



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Patoloji Kliniđi Eğitim ve İdari Sorumlusu Doç. Dr. Erol Rüştü BOZKURT

**MİKROPAPİLLER TİP İNVAZİV MEME
KARSİNOMLARINDA TÜMÖR HÜCRELERİ VE
ONLARI ÇEVRELEYEN KANSER-İLİŞKİLİ
FİBROBLASTLARDA GALECTİN-3'ÜN
İMMUNHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONU VE
KLİNİK-PATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Yasemin ÇAKIR

PATOLOJİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. E.CANAN KELTEN TALU

İSTANBUL

2017

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EMBRİYOLOJİ.....	3
2.2. ANATOMİ.....	3
2.3. FİZYOLOJİ VE HİSTOLOJİ	5
2.4. MEME KANSERİ.....	7
2.4.1. Epidemiyoloji	7
2.4.2. Etiyoloji	7
2.4.3. Sınıflama.....	8
2.4.4. Patolojik TNM Evrelemesi	11
2.4.5. Klinik Evreleme	12
2.5. MİKROPAPİLLER MEME KARSİNOMU	13
2.6. KANSER İLİŞKİLİ FİBROBLASTLAR.....	16
2.7. GALECTİN- 3.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. OLGU SEÇİMİ	24
3.2. HİSTOLOJİK DERECELENDİRME	25
3.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA YÖNTEMİ	26
3.4. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	26
3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	59
7. KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR

ALİ: Anjiolenfatik invazyon

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ER: Östrojen reseptörü

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

İDK, NOS: İnvaziv duktal karsinom, başka türlü sınıflanamayan

İMPK: İnvaziv mikropapiller karsinom

KİF: Kanser ilişkili fibroblast

Non- İMPK: İnvaziv mikropapiller karsinom dışı

PNİ: Perinöral invazyon

pN: N (aksiller lenf nodu) evresi

PR: Progesteron reseptörü

pT: T (tümör boyutu) evresi

TDLÜ: Terminal duktal lobüler ünite

TNMK: Triple negatif meme kanseri

ŞEKİLLER

Şekil 1. 6 haftalık embriyodan doğuma kadar geçen dönemde memenin embriyolojik gelişimi	4
Şekil 2. Memenin lobları ve meme başından (N) başlayarak ilerleyen toplayıcı duktus (CD), laktiferöz sinüs (LS), segmental duktus (SD), subsegmental duktus (SSD), terminal duktus (TD) ve lobül (L)	5
Şekil 3. Kansere ilişkili fibroblastların köken aldığı farklı hücre grupları.....	17
Şekil 4. KİF'lerin lokal invazyon mekanizmalarındaki rolleri	18

RESİMLER

Resim 1. Normal meme dokusunun bileşenleri olan ekstralobüler duktuslar ile terminal duktus ve asinüslerden oluşan TDLU yapıları (8).....	6
Resim 2. Boşluklar içerisinde yüzer gibi duran küçük hücre grupları.....	13
Resim 3. Fibrovasküler kor içermeyen küçük hücre grupları.....	14
Resim 4. Tümör hücre gruplarının stromaya bakan yüzlerinde EMA immunhistokimyasal boyanması.....	14
Resim 5. Terminal duktallobüler ünite yapıları izlenmekte. Bu üniteyi oluşturan asinus yapılarında, bazılarında daha belirgin olmak üzere Galectin-3 ile sitoplazmik nitelikte güçlü boyanma izlenmekte.	29
Resim 6. Tümör dışı alanlarda stromal fibroblastlarda sitoplazmik pozitif boyanma varlığı	29
Resim 7. İnvaziv tümör hücrelerinde Galectin-3 boyanma özellikleri A) Tümörde negatif (iç kontrol olarak tümör dışı fibroblastlar ve bazı iltihabi hücrelerde boyanma görülmekte), B)zayıf, C)orta, D)güçlü şiddette sitoplazmik boyanma varlığı.....	30
Resim 8. Kanseri ilişkili fibroblastlarda Galectin-3 boyanması A) güçlü B) zayıf.....	30

TABLolar

Tablo 1. DSÖ 2012 meme karsinomlarının morfolojik sınıflandırılması.....	8
Tablo 2. Meme kanserlerinde ER, PR, HER2 ve Ki-67 ile immunhistokimyasal incelemeye dayalı moleküler alt tiplene	10
Tablo 3. AJCC 7. basımına göre meme karsinomlarında TNM evrelemesi.....	11
Tablo 4. AJCC 7. basımına göre meme karsinomlarında klinik evreleme	12
Tablo 5. Scarff- Bloom- Richardson derecelendirme sistemi.....	25
Tablo 6. İMPK grubunu oluşturan olguların klinik ve patolojik özelliklerinin dağılımı	33
Tablo 7. İMPK grubunu oluşturan olguların moleküler alt tiplere göre dağılımı.....	34
Tablo 8. Non- İMPK grubunu oluşturan olguların klinik ve patolojik özelliklerinin dağılımı	36
Tablo 9. İMPK grubunda Galectin-3 ile boyanma özellikleri	41
Tablo 10. Non-İMPK grubunda Galectin-3 ile boyanma özellikleri	42
Tablo 11. İMPK ve Luminal A grubunun klinik ve patolojik verilerinin karşılaştırılması .	43
Tablo 12. İMPK ve Luminal B grubunun klinik ve patolojik verilerinin karşılaştırılması .	44
Tablo 13. İMPK ve HER2 grubunun klinik ve patolojik verilerinin karşılaştırılması	45
Tablo 14. İMPK ve TNMK grubunun klinik ve patolojik verilerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 15. İMPK grubunu oluşturan olgulara ait izlem bilgileri	47
Tablo 16. Non- İMPK grubunu oluşturan olgulara ait izlem bilgileri	49

MİKROPAPİLLER TİP İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA TÜMÖR HÜCRELERİ VE ONLARI ÇEVRELEYEN KANSER İLİŞKİLİ FİBROBLASTLARDA GALECTİN-3'ÜN İMMUNHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONU VE KLİNİK-PATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Çalışmamızda kendine özgü morfolojisi olan İMPK'larda bu morfolojinin şekillenmesinde tümör hücreleri ve çevre stromada Galectin-3'ün hücre adhezyonuna yönelik rolünü araştırmayı amaçladık. Bunun için tümör ve çevre stromadaki Galectin-3 immunhistokimyasal ekspresyon düzeyini, İMPK ile mikropapiller morfoloji sergilemeyen ve moleküler olarak alt tiplene yaptığımız meme karsinomları ile karşılaştırdık.

Kliniğimizde 2010- 2016 yılları arasında incelenmiş 860 meme karsinomu rezeksiyon materyaline ait hematoksilen& eozin boyalı preparatlar retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. Tanı anında metastatik hastalığı olan, neoadjuvan tedavi almış, klinik takip bilgileri veya bloklarına ulaşamayan olgular çalışma dışı bırakıldı. %10 ve üzeri mikropapiller komponent içeren olgular ayrıldı. Galectin-3 immünhistokimyasal boyanma özelliklerini karşılaştırmak üzere, moleküler olarak alt tiplendirilmiş ve mikropapiller morfoloji göstermeyen toplam 72 invaziv meme karsinomu olgusu not edildi.

Buna göre çalışmaya 35 İMPK olgusu ile 72 non-İMPK olgusu (17 olgu Luminal A, 18 olgu Luminal B, 20 olgu HER2, 17 olgu Triple negatif meme karsinomu) dahil edildi. İnvaziv tümöral hücrelerde Galectin-3 immunhistokimyasal boyanma düzeyi arasındaki anlamlı tek fark İMPK ile Luminal A grubu arasında saptandı. Buna göre İMPK grubunda, tümör hücrelerinde Galectin-3 ekspresyonu, Luminal A grubunu oluşturan tümör hücrelerine göre daha fazla idi. Her iki grup arasında stromal fibroblastlarda Galectin-3 ekspresyonu bakımından fark saptanmadı. Stromal fibroblastlarda Galectin-3 ekspresyonu bakımından anlamlı tek fark ise İMPK grubu ile triple negatif meme karsinomları arasında saptandı.

Buna göre stromal fibroblastlarda Galectin-3 ekspresyon kaybı triple negatif meme karsinomlarında daha belirgindi.

Çoğu Luminal A fenotipte olgudan oluşan İMPK grubunda, tümör hücrelerinde Galectin-3 ekspresyonunun, karşılaştırma yapılan Luminal A grubuna göre daha yüksek olması, mikropapiller morfolojinin şekillenmesinde Galectin-3'ün bir rolü olabileceğini düşündürmüştür. Genel bir bilgi olarak, İMPK'lar daha çok anjiolenfatik invazyon ile aksiller lenf nodu metastazı yaparken, triple negatif meme karsinomları daha çok organ metastazı (akciğer, beyin gibi) yapmaktadır. Bu durumu göz önüne aldığımızda İMPK grubunda stromal fibroblastlardaki Galectin-3 ekspresyonunun triple negatif meme karsinomu grubuna göre korunuyor olması, İMPK olgularında triple negatif meme karsinomlarından daha farklı mekanizmalar üzerinden tümör yayılımı ve metastazı gelişebileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Mikropapiller karsinom, Galectin-3, kanser ilişkili fibroblast, meme kanseri moleküler klasifikasyon

IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF GALECTIN-3 IN TUMOR CELLS AND PERITUMORAL CANCER ASSOCIATED FIBROBLASTS IN MICROPAPILLARY BREAST CARCINOMA AND THEIR RELATIONSHIP WITH CLINICAL-PATHOLOGICAL PARAMETERS

SUMMARY

We investigate the role of galectin-3 on cell adhesion within the tumor cells and in peritumoral stromal fibroblast in patients with primary micropapillary carcinoma of the breast. We aimed to search the role of Galectin-3 on the unique morphology of micropapillary formation. We compared the immunohistochemical staining levels of Galectin-3 (both in tumor cells and stromal fibroblast) between the group of IMPC and each of molecularly subdivided groups of non-IMPC.

We reviewed the H&E stained slides obtained from surgical excision materials of 860 cases with primary breast carcinoma, retrospectively. The exclusion criterias for the study were as these; metastatic disease at the time of diagnosis, the presence of history for neoadjuvant chemotherapy, the absence of clinical follow-up and absence of paraffin blocks for immunostaining. The presence of at least 10 % of micropapillary component was required for IMPC group.

