M, Wessels LFA et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol* 2008; 216: 141-150.

47. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005; 23: 7350-7360.
48. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *J Pathol* 2006; 208: 495-506.
49. Ribeiro-Silva A, Ramalho LN, Garcia SB, Brandao DF, Chahud F, Zucoloto S. p63 correlates with both BRCA1 and cytokeratin 5 in invasive breast carcinomas: further evidence for the pathogenesis of the basal phenotype of breast cancer. *Histopathology* 2005; 47: 458-466.
50. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, Paish C, Gren AR, Powe DG, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol* 2006; 208: 495-506.
51. Hannemann J, Kristel P, van Tinteren H, Bontenbal M, van Hoesel QGCM, Smit WM, et al. Molecular subtypes of breast cancer and amplification of topoisomerase IIa: predictive role in dose intensive adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2006; 95: 1334-1341.
52. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, Casagrande JT, Hoel DG. Hormonal risk factors, breast tissue age and the age-incidence of breast cancer. *Nature* 1983; 303: 767-770.
53. Mc Guire WL. Hormone receptor: their role in predicting prognosis and response to endocrine therapy. *Semin Oncol* 1978; 5: 2428-2433.
54. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, Anderson S, Mamounas E, Wickerham L, et al. Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 62-66.
55. Henderson IC. Risk factors for breast cancer development. *Cancer* 1993; 71: 2127-2140.
56. Korach KS. Insights from the study of animals lacking functional estrogen receptor. *Science* 1994; 266: 1524-1527.
57. Gustafsson JA. Estrogen receptor β —a new dimension in estrogen mechanism of action. *J Endocrinol* 1999; 163: 379-383.
58. Dupont S, Krust A, Gansmuller A, Dierich A, Chambon P, Mark M. Effect of single and compound knockouts of estrogen receptors α (ER α) and β (ER β) on mouse reproductive phenotypes. *Development* 2000; 127: 4277-4291.
59. Olefsky JM. Nuclear receptor mini review series. *J Biol Chem* 2001; 276: 36863-36864.
60. Carder PJ, Murphy CE, Dervan P, Kennedy M, McCann A, Saunders PTK, et al. A multi-centre investigation towards reaching a consensus on the immunohistochemical detection of ER β in archival formalin-fixed paraffin embedded human breast tissue. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92: 287-293.
61. Speirs V, Carder PJ, Lane S, Dodwell D, Lansdown MRJ, Hanby AM. Oestrogen receptor β : what it means for patients with breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 174-181.

62. Menasce LP, White GR, Harrison CJ, Boyle JM. Localization of the estrogen receptor locus (ESR) to chromosome 6q25.1 by FISH and a simple post-FISH banding technique. *Genomics* 1993; 17: 263-265.
63. Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, Lagerkrantz S, Lagerkrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor beta gene structure, chromosomal localization and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4258-4265.
64. Speirs V, Walker RA. New perspectives into the biological and clinical relevance of oestrogen receptors in the human breast. *J Pathol* 2007; 211: 499-506.
65. Khan SA, Rogers MA, Khurana KK, Meguid MM, Numan PJ. Estrogen receptor expression in benign breast epithelium and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 37-42.
66. Roger P, Daures JP, Maudelonde T, Pignodel C, Gleizes M, Chapelle J, et al. Dissociated overexpression of cathepsin-D and estrogen receptor α in preinvasive mammary tumors. *Hum Pathol* 2000; 31: 593-600.
67. Shoker BS, Jarvis C, Clarke RB, Anderson E, Hewlett J, Davies MPA, et al. Estrogen receptor-positive proliferating cells in the normal and precancerous breast. *Am J Pathol* 1999; 155: 1811-1815.
68. Roger P, Esslimani-Sahla M, Makela S, Gustafsson JA, Baldet P, Rochefort H. Decreased expression of estrogen receptor beta protein in proliferative preinvasive mammary tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 2537-2541.
69. Pelletier G, El-Alfy M. Immunocytochemical localization of estrogen receptors alpha and beta in the human reproductive organs. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4835-4840.
70. Pearce ST, Jordan CV. The biological role of estrogen receptors alpha and beta in cancer. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2004; 50: 3-22.
71. Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. The Dorothy P. Landon AACR Prize for Translational Research. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1980-1989.
72. Horwitz KB. The central role of progesterone receptors and progestational agents in the management and treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 14-19.
73. Jarvinen TA, Peltö-Huikko M, Holli K, Isola J. Estrogen receptor beta is coexpressed with ERalpha and PR and associated with nodal status, grade, and proliferation rate in breast cancer. *Am J Pathol* 2000; 156: 29-35.
74. Fuqua SA, Schiff R, Parra I, Moore JT, Mohsin SK, Osborne CK, et al. Estrogen receptor β protein in human breast cancer: correlation with clinical tumor parameters. *Cancer Res* 2003; 63: 2434-2439.
75. O'Neill PA, Davies MP, Shaaban AM, Innes H, Torevell A, Sibson DR, et al. 'Wild-type oestrogen receptor beta (ERbeta-1) mRNA and protein expression in Tamoxifen-treated post-menopausal breast cancers'. *Br J Cancer* 2004; 90: 1694-1702.

76. Murphy L, Cherlet T, Lewis A, Banu Y, Watson P. New insights into estrogen receptor function in human breast cancer. *Annals of Medicine* 2003; 35: 614–631.
77. Cowley SM, Parker MG. A comparison of transcriptional activation by ER α and ER β . *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 165–175.
78. Palmieri C, Cheng GJ, Saji S, Zelada-Hedman M, Wärrri A, Weihua Z, et al. Estrogen receptor beta in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2002; 9: 1–13.
79. Gustafsson JA, Warner M. Estrogen receptor beta in the breast: role in estrogen responsiveness and development of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 74: 245–248.
80. Fox EM, Davis RJ, Shupnik MA. ERbeta in breast cancer--onlooker, passive player, or active protector? *Steroids*. 2008; 73: 1039-1051.
81. Pettersson K, Delaunay F, Gustafsson JA. Estrogen receptor β acts as a dominant regulator of estrogen signaling. *Oncogene* 2000; 19: 4970-4978.
82. Weitsman GE, Skliris G, Ung K, Peng B, Younes M, Watson PH, et al. Assessment of multiple different estrogen receptor- β antibodies for their ability to immunoprecipitate under chromatin immunoprecipitation conditions. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 10: 23-31.
83. Mann S, Laucirica R, Carlson N, Younes PS, Ali N, Younes A, et al. Estrogen receptor beta expression in invasive breast cancer. *Hum Pathol* 2001; 32: 113–118.
84. Chi A, Chen X, Chirala M, Younes M. Differential expression of estrogen receptor beta isoforms in human breast cancer tissue. *Anticancer Res* 2003; 23: 211-216.
85. Saji S, Omoto Y, Shimizu C, Warner M, Hayashi Y, Horiguchi S, et al. Expression of estrogen receptor (ER) (beta)cx protein in ER(alpha)-positive breast cancer: specific correlation with progesterone receptor. *Cancer Res* 2002; 62: 4849-4853.
86. Gruvberger-Saal SK, Bendahl PO, Saal LH, Laakso M, Hegardt C, Eden P, et al. Estrogen receptor beta expression is associated with tamoxifen response in ERalpha-negative breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1987-1994.
87. Jarvinen TA, Pelto-Huikko M, Holli K, Isola J. Estrogen receptor beta is coexpressed with ERalpha and PR and associated with nodal status, grade, and proliferation rate in breast cancer. *Am J Pathol* 2000; 156: 29-35.
88. Omoto Y, Inoue S, Ogawa S, Toyama T, Yamashita H, Muramatsu M, et al. Clinical value of the wild-type estrogen receptor beta expression in breast cancer. *Cancer Lett* 2001; 163: 207–212.
89. Speirs V, Parkes AT, Kerin MJ, Walton DS, Carleton PJ, Fox JN, et al. Coexpression of estrogen receptor alpha and beta: poor prognostic factors in human breast cancer? *Cancer Res* 1999; 59: 525–528.
90. Speirs V, Malone C, Walton DS, Kerin MJ, Atkin SL. Increased expression of estrogen receptor beta mRNA in tamoxifen-resistant breast cancer patients. *Cancer Res* 1999; 59: 5421–5424.