In this study, there were 35 cases in IMPC and 72 cases in non-IMPC group (17 cases were in Luminal A, 20 in luminal B, 20 in HER2 and 17 cases in TNBC). There was a statistically significant relationship only between the IMPC and Luminal A group in terms of the immunostaining levels of Galectin-3 within the invasive tumor cells. According to this, expression of Galectin-3 within the tumor cells of IMPC group was more than that of tumor cells in Luminal A group. However, no significant relationship was found for Galectin-3 expression in peritumoral stromal fibroblasts between these two group. The significant difference for Galectin-3 expression in peritumoral stromal fibroblast was found only

between the groups of IMPC and TNBC. According to this, the loss of Galectin-3 expression was more prominent in stromal fibroblasts of TNBC group than that of stromal fibroblasts of IMPC.

Since the tumor cells in IMPC group (mostly in Luminal A phenotype) has a higher expression levels of Galectin-3 in contrast to Luminal A group (Non-IMPC), we considered that Galectin-3 may have a role in forming the micropapillary structures. As a general knowledge, whereas IMPCs have a tendency to lymphovascular invasion and lymph node metastasis, TNBCs show metastases to the visceral organs such as the lung and brain. In this study, the preservation of Galectin-3 expression in stromal fibroblasts of IMPC compared to stromal fibroblasts of TNBC let us consider that IMPC has different mechanisms responsible for tumor infiltration and metastasis than TNBC.

Key words: Micropapillary carcinoma, Galectin-3, cancer associated fibroblast, molecular classification of breast carcinoma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda deri kanserleri dışarıda bırakıldığında en fazla görülen kanserdir (1, 2). Gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine bağlı olarak sağ kalım süreleri artmakla birlikte hala kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir (1, 3).

İnvaziv mikropapiller karsinom (İMPK), belirgin bir fibrovasküler kor içermeyen, küçük morul benzeri grupların adeta boşluklar içinde yüzer gibi durduğu özgün morfolojiye sahip özel bir karsinom histolojik alt tipidir (4). Meme en sık görüldüğü organlardan biridir. Meme dışında, akciğer, genitoüriner sistem ve kolon gibi pek çok organda tanımlanmıştır (5-7). Mikropapiller tip karsinomlar diğer karsinomlarla karşılaştırıldıklarında daha sık anjiolenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı yapabilmektedirler (4).

Kanser, malign epitelyal hücrelerin kendi başına büyümeyi başardığı bir neoplastik kitle değildir. Kanser hücrelerinin büyümesi, içinde buldukları tümör stromasındaki her türlü hücresel komponent ile etkileşimin bir sonucudur. Tümör hücreleriyle iletişimde en önemli stromal komponentlerin başında kanser ilişkili fibroblastlar (KİF) / reaktif fibroblastlar gelmektedir. Kanser ilişkili fibroblastlar ile tümör hücreleri arasındaki karmaşık süreçler sonucunda kanser progresyonunu kolaylaştırıcı veya önleyici bir mikro çevre sağlanmaktadır (8).

Galectin-3, beta-galaktozid bağlayıcı protein ailesinin bir üyesidir. Normal ve patolojik dokularda, apoptozis düzenlenmesi, hücre-hücre adezyonu, hücre-matriks etkileşimi, immun düzenlenme, anjiogenez ve metastazda önemli rol oynamaktadır (9, 10). Malign transformasyonda hücre içinde ve stromada

Galectin-3'ün değişen düzeyleri pek çok kanserde bildirilmiş, bazı kanser tiplerinde bunun prognoz ile ilişkili olabileceği ve Galectin-3 hedefli tedavilerin geliştirilebileceği bildirilmiştir (9).

Bu çalışmada amacımız, kliniğimizde tanı almış primer invaziv mikropapiller meme karsinomları ile moleküler olarak alt tiplene yaptığımız ve mikropapiller karsinom morfolojisi sergilemeyen sıradan invaziv duktal karsinom olguları arasında, invaziv tümör ve tümörü çevreleyen stromal fibroblastlarda, Galectin-3 antikorunda immunhistokimyasal ekspresyonu bakımından farkları araştırmak idi.

2. GENEL BİLGİLER

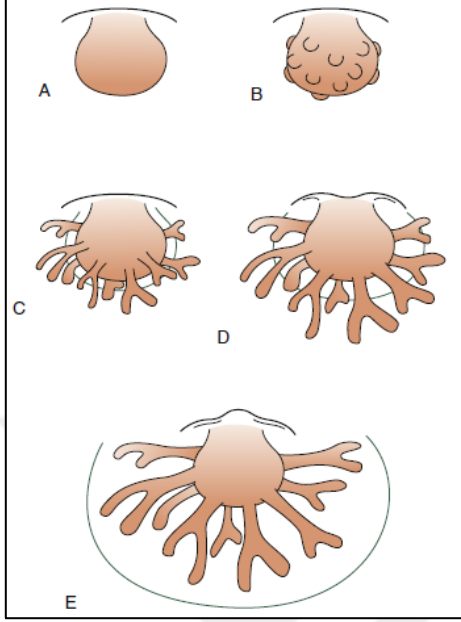
2.1. EMBRİYOLOJİ

Meme bezlerinin ilk belirtisi, 5 haftalık fetusta ventral yüzde epiderminin meme çizgisi adı verilen bir hat boyunca bant şeklinde kalınlaşmasıdır. Fetus 6 haftaya ulaştığında bu meme çizgisinin pektoral bölgedeki küçük bir kısmı dışında tamamı kaybolur. (11)

Meme gelişimi erken evrelerde seks steroidlerinden bağımsızdır. 15. Haftada geçici olarak öncelikle mezenkimde olmak üzere testesterona duyarlılık kazanır. Testesteronun etkisi altında mezenkim dokusu epitelyal uzantılar etrafında yoğunlaşır. Mezenkim içinde meme lob ve segmentlerini oluşturacak olan solid hücre kordonları meydana gelir. 20. ve 32. haftalar arasında mezenkimin büyük bir kısmı yağ dokusuna diferensiyel olur. Gebeliğin son 8 haftasında epitelyal kordonlar kanalize olur ve dallanır, lobüloalveolar yapılar oluşur. Laktiferöz duktusların yaklaşmasıyla epidermiste bir çöküntü oluşur. Doğuma yakın bu çöküntü altındaki mezenkimin proliferasyonu ile meme başı oluşur (12). (Şekil.1)

2.2. ANATOMİ

Matür meme dokusu, göğüs ön duvarının her iki tarafında yuvarlaklaşmış çıkıntılar halinde bulunur. Ana kitlesini vertikal eksende 2. ve 6. torakal kostalar arasında, horizontal eksende ise orta aksiller çizgi ve sternum arasında oluşturarak pektoral fasya üzerinde yerleşir (3).



Şekil 1. 6 haftalık embriyodan doğuma kadar geçen dönemde memenin embriyolojik gelişimi; epitelial primordium (A), duktus oluşumunun başlaması (B), erken duktus yapıları (C), inverted memebaşı aşaması (D), duktusların uzaması ve meme başı eversiyonu (E) (3)

Memenin arteriyel kanlanmasını aksiller arterin dalları, internal torasik arter (anterior interkostal dalları aracılığıyla) ve bazı posterior interkostal arterler sağlar. Memeyi besleyen aksiller arterin dalları üst torasik arter, lateral torasik ve subskapuler arterler ve torakoakromial trunkusun pektoral dallarıdır. Memenin venöz drenajı areola çevresindeki pleksustan başlar ve parankimal dokudan devam ederek yukarıda bahsi geçen arterlere eşlik eder; ancak ek yüzeysel venöz bir pleksus da vardır (13).

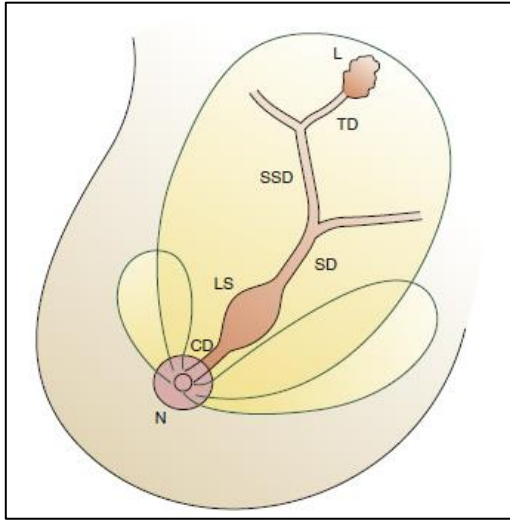
Memenin lenfatik akımı başlıca aksiller lenf nodlarıdır. Ancak bunun yanısıra nonaksiller lenf nodları olan mammaria interna arteri ve veni boyunca lokalize mammaria interna lenf nodlarına da akım mevcuttur (13).

Memenin innervasyonu genelde 4. 5. ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları ile olmaktadır. 4. interkostal sinir dalları meme başını innerve etmektedir. Ayrıca 2., 3., ve 6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları ile C3 ve C4'ten gelen supraklaviküler sinirler memeyi innerve edebilirler (13).

2.3. FİZYOLOJİ VE HİSTOLOJİ

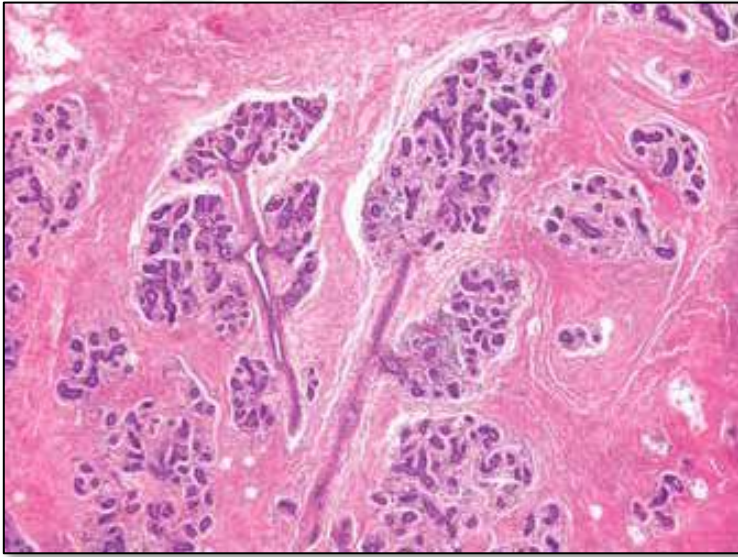
Meme, ekzokrin bir bez olup esas kitlesini, bireysel farklılıklardan, yaş ve hormonal durumdan etkilenen yağ dokusu ve fibröz bağ doku meydana getirir. Ancak fonksiyonel yapılanmasını sağlayan duktal ve glandüler elemanlardır.

Meme başı ve areola, meme dokusunu örten çok katlı skuamöz epitel ile döşelidir. Laktasyonda olmayan memede toplayıcı kanalların meme başına açıldığı noktalar keratin tıkaçlar ile kaplıdır. Toplayıcı kanalların skuamöz epiteli sırasıyla psödostratifiye kolumnar epitele ve küboid kolumnar epitele geçiş gösterir. Meme başında her biri bir meme lobunu temsil eden yaklaşık 20 adet toplayıcı kanal orifisi mevcuttur. Toplayıcı kanalların devamındaki kısım, laktasyon sırasında sütün biriktiği laktiferöz sinüslerdir. Daha sonra ise laktiferöz sinüsler, segmental kanallar, terminal kanallar ile devam ederek nihayetinde lobül yapılarına ulaşmaktadır. Her lob 20- 40 lobül içermektedir. Lobül, küçük glandüler yapılardan oluşan asinüs ve terminal duktustan oluşur (Şekil.2).



Şekil 2. Memenin lobları ve meme başından (N) başlayarak ilerleyen toplayıcı duktus (CD), laktiferöz sinüs (LS), segmental duktus (SD), subsegmental duktus (SSD), terminal duktus (TD) ve lobül (L)(3)

Memenin temel yapısal ünitesi ve aktif proliferasyon gösteren kısmı terminal duktal lobüller ünitesi (TDLU)'dir (Resim.1). Bu ünite lobül ve onun terminal kanalından oluşur. Memenin neredeyse tüm kanal sistemi küboid epitel ile döşelidir. Bu küboid epitel için kullanılan immünohistokimyasal belirteçler düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler olan sitokeratin 7-8-18-19'dur. Luminal tabakayı oluşturan küboid epitelin bazal yüzeyinde myoepitel hücrelerinde oluşan bir katman mevcuttur. Bazal kısımda bu myoepitel hücre tabakası her zaman bulunur ancak histolojik görünümü çok değişken (yassı, iğsi, berrak sitoplazmalı..) olabilir. Myoepitel hücrelerinin varlığı immunhistokimyasal olarak yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler (sitokeratin 5/6, 14, 17), S100, düz kas aktini, kalponin, p63, cd10, p75 gibi pek çok belirteç ile gösterilebilir (3).



Resim 1. Normal meme dokusunun bileşenleri olan ekstralobüller duktuslar ile terminal duktus ve asinüslerden oluşan TDLU yapıları (8).

Memenin normal histolojik görünümü fizyolojik süreçlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle yaş, menstürel siklusun dönemleri, hormonal durum, gebelik, laktasyon, ilaç kullanımı gibi birçok etken lobüllerin histolojik görünümünde, her biri normal kabul edilen farklılıklara yol açabilir (3, 12).

2.4. MEME KANSERİ

2.4.1. Epidemiyoloji

Kanser, Amerika Birleşik Devletleri'nde kalp hastalıklarından sonra en çok ölüme neden olan hastalıktır (14). Meme kanseri ise deri kanserleri hariç tutulduğunda kadınlarda en sık görülen kanserdir (1). Ayrıca kadınlarda, kansere bağlı ölüm sıralamasında, akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır. Meme kanseri insidansı kültür, ırk, sosyoekonomik durum gibi bazı parametrelerle ilişkilidir. Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da kadınlarda 75 yaşından önce meme kanseri gelişme ihtimali Afrika, Güney ve Doğu Asya'daki kadınlara göre 3 kat daha fazladır (1). Türkiye'de meme kanseri insidansının 2010 yılı itibarıyla 50/100.000'e ulaştığı düşünülmektedir. Bu oranın mammografik taramaların artması, nüfusun yaşlanması ve yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle giderek artması beklenmektedir (13).

2.4.2. Etiyoloji

Meme kanseri multifaktöriyel bir hastalıktır. Kadın cinsiyet ve ileri yaş meme kanseri için majör risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

Birinci derece yakınında meme kanseri olan, dens bir memeye sahip kadınlarda artmış risk mevcuttur. Menarş yaşı erken, doğum yapmamış, geç yaşta menopoza girmiş, infertil ya da emzirmemiş kadınlarda artmış endojen östrojen maruziyeti sonucu östrojen reseptörü pozitif meme kanseri görülme riski fazladır. 30 yaşından önce doğum yapmış olmanın koruyucu etkisi vardır.

BRCA 1 ve BRCA 2 gen mutasyonları meme kanserlerinin %5-10'u ile ilişkilidir. Bu gen mutasyonlarını taşıyanlarda meme kanseri gelişme riski genel popülasyona göre belirgin şekilde fazladır.

Yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilecek kimi faktörlerin de meme kanseri ile ilişkisi vardır. Yağdan zengin, yüksek kalorili diyetlerle beslenen, fiziksel egzersiz yapmayan toplumlarda, alkol ve sigara kullananlarda, obez kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı daha fazladır. Kombine östrojen ve progesterin hormon kullanımı da meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (1, 14).

2.4.3. Sınıflama

Meme kanseri çok farklı patolojik görünüm sergileyen ve farklı klinik davranış biçimlerine sahip alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalık grubudur (15). Bu farklılıklardan dolayı aynı evredeki her bir meme tümörü birbirinden farklı prognoza sahip olmakla birlikte, farklı tedavilere farklı şekillerde yanıt vermektedir (16). Bu nedenle, günümüzde meme kanserlerinin sınıflandırılması, hastalara prognozları hakkında daha doğru bilgi verebilmek ve faydalı tedavi şekillerini belirleyebilmek bakımından önem kazanmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen sınıflamaya göre meme tümörleri morfolojik özelliklerine göre gruplandırılmıştır (1) (Tablo.1).

Tablo 1. DSÖ 2012 meme karsinomlarının morfolojik sınıflandırılması

İnvaziv karsinom, özellik göstermeyen tip
• Pleomorfik karsinom
• Osteoklast benzeri stromal dev hücreler içeren karsinom
• Koryokarsinomatöz özellikler gösteren karsinom
• Melanositik özellikler gösteren karsinom
İnvaziv lobüler karsinom
• Klasik lobüler karsinom
• Solid lobüler karsinom
• Alveolar karsinom
• Pleomorfik lobüler karsinom
• Tübüloalveolar karsinom

• Mikst lobüler karsinom
Tübüler karsinom
Kribriform karsinom
Müsinöz karsinom
Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom
Taşlı yüzük hücreli diferansiyasyon gösteren karsinom
İnvaziv mikropapiller karsinom
Medüller özellikler gösteren karsinom
• Medüller karsinom
• Atipik medüller karsinom
• Medüller özellikler gösteren invaziv karsinom, NOS
Metaplastik karsinom
Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom
Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom
Skvamöz hücreli karsinom
İğsi hücreli karsinom
Mezenkimal diferansiyasyon gösteren metaplastik karsinom
• Kondroid diferansiyasyon
• Osseöz diferansiyasyon
• Diğer tiplerde mezenkimal diferansiyasyon
Mikst metaplastik karsinom
Myoepitelyal karsinom
<i>Nadir tipler;</i>
Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom
• Nöroendokrin tümör, iyi diferansiye
• Nöroendokrin tümör, az diferansiye (küçük hücreli karsinom)
• Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren karsinom
Sekretuar karsinom
İnvaziv papiller karsinom

Asinik hücreli karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Polimorföz karsinom
Onkositik karsinom
Lipidden zengin karsinom
Glikojenden zengin karsinom
Sebase karsinom
Tükrük bezi/ deri eki tipi tümörler
• Silendrom
• Berrak hücreli hidradenom

Meme karsinomlarının sınıflandırılmasında tümörün Östrojen reseptörü ekspresyon durumu ile derecesi de uzun süre kullanılmıştır. Ancak bu iki parametreye bağlı sınıflandırma meme karsinomlarının kompleks spektrumu düşünülünce yetersiz kalmıştır (17). Bu fenotipik çeşitliliğin temelindeki gen ekspresyon paterni değişiklikleri ve bunların daha pratik olarak saptanabilen immunhistokimyasal yansımaları kullanılarak yeni bir sınıflama sistemi geliştirilmeye çalışılmıştır (18, 19). Buna göre luminal A, luminal B, HER2 aşırı salınımı gösteren, triple negatif moleküler alt grupları tanımlanmıştır.

Bu sınıflamaya ait immunofenotip bilgileri Tablo.2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Meme kanserlerinde ER, PR, HER2 ve Ki-67 ile immunhistokimyasal incelemeye dayalı moleküler alt tiplene

Luminal A	<ul style="list-style-type: none"> • ER ve/ya PR pozitif, HER2 negatif, Ki67 proliferasyon indeksi düşük
Luminal B	<ul style="list-style-type: none"> • ER ve/ya PR pozitif, HER2 negatif, Ki67 proliferasyon indeksi yüksek • ER ve/ya PR pozitif, HER2 pozitif
HER2	<ul style="list-style-type: none"> • ER ve PR negatif, HER2 pozitif
Triple Negatif	<ul style="list-style-type: none"> • ER, PR, HER2 negatif

2.4.4. Patolojik TNM Evrelemesi

Meme karsinomlarında TNM (tümör- nod- metastaz) evrelemesi için AJCC (American Joint Committee on Cancer) kılavuzu temel alınmaktadır (20).