91. Leygue E, Dotzlaw H, Watson PH, Murphy LC. Altered estrogen receptor alpha and beta messenger RNA expression during human breast tumorigenesis. *Cancer Res* 1998; 58: 3197-3201.
92. Green CA, Peter MB, Speirs V, Shaaban AM. The potential role of ER β isoforms in the clinical management of breast cancer. *Histopathology* 2008; 53: 374-380.
93. Esslimani-Sahla M, Kramar A, Simony-Lafontaine J, Warner M, Gustafsson J-A, Rochefort H. Increased estrogen receptor β cx expression during mammary carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3170-3174.
94. Palmieri C, Lam EW-F, Mansi J, MacDonald C, Shousha S, Madden P, et al. The expression of ER β cx in human breast cancer and the relationship to endocrin therapy and survival. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2421-2428.
95. Omoto Y, Kobayashi S, Inoue S, Ogawa S, Toyama T., Yamashita H, et al. Evaluation of estrogen receptor β wild-type and variant protein expression and relationship with clinicopathological factors in breast cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 380-386.
96. Weihua Z, Saji S, Makinen S, Cheng G, Jensen EV, Warner M, et al. Estrogen receptor (ER) β , a modulator of ER α in the uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 5936-5941.
97. Xu Q, Lee C. Discovery of novel splice forms and functional analysis of cancer-specific alternative splicing in human expressed sequences. *Nucleic Acids Res* 2003; 31: 5635-5643.
98. Skliris GP, Munot K, Bell SM, Carder PJ, Lane S, Horgan K, et al. Reduced expression of estrogen receptor β in invasive breast cancer and its re-expression using DNA methyl transferase inhibitors in a cell line model. *J Pathol* 2003; 201: 213-220.
99. Zhao C, Lam EW-F, Sunters A, Enmark E, De Bella MT, Coombes RC, et al. Expression of estrogen receptor β isoforms in normal breast epithelial cells and human breast cancer: regulation by methylation. *Oncogene* 2003; 22: 7600-7606.
100. Hanna W. Testing for HER2 status. *Oncology* 2001; 61: 22-30.
101. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Hirota T, Tsugane S, Watanabe S, et al. Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of c-erbB-2 gene in breast carcinoma. A retrospective analysis of 176 cases. *Cancer* 1990; 65: 1794-1800.
102. Battifora H, Gaffey M, Esteban J, Mehta P, Bailey A, Faucett C, et al. Immunohistochemical assay of neu/c-erbB-2 oncogene product in paraffin-embedded tissues in early breast cancer: retrospective follow-up study of 245 stage I and II cases. *Mod Pathol* 1991;4: 466-474.
103. Ellis GK, Gown AM. New applications of monoclonal antibodies to the diagnosis and prognosis of breast cancer. *Pathol Annu* 1990; 25: 193-235.
104. Heintz NH, Leslie KO, Rogers LA, Howard PL. Amplification of the c-erb B-2 oncogene and prognosis of breast adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 160-163.

105. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, et al. Her-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2894-2904.
106. Umekita Y, Souda M, Ohi Y, Sagara Y, Rai Y, Takahama T, et al. Expression of wild-type estrogen receptor beta protein in human breast cancer: specific correlation with Her-2/neu overexpression. *Pathol Int* 2006; 56: 423-427.
107. Anderson E. The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 197-201.
108. Rosa FE, Caldeira JRF, Felipes J, Bertonha FB, Quevedo FC, Domingues MAC, et al. Evaluation of estrogen receptor α and β and progesterone receptor expression and correlation with clinicopathologic factors and proliferative marker Ki-67 in breast cancers. *Hum Pathol* 2008; 39: 720-730.
109. Wiseman BS, Werb Z. Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. *Science* 2002; 296: 1046-1049.
110. Tlsty TD, Hein PW. Know thy neighbor: stromal cells can contribute oncogenic signals. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 54-59.
111. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 2005; 205: 248-254.
112. Hwang ES, DeVries S, Chew KL, Moore DH 2nd, Kerlikowske K, Thor A, et al. Patterns of chromosomal alterations in breast ductal carcinoma in situ. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5160-5167.