Tablo 3. AJCC 7. basımına göre meme karsinomlarında TNM evrelemesi

T- Primer tümör	
pTx	Primer tümör değerlendirilemedi.
pT0	Primer tümör tespit edilemedi.
pTis	Karsinoma in situ
pT1mi	1 mm ve daha küçük tümör
pT1	20 mm veya daha küçük çapta tümör
pT2	20 mm'den büyük olan, 50 mm veya daha küçük olan tümör
pT3	50 mm'den büyük tümör
pT4	Direkt göğüs duvarı ve/veya deri invazyonu gösteren herhangi bir çapta tümör
N- Rejyonel lenf nodları	
pNx	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemiyor.
pN0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok.
pN1mi	Mikrometastaz (0,2 mm'den büyük ve/ya 200 hücreden fazla, 2 mm'den küçük)
pN1	1-3 arası aksiller lenf nodu metastazı (en azından bir tanesi 2 mm'den büyük olacak şekilde)
pN2	4-9 arası aksiller lenf nodu metastazı (en azından bir tanesi 2 mm'den büyük olacak şekilde)
pN3	10 ve üzeri aksiller lenf nodu metastazı (en azından bir tanesi 2 mm'den büyük olacak şekilde)
M- Uzak metastaz	
pM0	Uzak metastaz yok
pM1	Uzak metastaz var

2.4.5. Klinik Evreleme

Meme kansinolarında klinik evreleme için AJCC (American Joint Committee on Cancer) kılavuzu temel alınmaktadır (20).

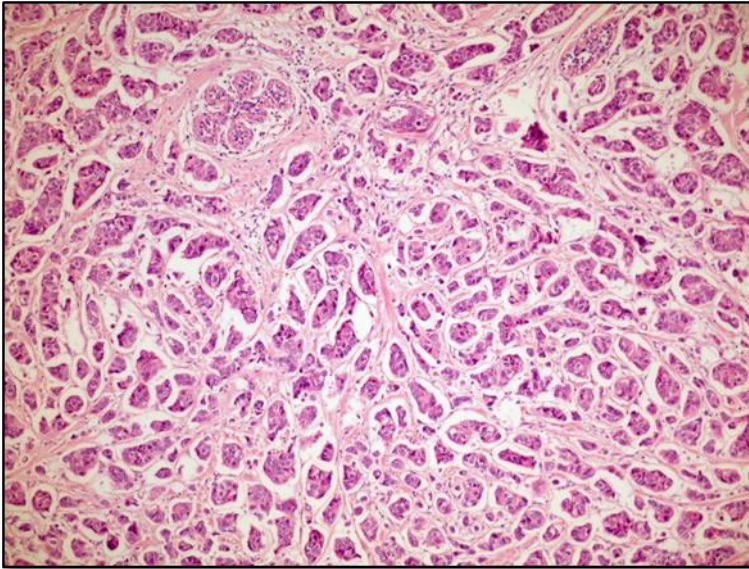
Tablo 4. AJCC 7. basımına göre meme kansinolarında klinik evreleme

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0,1,2	M0
Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

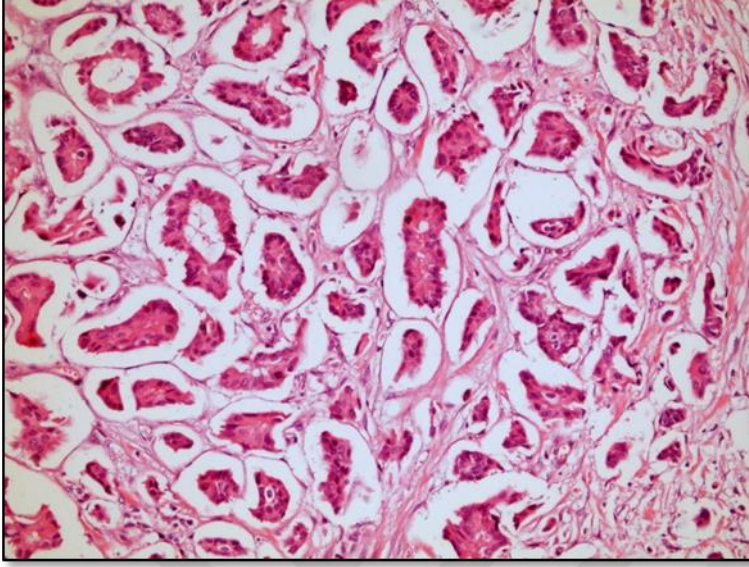
2.5. MİKROPAPİLLER MEME KARSİNOMU

İnvaziv mikropapiller karsinoma ait morfolojik özellikler, 1980 yılında Fisher tarafından papiller meme karsinomlarında ekfoliyatif görünüm olarak tanımlanmıştır (21). Mikropapiller karsinom terimi ise ilk olarak 1993 yılında Siriankgul tarafından memede kullanılmıştır (22). Sonraki yıllarda meme dışında; akciğer, mesane, renal pelvis, üreter, prostat, kolon, mide, pankreas, parotis gibi birçok lokalizasyonda tanımlanmıştır (5-7, 23-27).

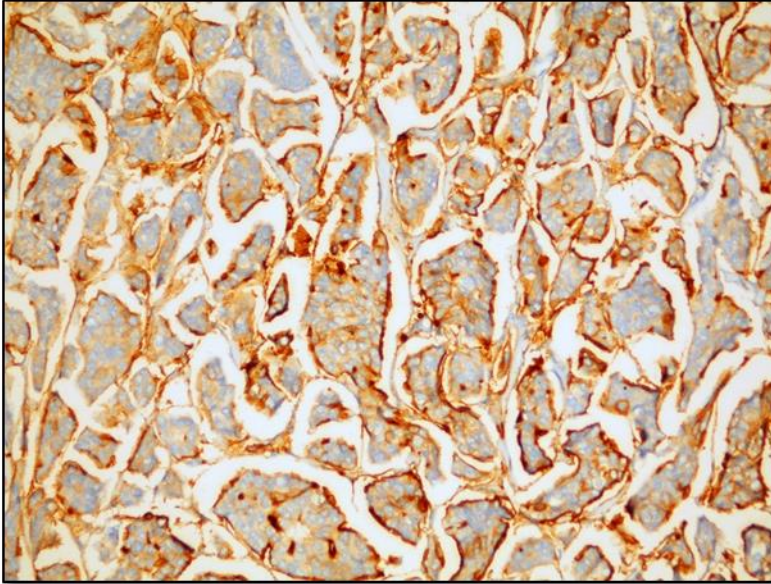
Mikropapiller karsinomun histopatolojik görünümü lenfatik damarları taklit eden boşluklar içerisinde fibrovasküler kor içermeyen morül benzeri küçük hücre gruplarını içermektedir (Resim. 2 ve 3). Bu hücre grupları ‘inside- out’ paterni olarak tarif edilen karakteristik ters polarizasyon gösterirler (28). Yani hücrelerin apikal tarafları luminal yüzeye değil stromaya bakmaktadır (4). Bu özellik çeşitli çalışmalarda hücre adalarının stromaya bakan yüzlerinde EMA ve MUC-1 immunhistokimyasal boyamaları ile ispatlanmıştır. Diğer adenokarsinomlar bunun tam tersi bir boyanma paterni sergilemektedir (29). (Resim.4)



Resim 2. Boşluklar içerisinde yüzer gibi duran küçük hücre grupları



Resim 3. Fibrovasküler kor içermeyen küçük hücre grupları



Resim 4. Tümör hücre gruplarının stromaya bakan yüzlerinde EMA immunhistokimyasal boyanması

Elektron mikroskopik incelemelerde saptanan tümör hücre kümelerinin dış yüzlerinde mikrovillusların varlığı ters polarizasyon özelliğini desteklemektedir. Bu görünüm mikropapiller karsinom hücrelerinin sıradan invaziv duktal karsinom hücrelerine göre daha yüksek hareket ve invazyon yeteneğine sahip olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu mikrovillus yapılarının endotel hücreleri ile ilişkiyi sağlamada yardımcı olabileceği düşünülmüştür (28, 29).

Mikropapiller karsinomların bu özgün patolojik ve klinik özelliklerinin altında yatan genomik değişiklikleri ortaya koymayı amaçlayan çalışmalarda 1q, 8q, 17q ve 20q kazanımı ve 1p, 8p, 13q, 16q ve 20q kayıpları sıradan invaziv duktal karsinoma göre daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Bu bölgelerde polarizasyon, mikrovillus oluşumu ve hücre morfolojisi bakımından birçok gen bulunur (30, 31).

İnvaziv mikropapiller meme karsinomu pür olarak görülebildiği gibi diğer histolojik alt tiplerle, çoğunlukla da özellik göstermeyen invaziv duktal karsinomlar ile mikst halde bulunabilir. Memede pür mikropapiller karsinom sıklığı %0,3- %1,2 oranında bildirilmektedir (32, 33). Mikst tip invaziv meme karsinomlarında eşlik eden bir komponent olarak %1,6 ile 8,4 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (34, 35). Ancak pür ve mikst tip tanımını yapmada kesin bir eşik değer DSÖ 2012 kitapçığında belirtilmemiştir (3, 36). Yakın zamanda yayınlanmış İMPK ile ilgili review niteliğindeki bir makalede, pür tip İMPK tanımı için eşik değer olarak %75 oranı belirtilmiştir (4). Genel olarak hangi doku/organ kaynaklı olmasından bağımsız olarak, agresif klinik davranış yönünde uyarıcı bir bulgu olabilmesi nedeniyle, invaziv bir tümör mikropapiller komponent içeriyor ise, bu komponentin tümör içindeki yüzde olarak oranı patoloji raporlarında belirtilmektedir.

Yapılan çalışmalarda biyopsi veya operasyon öncesi mikropapiller morfolojiyi öngörebilecek ultrasonografik ve mammografik bulgular araştırılsa da özellik göstermeyen invaziv duktal karsinoma göre farklı bulgular saptanmamıştır (36, 37).

İnvaziv mikropapiller meme karsinomları için çeşitli çalışmalarda medyan görülme yaşı, sıradan invaziv duktal karsinoma benzer olarak 50' den 62' ye değişen şekilde bildirilmiştir (4, 38). İnvaziv mikropapiller karsinomlar ile diğer alt tipleri karşılaştıran klinikopatolojik çalışmalarda daha yüksek oranda lenfovasküler invazyon ve aksiller lenf nodu tutulumu

gösterdikleri saptanmıştır (39-44). Diğer patolojik parametreler olan tümör boyutu, nükleer derece, histolojik derece açısından değişken sonuçlar bulunmuştur (39-44).

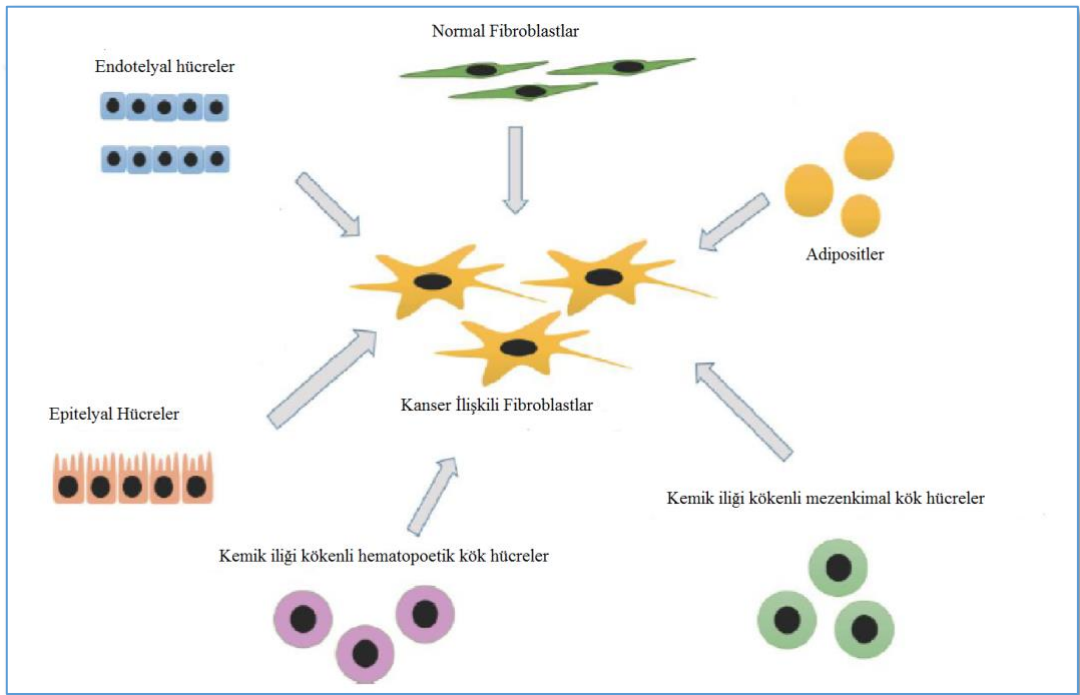
Mikropapiller meme karsinomu serilerinde yapılan immunhistokimyasal çalışmalarda çoğunlukla bu tümörlerde sıradan invaziv duktal karsinoma göre ER ve PR ekspresyonu daha yüksek oranda bulunmuş, HER2 aşırı salınımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. (39, 43, 45). İmmünhistokimyasal incelemede, İMPK'larda, non-İMPK'lara göre mutant p53 varlığını daha yüksek oranda bildiren çalışmalar olmakla birlikte, bu farkı istatistiksel olarak anlamlı bulan bir adet çalışma mevcuttur (46).

Literatürde mikropapiller karsinomların prognozu yönünde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalar sıradan invaziv duktal karsinoma göre daha kötü prognoz gösterdiği yönünde iken (45-47), diğer bazıları prognostik fark göstermediği yönündedir (44, 48). Hatta yakın zaman önce yayınlanmış, SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results) verilerine göre yapılmış bir bildiriye İMPK'nın sıradan İDK'lara göre daha iyi prognoz gösterdiği bildirilmiştir (47).

2.6. KANSER İLİŞKİLİ FİBROBLASTLAR

Kanser, malign epitelyal hücrelerin kendi başına büyümeyi başardığı bir neoplastik kitle değildir. Tümör hücrelerini çevreleyen stromal hücreler sadece mekanik bir bariyer görevi görmemektedir. Tümör hücreleri ve stromal hücreler arasındaki sinyaller ile tümör oluşumu ve/ya ilerlemesini sağlayan ya da önleyen bir mikro çevre sağlanmaktadır. Bu etkileşimde en fazla rol sahibi olan hücre grubunu kanser ilişkili fibroblastlar oluşturmaktadır (8, 48, 49). Literatürde ayrıca reaktif fibroblastlar, peritümöral fibroblastlar, kanser ilişkili myofibroblastlar gibi farklı terimler de kullanılmıştır (50). Çeşitli çalışmalarda kanser ilişkili fibroblastlarda ekstrasellüler proteazlar, proteaz inhibitörleri ile çeşitli büyüme faktörlerini kodlayan genlerde non- tümöral fibroblastlara göre değişmiş ekspresyonlar saptanmıştır (51, 52). Böylece tümör hücreleri kendi invaziv ve metastatik amaçlarına hizmet eden, sürekli değişim halinde bulunan stroma içerisinde yaşamda kalmaktadırlar.

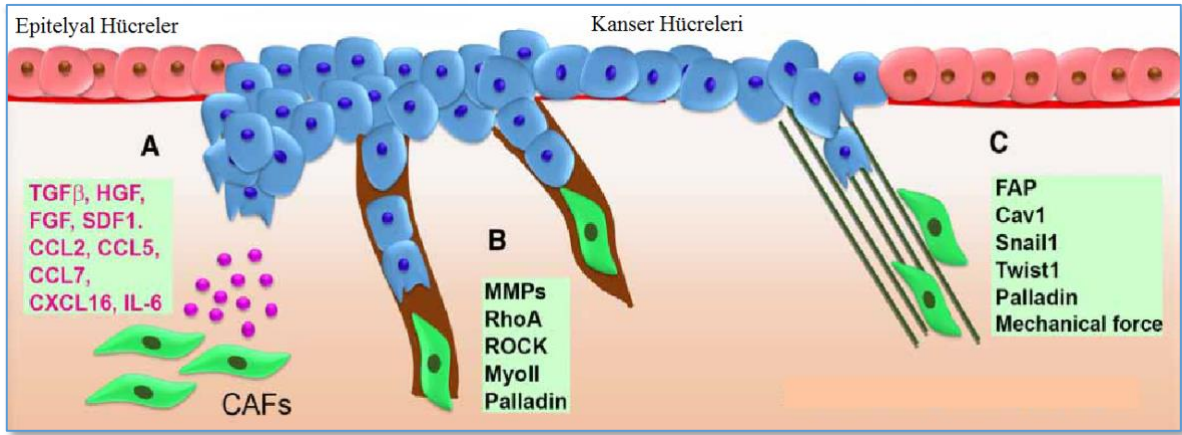
Kanser ilişkili fibroblastların kökeni net olarak bilinmemektedir. Mevcut çalışmalarda tek bir kökenden değil pek çok kaynaktan geliştikleri söylenmektedir. En çok ortaya atılan hipotezler; 1) Normal fibroblastlardan diferansiasyon, 2) Epitelyal hücrelerden epitelyal mezenkimal geçiş ile 3) Endotelyal hücrelerden diferansiasyon 4) Mezenkimal kök hücrelerden diferansiasyon 5) Hematopoetik kök hücrelerden diferansiasyon 6) Normal mezenkimal hücrelerden diferansiasyon yolu ile meydana geldikleridir (53, 54). (**Şekil 3**)



Şekil 3. Kanser ilişkili fibroblastların köken aldığı farklı hücre grupları (Shiga ve ark., Cancers, 2015, 7)

Son yıllarda kanser ilişkili fibroblastları belirleyebilmek adına çok sayıda immunhistokimyasal belirteç çalışılmıştır ancak kullanılabilir özel bir belirteç saptamak konusunda tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Bu belirteçler arasında düz kas aktini alfa (ASMA), Caveolin-1, fibrosit aktive edici protein (FAP), trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR), tenascin-C (TN-C), podoplanin bulunmaktadır. Bu durum, bazı araştırmacılar tarafından, kanser ilişkili fibroblastların sergiledikleri genetik heterojenite ile ilişkilendirilmiştir (55).

Kanser ilişkili fibroblastlar tümörögenizde pek çok şekilde rol almaktadır. Bunlar arasında lokal invazyona özellikle katkı sağlayanlar; A) Salgıladıkları büyüme faktörleri gibi çeşitli mediyatörler ile tümör mikroçevresini değiştirmek, B) Matriks metalloproteinazları gibi zedeleyici ajanlar ile bazal membranda ve altındaki stromada hasara yol açarak tümör hücrelerinin invazyonu için uygun ortam sağlamak, C) Ekstrasellüler matriks mimarisini değiştirecek mediyatörler ile tümör hücrelerinin tutunarak ilerleyebileceği yollar oluşturmak sayılabilir (56) (*Şekil 4*).



Şekil 4. KIF'ların lokal invazyon mekanizmalarındaki rolleri A) Tümör mikro çevresini düzenleyen mediyatörler salgılayarak B) Bazal membran ve stroma hasarı ile direkt lokal invazyon C) Salgıladıkları mediyatörlerin etkisi ile tümör hücrelerinin tutunarak stromaya invaze olacağı yollar inşa ederek (Erdogan ve ark, Biochemical Society Transactions, 2017, 45)

Kanser ilişkili fibroblastlar tümör hücrelerinin direkt invazyonuna yardımcı olmanın yanı sıra onların metastatik potansiyeline de katkıda bulunmaktadır. Bu fonksiyonu temel olarak VEGF gibi anjiogenezisten sorumlu faktörleri salgılayarak tümör çevresinde vasküler yapıların artması ile oluştururlar (54).

Tümör stroması ve içerdiği hücrelerin, tümör invazyonu ve metastazına olan katkısının kanıtlanmasıyla, bu komponente yönelik tedavi modelleri geliştirilmesi hedeflenmektedir. Yapılan çalışmalarda kanser ilişkili fibroblastları hedef alan pek çok ilaç denenmiş ve umut

verici bulgular elde edilmiştir. Bunun dışında kanser ilişkili fibroblastlar çoğu tümörde kemoterapötik ilaçlara olan dirençten sorumlu bir faktör olarak da görülmektedir (57-60).

Tümör mikro çevresinde bulunan KİF miktarının ve sahip oldukları immunhistokimyasal özelliklerin pek çok tümörde prognostik veriler ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Shoppmann ve arkadaşları meme karsinomlarında KİF'lerde Podoplanin immunhistokimyasal ekspresyonunu ile prognozu ilişkisini araştırmışlar ve KİF'lerde Podoplanin ekspresyon düzeyi artışının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (61). Oral skuamöz hücreli karsinomlarda KİF'ler ile ilgili yapılan bir meta analizde, skuamöz hücreli karsinom stromasında KİF oranı arttıkça hastaların daha kötü prognoz gösterdikleri belirtilmiştir (62). Özefageal adenokarsinomlarda, tümör stromasındaki KİF'leri düz kas aktini ile işaretleyerek boyanma yaygınlığını değerlendiren başka bir çalışmada da, benzer şekilde tespit edilen KİF oranı arttıkça prognozun kötüleştiği saptanmıştır (63).