113. Tot T. DCIS, cytokeratins and the theory of the sick lobe. *Virchows Arch* 2005; 447: 1-8.
114. Rakha EA, Abd El Rehim DM, Pinder SE, Lewis SA, Ellis IO. E-cadherin expression in invasive non-lobular carcinoma of the breast and its prognostic significance. *Histopathology* 2005; 46: 685-693.
115. Abd El Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Bell J, Blamey RW, Robertson JF, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol* 2004; 203: 661-671.
116. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
117. Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 2002; 347: 1593-1603.
118. Wang J, Costantino JP, Tan-Chiu E, Wickerham DL, Paik S, Wolmark N. Lower-category benign breast disease and the risk of invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 616-620.
119. Iqbal M, Davies MP, Shoker BS, Jarvis C, Sibson DR, Sloane JP. Subgroups of non-atypical hyperplasia of breast defined by proliferation of oestrogen receptor-positive cells. *J Pathol* 2001; 193: 333-338.

120. Porter D, Lahti-Domenici J, Keshaviah A, Bae YK, Argani P, Marks J, et al. Molecular markers in ductal carcinoma in situ of the breast. *Mol Cancer Res* 2003; 1: 362-375.
121. Reis-Filho JS, Simpson PT, Galea T, Lakhani SR. The molecular genetics of breast cancer: The contribution of comparative genomic hybridization. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 713-725.
122. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, Jones C, Parry S, Sloane JP, et al. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 734-746.
123. Kaya H. Meme kanserinde karsinogenez ve moleküler yöntemler. Meme Hastalıkları Temel Patoloji Kursu, 25-26 Kasım 2006, Ankara.
124. Gong G, DeVries S, Chew KL, Cha I, Ljung BM, Waldman FM. Genetic changes in paired atypical and usual ductal hyperplasia of the breast by comparative genomic hybridization. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2410-2414.
125. Reis-Filho JS, Lakhani SR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease. Genetic alterations in pre-invasive lesions. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 313-319.
126. Kuroda H, Tamaru J, Takeuchi I, Ohnisi K, Sakamoto G, Adachi A, et al. Expression of E-cadherin, alpha-catenin, and beta-catenin in tubulolobular carcinoma of the breast. *Virchows Arch* 2006; 448: 500-505.
127. O'Malley FP, Bane A. An update on apocrine lesions of the breast. *Histopathology* 2008; 52: 3-10.
128. Carter D, Connolly J, Ellis IO, Eusebi V, Finkel G, Gorstein F, et al. Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma In Situ. *Hum Pathol* 1997; 28: 1221-1225.
129. 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: 403-410.
130. Shaaban AM, Green AR, Karthik S, Alizadeh Y, Hughes TA, Harkins L, et al. Nuclear and cytoplasmic expression of ER β 1, ER β 2, and ER β 5 identifies distinct prognostic outcome for breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 5228-5235.
131. Nakopoulou L, Lazaris AC, Panayotopoulou EG, Giannopoulou I, Givalos N, Markaki S, et al. The favourable prognostic value of oestrogen receptor {beta} immunohistochemical expression in breast cancer. *J Clin Pathol* 2004; 57: 523-528
132. Honma N, Takubo K, Akiyama F, Kasumi F, Sawabe M, Arai T, et al. Expression of oestrogen receptor-beta in apocrine carcinomas of the breast. *Histopathology* 2007; 50: 425-433.
133. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet* 2000; 355: 1822.
134. Smith I. Adjuvant treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 82-87.

135. Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, Garcia M. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 51: 55-67.
136. Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51: 227-238.
137. Azzopardi JG, Chepick OF, Hartmann WH, et al. Histologic typing of breast tumours. *Am J Clin Pathol* 1986; 78: 806-816.
138. Helin EJ, Helle MJ, Kollioniemi OP, Isola JJ. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in human breast carcinoma. Correlation with histopathology and DNA flow cytometry. *Cancer* 1989; 63: 1761-1767.
139. Mohammed RJ, Lakatua DJ, Haus E, Yasmineh WC. Estrogen and progesterone receptors in human breast cancer. Correlation with histologic subtype and degree of differentiation. *Cancer* 1986; 58: 1076-1081.