2.7. GALECTİN- 3

Galectinler, β -galaktosid'lere yüksek affiniteye sahip bir karbonhidrat bağlayıcı protein ailesidir. 15 üyesi bulunan Galectin ailesi, karbonhidrat tanıma bölgelerinin moleküler yapılarına göre üç ana gruba ayrılmıştır. Bunlar prototip galectinler, tandem tekrarlayan galectinler ve kimerik galectinlerdir. Kimerik galectinler grubunun tek üyesi olan Galectin-3 aynı zamanda Galectin ailesinin en fazla incelenen üyesidir (64, 65).

Galectin- 3, 29- 35 kDa ağırlığında, hücre adhezyonu, hücre motilitesi, hücre büyümesi ve farklılaşması, hücre döngüsü ve apoptoz gibi biyolojik süreçlere katılan çok yönlü bir proteindir. Esas olarak sitoplazmada bulunur, fakat aynı zamanda nükleus ve mitokondriye taşınması da olasıdır. Normal dokularda, epitel hücreleri, aktive makrofajlar, bazı nöronlar tarafından eksprese edilir (64-67). Rutin patoloji pratiğinde ise papiller tiroid karsinomlarında tanıya yönelik immunohistokimyasal panel içerisinde kullanılmaktadır (68). Normal tiroid dokusunda ve benign tiroid neoplazilerinde Galectin-3 ekspresyonu negatif veya çok zayıf iken özellikle papiller tiroid karsinomlarında olmak üzere tiroidin

çoğu malign neoplazisinde Galectin-3 ekspresyonu diffüz ve güçlü olarak izlenmektedir (69).

Genel olarak Galectinler, onları hücre dışına yönlendiren bir sinyal peptidinden yoksundur. Ancak hücre dışı ortamda da Galectin-3'e rastlanmıştır (64). Galectin-3'ün hücre içinde ve dışındaki çok geniş dağılımı nedeniyle fonksiyonları kabaca intrasellüler ve ekstrasellüler olarak gruplandırılabilir (70).

- ***Intrasellüler Fonksiyonları;***

- ***Antiapoptotik etki;*** Galectin-3; bcl-2, RAS, MYC gibi pek çok onkogen aracılığı ile antiapoptotik sürece katkıda bulunmaktadır (71). Ayrıca p53'ün tümör supresör etkisinin kısmen de olsa Galectin-3 ekspresyonunu baskılama yoluyla gösterdiği açığa çıkarılmıştır (72).
- ***Hücre içi sinyal iletiminin düzenlenmesi;*** Galectin-3'ün sinyal iletimindeki rolüne en iyi örnek, plazma membranındaki yerleşimi ile hücredeki sinyal yollarında önemli role sahip bir molekül olan RAS ile olan ilişkisidir. Galectin-3 RAS reseptörü için bir bağlanma ortağıdır. Her iki protein de antiapoptotik ve kanser ilerlemesiyle ilişkili olduğundan bu iki molekül arasındaki mekanizmalar ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (70). Meme kanserinde hücrelerinde Galectin-3 ve RAS ilişkisini araştıran deneysel bir çalışmada iki molekülün etkileşime girmesi sonucu çeşitli onkojenik fonksiyonların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Aynı zamanda Galectin-3'ün gerçekleştirdiği fonksiyonların kısmen de olsa RAS aktivasyonuna bağlı olduğu saptanmıştır (73).
- ***Gen ekspresyonu ve mRNA düzenlenmesi;*** Galectin-3'ün kanser biyolojisinde görevli olan genlerin ekspresyonlarındaki rolü pek çok çalışmada bildirilmiştir. Örneğin bir çalışmada siklin-D1 ve c-myc ekspresyonunun Galectin-3'ü içeren mekanizmalar ile kontrol edildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada beta-katenin ekspresyonunda Galectin-3'ün önemli bir bağlayıcı molekül görevi gördüğü saptanmıştır (74). Galectin-3'ün sitoplazmik ve nükleer RNA'nın bir araya getirilmesinde de hücresel süreçlerde yer aldığı gösterilmiştir. Bu fonksiyonunu MUC1 proteini ile birlikte gerçekleştirerek RNA'ya ait hücresel döngülerde aktif rol

almaktadır (75, 76). Ancak Galectin-3'ün RNA düzenlenmesi ile ilişkili fonksiyonlarına ait çalışmalar henüz çok yenidir ve kanser biyolojisindeki rollerini göstermek için daha pek çok çalışma gerekmektedir (70).

- Ekstrasellüler fonksiyonları;

- **Hücre adhezyonunun düzenlenmesi;** Galectin-3 hücre- hücre etkileşimi, hücre-matriks etkileşiminde rol alan pek çok bağlayıcı molekül ile etkileşim gösterebilmektedir (70). Bu fonksiyon fizyolojik ve neoplastik süreçlerde rol almasını sağlamaktadır. Örneğin bir çalışmada akut iltihap bölgesindeki nötrofillerin laminin aracılığıyla bazal membranı geçerek komşu alana göçündeki rolü gösterilmiştir (77). Meme karsinomlarında Galectin-3 ekspresyon düzeyinin artırılması ile tümöral hücre özelliklerindeki değişimi inceleyen bir deneysel çalışmada; yüksek Galectin-3 ekspresyonu izlenen hücrelerin, doğrudan veya artmış integrin ekspresyonu aracılığı ile laminin, fibronektin gibi moleküllere daha yüksek affinite gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca yüksek Galectin-3 ekspresyonunun hücre hareketi ile ilişkili mikroflamanların genetik düzenleniminde farklılıklara yol açtığı gösterilmiştir (78).
- **Anjiyogenezis;** Galectin-3'ün meme karsinomları ve diğer karsinomlarda anjiyogenezis indüklediğine dair pek çok çalışma mevcuttur. Bu etkiyi büyük oranda, ekstrasellüler matriksteki anjiyogenik faktörlere (FGF, VEGF..) ait reseptörlere bağlanarak yaptığı düşünülmektedir (79). Ayrıca başka bir çalışmada, Galectin-3'ün endotelial hücrelere bağlanıp onların morfogenezinde değişikliklere yol açarak onları anjiyogeneze yönlendirdiği gösterilmiştir (80)
- **İmmun düzenlenme;** Tümör hücrelerinden salgılanarak hücre dışı matrikse taşınan Galectin-3 ayrıca, tümörü infiltre eden T lenfositlerde apoptozisi etkileyerek tümör hücrelerinin konak immun yanıtından kaçışını sağlamaktadır (10, 81). Bir çalışmada Galectin-3'ün T hücrelerindeki CD45 reseptörüne bağlanarak apoptozisi indüklediğini gösterilmiştir (82). Thompson ve ark. tarafından henüz yayınlanmamış bir bildiride meme karsinomu hücrelerinde ve bunları infiltre eden T lenfositlerdeki

Galectin-3 ekspresyonu paralel bulunmuştur. İki hücre grubundaki bu benzer ekspresyon düzeylerinin apoptotik süreçlerle ilişkisi ortaya koymuş ve literatüre yeni bir katkı olarak Galectin-3 ekspresyonu ile PDL-1 ekspresyonu arasında korelasyon saptamışlardır. Bu sonuç Galectin-3'ün yeni geliştirilecek immunoterapiler için hedef olabileceğini düşündürmektedir. (83). T lenfositler dışında, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, nötrofiller gibi diğer immun sistem hücrelerinin de Galectin-3 düzeylerinden etkilendiği değişik çalışmalarda gösterilmiştir (70).

Galectin-3'ün sayılan tüm bu fonksiyonları, lokal invazyondan metastaza kadar ilerleyen tümör progresyonu sürecinin her aşamasında önemli basamaklardır. Sayısız fonksiyona sahip bu molekülün özelliklerinin farkedilmesiyle, çeşitli kanserlerde Galectin-3 ekspresyonu düzeylerini ve bu düzeylerin prognozla olan ilişkilerini saptamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmalardaki sonuçlar çelişkilidir. Örneğin; tümöral hücrelerde Galectin-3 immunhistokimyasal ekspresyonu; pankreas, karaciğer, mide kanserlerinde artmış olarak (84-86) bulunmasına rağmen meme, prostat ve endometrium kanserlerinde azalmış ekspresyon düzeyleri saptanmıştır (87-89). Bu ekspresyon farkları henüz netleşmemiş karmaşık bir süreç olan hücre içi transport mekanizmalarına dayandırılmaktadır (67). Tümöral hücrelerde farklı kompartmanlardaki Galectin-3 immunhistokimyasal ekspresyon düzeyi artışının iyi prognoza işaret ettiği, melanomlarda (90), mide karsinomlarında (91), prostat karsinomlarında (92) bildirilmiştir. Bunu tersine, tümöral hücrelerde farklı kompartmanlardaki Galectin-3 immunhistokimyasal ekspresyon düzeyi azalmasının iyi prognoza işaret ettiği ise ürotelyal karsinomlarda (93), osteosarkomda (94), kolorektal karsinomlarda (95) ve over karsinomlarında (96) gösterilmiştir. Tüm bu çelişkili sonuçlar Galectin-3 ile ilgili çalışmaların artması ve rol aldığı intrasellüler/ ekstrasellüler mekanizmaların aydınlatılması sonucu açıklığa kavuşacaktır.

Galectin-3 tümör progresyonunda sahip olduğu etkiler nedeniyle de tüm kanser tipleri için hedefe yönelik tedavi çalışmalarında gündeme gelmiştir. Galectin-3 odaklı terapiler

gelecekte alternatif bir tedavi yöntemi sağlayabilir veya bazı kemoterapötik ilaçlara olan direnci önlemede faydalı bir belirteç olma şansı taşıyabilir (9, 97).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGU SEÇİMİ

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji laboratuvarında, 2010- 2016 yılları arasında meme karsinomu nedeniyle opere olmuş toplam 860 olguya ait cerrahi eksizyon materyallerine ait hematoksilin ve eozin (H&E) boyalı lamlar ve immünohistokimyasal boyalı lamlar arşivden çıkarıldı. Tüm lamlar ışık mikroskopunda retrospektif olarak yeniden incelendi. İnvaziv tümör içinde en az %10 oranında mikropapiller komponent içeren olgular belirlendi. Buna göre %90 ve üzeri mikropapiller komponent içeren tümörler pür tip İMPK (8 olgu); %10-90 oranında mikropapiller komponent içeren tümörler mikst tip İMPK (44 olgu) olarak kabul edildi (toplam 52 olgu). Mikropapiller morfoloji tüm olgularda EMA veya MUC1 immunhistokimyasal boyaması ile doğrulandı.

Hastalara ait klinik bilgilere -hastaların yaşı, yapılan cerrahinin türü, neoadjuvan tedavi öyküsü, tanı anında metastaz varlığı, tedavi ve takip bilgileri gibi- multidisipliner çalışma grubunun klinik hekimleri ile temasa geçilerek ve/ya bir kısım olguda hastanenin intranet sisteminden ulaşıldı. Tanı anında metastazı olan olgular, neoadjuvan tedavi almış olgular ve in situ karsinom olguları çalışma dışı bırakıldı. Buna göre toplam 52 İMPK olgusu içinden, tanı anında metastatik hastalığı bulunan 4 olgu, neoadjuvan tedavi almış 2 olgu, klinik olarak takipsiz 1 olgu ile arşivden bloklarına ulaşılamayan 10 olgu çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 35 adet İMPK olgusunda, tümörü en iyi yansıtan, nekroz ve kanama alanlarından fakir bi preperat seçilerek ilgili parafin bloklar Galectin-3 immunhistokimyasal boyaması uygulanmak üzere seçildi.

İnvaziv mikropapiller karsinom olgularında tümör ve tümörü çevreleyen Galectin-3 immünohistokimyasal boyanma özelliklerini karşılaştırmak üzere, 2010 yılından başlayarak tanı almış ve moleküler olarak alt tiplendirilmiş mikropapiller morfoloji göstermeyen toplam 72 olgudan oluşan invaziv meme karsinomu not edildi. Buna göre luminal A grup için 17 olgu, luminal B için 18 olgu, HER2 için 20 olgu ve triple negatif meme karsinomu grubu için 17 olgu saptandı. Bu olgulara ait tümörü en iyi yansıtan parafin bloklar Galectin-3 immünohistokimyasal boyaması için belirlendi

3.2. HİSTOLOJİK DERECELENDİRME

Laboratuvarımızda meme tümörleri rutin işleyiş içinde raporlanırken histolojik derecelendirme Scarff- Bloom- Richardson derecelendirme sistemi esas alınarak yapılmaktadır (98). Bu sistemde glandüler/ tübüler diferansiasyon, nükleer derece, mitoz sayısı temel alınmaktadır.

Tablo 5. Scarff- Bloom- Richardson derecelendirme sistemi

Glandüler/ Tübüler Diferansiasyon	
Skor 1	Tümörün % 75'inden fazlasında glandüler/ tübüler yapılar
Skor 2	Tümörün % 10-75'inde glandüler/ tübüler yapılar
Skor 3	Tümörün % 10'undan azında glandüler/ tübüler yapılar
Nükleer Pleomorfizm	
Skor 1	Nükleus küçük, düzenli sınırlı, düzenli kromatinli
Skor 2	Nükleus boyutu artmış, belirgin nükleol, hafif pleomorfizm
Skor 3	Veziküler nükleus, belirgin nükleol, belirgin atipi ve pleomorfizm
Mitoz*	
Skor 1	≤ 12 mitoz/ 10 BBA**
Skor 2	13- 24 mitoz/ 10 BBA
Skor 3	≥ 25 mitoz/ 10 BBA
Derece 1: Skor 3, 4, 5 Derece 2: Skor 6, 7 Derece 3: Skor 8, 9	

* 0.66 mm çaplı değerlendirme alanına göre ** Büyük büyütme alanı

3.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA YÖNTEMİ

İmmünohistokimyasal çalışma streptavidin-avidin-biotin yöntemiyle yapıldı. Her bir tümöre ait % 10 nötral tamponlu formalin ile fikse parafine gömülü bloklardan tümörü en iyi yansıtan, en az nekroz, kanama içeren ve iç kontrol olarak normal meme parankimini içeren blok seçildi. İmmünohistokimyasal yöntem ile boyama için pozitif şarjlı lamlara 4-5 mikronluk kesitler alındı. Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere etüvde bir gece bekletildi. Lamlar immünohistokimyasal boyama için Bench Mark Ultra Ventana cihazına takıldı.

Cihazdaki aşamaların listesi:

- 1- Slaydı 70°C'ye kadar ısıtma ve 16 dakika süreyle inkübe etme (fırınlama)
- 2- Slaydı 72°C'den orta sıcaklıklara kadar ısıtma (deparafinizasyon)
- 3- Slaydı 95°C'ye kadar ısıtma ve 8 dakika süreyle hücre iyileştirici ile (ULTRA Conditioner #1) inkübe etme (hücre iyileştirme)
- 4- 20 dakika ULTRA CC1
- 5- 36 dakika ULTRA CC1
- 6- 52 dakika ULTRA CC1
- 7- Slaydı 37 °C'ye kadar ısıtma ve 4 dakika süreyle inkübe etme (antikor inkübasyon sıcaklıkları)
- 8- Bir damla (Galectin-3) uygulama, lamel uygulama ve 36 dakika süreyle inkübe etme
- 9- Bir damla hematoksilin uygulama, lamel uygulama ve 8 dakika süreyle inkübe etme (arka plan boyama)
- 10- Bir damla Bluing Reagent uygulama, lamel uygulama ve 4 dakika süreyle inkübe etme (arka plan boyamasını iletme)

3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Laboratuvarımızda meme tümörleri rutin işleyiş içinde raporlanırken Östrojen reseptörü, Progesteron reseptörü ve CerbB2 ekspresyon durumu immünohistokimyasal olarak

American Society of Clinical Oncology/ Collage of American Pathologists (ASCO/CAP) meme kanseri kılavuzuna göre değerlendirilmektedir (99, 100). Buna göre tümör hücrelerinde %1 ve üzerindeki nükleer boyanma varlığı, Östrojen ve Progesteron reseptör ekspresyonu bakımından pozitif kabul edilmektedir (99). CerbB2 ekspresyon durumunu değerlendirirken skor 0 ve 1 negatif olarak, skor 3 pozitif olarak kabul edilmektedir. Bu değerlendirme için kullanılan ölçütler şu şekildedir;

SKOR 3: -İnvaziv tümöral hücrelerin %10'undan fazlasında komplet, güçlü membranöz boyanma

SKOR 2: -İnvaziv tümöral hücrelerin %10'undan fazlasında inkomplet ve/ya zayıf-orta şiddette membranöz boyanma veya

-İnvaziv tümöral hücrelerin %10'unda veya daha azında komplet, güçlü membranöz boyanma

SKOR 1: -İnvaziv tümöral hücrelerin %10'undan fazlasında zayıf/zorlukla seçilen inkomplet membranöz boyanma

SKOR 0: -Boyanma yok veya

-İnvaziv tümöral hücrelerin %10'undan veya daha azında zayıf/zorlukla seçilen inkomplet membranöz boyanma (100)

CerbB2 ekspresyon durumu skor 2 (şüpheli) olarak değerlendirilen vakalarda silver in situ hibridizasyon (SISH) yöntemi uygulanarak kesin karar verildi. SISH uygulaması sonrası, olgularda, CerbB2 aşırı ekspresyonu bakımından 2013 yılına kadar 2,2 üzeri, 2013 yılından itibaren ise kılavuzdaki değişiklik nedeniyle 2,0 ve üzeri pozitif olarak kabul edildi (100).

P53 immunhistokimyasal boyaması sonucu tümöral hücrelerin %50'sinden fazlasında saptanan nükleer boyanma varlığında pozitif kabul edildi.

Ki-67 boyanma oranı, invaziv tümör periferinde, Ki-67 ile en yoğun boyanma izlenen bölgedeki, pozitif boyanan tümör hücrelerinin yüzdesi hesaplanarak verildi. İstatistiksel değerlendirmede olgulara ait tüm Ki-67 değerleri göz önüne alınarak, ortalama ve ortanca değerleri hesaplandı. Ayrıca düşük ve yüksek proliferasyon gösteren invaziv meme

karsinomlarını ayırmada eşik Ki-67 değeri olarak %20 kabul edilerek, bu değer altı ve üstündeki gruplar (<%20 ve >%20) arası fark incelendi.

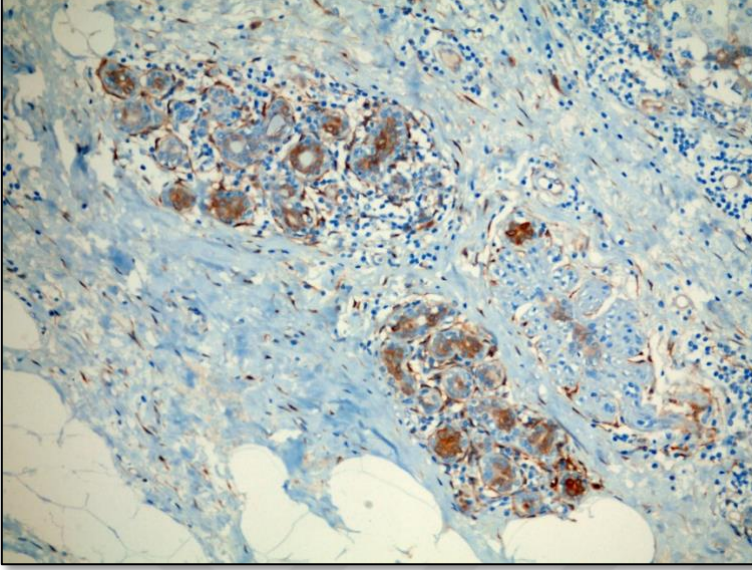
Galectin-3 için pozitif kontrol olarak tümöre komşu alanlardaki normal memeye ait luminal epitelyal hücrelerdeki sitoplazmik ve/ya membranöz boyanma bildirilmiştir (89, 101). Bu çalışmada, normal memeye ait luminal epitelyal hücreler yanı sıra non- tümöral stromadaki fibroblastlar ve histiositik hücrelerde yaygın sitoplazmik yer yer ise membranöz boyanma izledik. Nükleer boyanma görülmedi. Galectin-3 için sitoplazmik ve/ya membranöz boyanma varlığını pozitif kontrol olarak not aldık (Resim. 5 ve 6).