140. Pich A, Bussolati G, DiCarlo F. Production of casein and presence of oestrogen receptors in human breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58: 1483-1484.
141. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 1996; 77: 113-120.
142. Honma N, Horii R, Iwase T, Saji S, Younes M, Takubo K, et al. Clinical importance of Estrogen receptor- β evaluation in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3727-3734.
143. Enmark E, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta: a novel receptor opens up new possibilities for cancer diagnosis and treatment. *Endocr Rel Cancer* 1998; 5: 213-222.
144. Borgquist S, Holm C, Stendahl M, Anagnostaki L, Landberg G, Jirström K. Oestrogen receptors α and β show different associations to clinicopathological parameters and their co-expression might predict a better response to endocrin treatment in breast cancer. *J Clin Pathol* 2008; 61: 197-202.
145. Jarzabek K, Koda M, Kozlowski L, Mittre H, Sulkowski S, Kottler ML, et al. Distinct mRNA, protein expression patterns and distribution of oestrogen receptors α and β in human primary breast cancer: Correlation with proliferation marker Ki-67 and clinicopathological factors. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2924-2934.
146. Miyoshi Y, Taguchi T, Gustafsson JA, Noguchi S. Clinicopathological characteristics of estrogen receptor-beta-positive human breast cancers. *Jpn J Cancer Re* 2001; 92: 1057-1061.
147. Saji S, Hirose M, Toi M. Clinical significance of estrogen receptor β in breast cancer. *Cancer Chemoter Pharmacol* 2005; 56: 21-26.
148. Skliris GP, Carder PJ, Lansdown MRJ, Speirs V. Immunohistochemical detection of ER β in breast cancer: towards more detailed receptor profiling? *Br J Cancer*, 2001; 84: 1095-1098.

149. Honma N, Saji S, Kurabayashi R, Aida J, Arai T, Horii R, et al. Oestrogen receptor-beta-1 but not oestrogen receptor-beta-cx is of prognostic value in apocrine carcinoma of the breast. *APMIS* 2008; 116: 923-930.
150. Esslimani-Sahla M, Simony-Lafontaine J, Kramar A, Lavaill R, Mollevi C, Warner M, et al. Estrogen receptor beta (ERbeta) level but not its ERbeta-cx variant helps to predict tamoxifen resistance in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10: 5769–5776.
151. Ogawa S, Inoue S, Watanabe T, Orimo A, Hosoi T, Ouchi Y, et al. Molecular cloning and characterization of human estrogen receptor beta-cx: A potential inhibitor of estrogen action in human. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 3505-3512.
152. Choi Y, Pinto M. Estrogen receptor β in breast cancer: associations between ERbeta, hormonal receptors, and other prognostic biomarkers. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005; 13: 19-24.
153. Myers E, Fleming F, Crotty T, Kelly G, McDermott E, O’Higgins N, et al. Inverse relationship between ER-beta and SRC-1 predicts outcome in endocrine resistant breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1687–1693.
154. Rody A, Diallo R, Poremba C, Speich R, Wuelfing P, Kissler S, et al. Estrogen receptor α and β , progesteron receptor, pS2 and Her-2/neu expression delineate different subgroups in ductal carcinoma in situ of the breast. *Oncol Rep* 2004; 12: 695-699.
155. Giocca DR, Gago FE, Fanelli MA, Calderwood SK. Co-expression of steroid receptors (estrogen receptor alpha and/or progesteron receptors) and Her-2/neu: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102: 32-40.
156. Vinayagam R, Sibson DR, Holcombe C, Aachi V, Davies MP. Association of oestrogen receptor beta 2 with outcome of adjuvant endocrin treatment for primary breast cancer-a retrospective study. *BMC Cancer* 2007; 7: 131.
157. Balfe P, McCann A, McGoldrick A, McAllister K., Kennedy M, Dervan P, et al. Estrogen receptor alpha and beta profiling in human breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 469-474.
158. Shaaban AM, O’Neill PA, Davies MPA, Sibson R, West CR, Smith PH, et al. Declining estrogen receptor beta expression defines malignant progression of human breast neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1502-1512.
159. Murphy LC, Watson PH. Is oestrogen receptor-beta a predictor of endocrine therapy responsiveness in human breast cancer? *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 327-334.