İnvaziv tümör hücreleri için, *Boyanma yoğunluğu* yok-hafif-orta-güçlü (0-1-2-3) olarak derecelendirildi (Resim. 7). Boyanma yaygınlığı yüzde verilerek değerlendirildi. Bu iki değer birbiriyle çarpılması sonucu, “0” boyanmamayı, “300” ise güçlü yoğunlukta diffüz boyanmayı temsil edecek şekilde 0 ile 300 arasında bir değer (H-skor) bulundu. H-skor değeri 0 dışındaki tüm olgular, Galectin-3 immunhistokimyasal boyaması bakımından, pozitif kabul edildi.

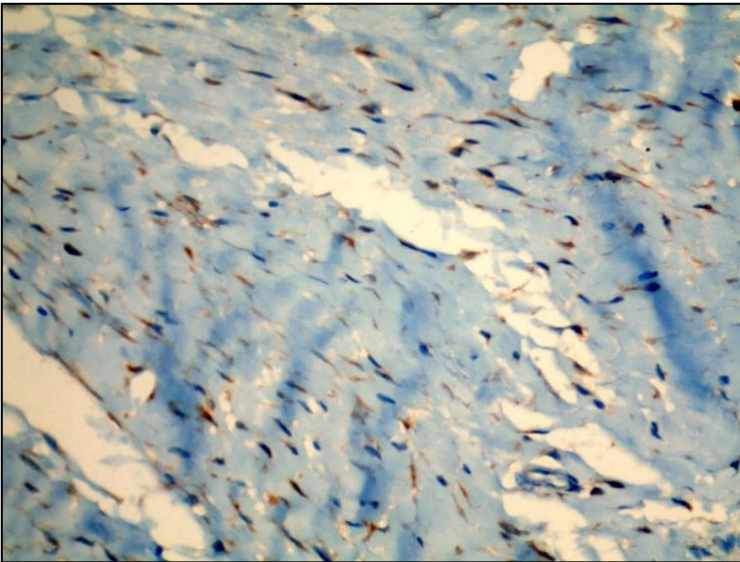
Tümörü çevreleyen kanser ilişkili fibroblastlar için, *Boyanma yaygınlığı* 0 (%0), 1 (<%10), 2 (%10-50), 3 (>%50) olmak üzere (0-1-2-3) değerlendirildi. (Resim. 8)

Kullanılan Antikorlar

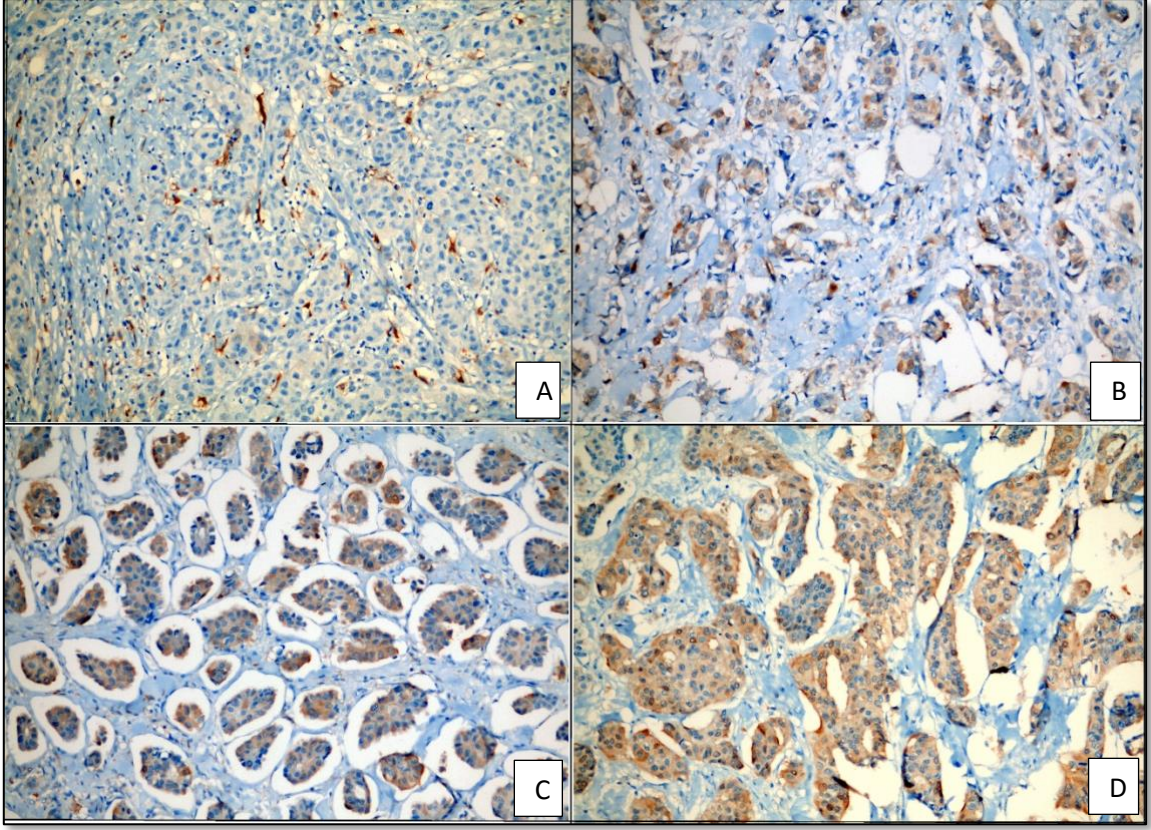
ANTİKOR	DİLÜSYON	KLON	FİRMA
ER	Kullanıma hazır	SP-1	Ventana
PR	Kullanıma hazır	1E2	Ventana
CerbB2	Kullanıma hazır	4B5	Ventana
Ki67	Kullanıma hazır	30-9	Ventana
P53	1/ 250	DO9	Cell Marque
Galectin- 3	1/ 75	9C4	Cell Marque



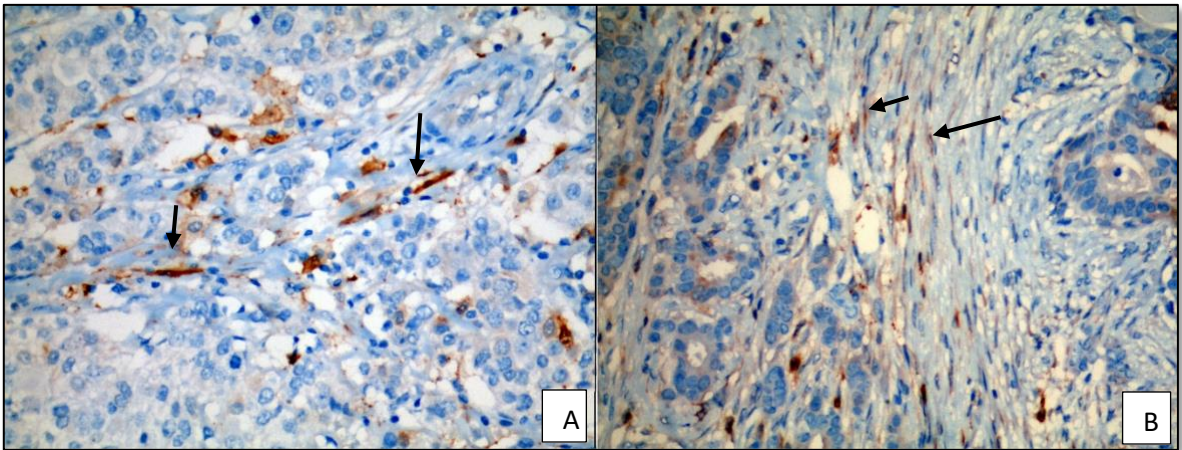
Resim 5. Terminal duktallobüler ünite yapıları izlenmekte. Bu üniteyi oluşturan asinus yapılarında, bazılarında daha belirgin olmak üzere Galectin-3 ile sitoplazmik nitelikte güçlü boyanma izlenmekte.



Resim 6. Tümör dışı alanlarda stromal fibroblastlarda sitoplazmik pozitif boyanma varlığı



Resim 7. İnvaziv tümör hücrelerinde Galectin-3 boyanma özellikleri A) Tümörde negatif (iç kontrol olarak tümör dışı fibroblastlar ve bazı iltihabi hücrelerde boyanma görülmekte), B) zayıf, C) orta, D) güçlü şiddette sitoplazmik boyanma varlığı



Resim 8. Kansere ilişkili fibroblastlarda Galectin-3 boyanması A) güçlü B) zayıf

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann- Whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji laboratuvarında 2010- 2016 yılları arasında incelenmiş 860 meme kanseri rezeksiyon materyaline ait lamların yeniden incelenmesinde 8'i pür (%0,9), 44'ü mikst tip olmak üzere toplam 52 olguda mikropapiller morfoloji izlendi. Buna göre merkezimizde İMPK görülme sıklığı % 6,1 idi. Mikst tip invaziv meme karsinomu olgularında (toplam 44 olgu), mikropapiller morfolojiye eşlik eden komponentlerin dağılımı; 38 olguda sadece İDK, NOS; 4 olguda invaziv İDK, NOS+ papiller karsinom; 2 olguda İDK, NOS+ müsinöz karsinom idi.

Toplam 52 İMPK olgusundan 17'si çalışma dışı bırakıldı. Dışlanan olgulardan 4'ünde tanı anında metastaz mevcuttu, 2'si neoadjuvan tedavi almıştı, 1 olgunun klinik takip bilgisi elde edilemedi ve 10 olguya ait parafin bloklara arşivden ulaşamadı. Çalışmaya dahil edilen 35 olgudan, 4'ü pür İMPK, 31'i mikst tip özellikte idi. Bu olguların klinik ve patolojik özelliklerin dağılımına ait detaylı bilgiler **Tablo 6- 7**'de verilmiştir. İMPK grubunu özetlersek; olguların 33'ü kadın, 2'si erkekti. Yaş aralığı; 34- 73; ortalama yaş: 54,5; ortanca yaş: 56 idi. Tümör boyutları 0,8 ile 8 cm arasında değişmekteydi (ortalama: 1,8 cm, ortanca: 2,5 cm). Multifokalite/ multisentrisite 11 olguda mevcuttu. Olguların tümör çapına göre T evresi dağılımı; T1: 13, T2: 18, T3: 4 şeklindeydi. Nükleer derece 12 olguda 2, 23 olguda 3 idi. Histolojik derece 20 olguda 2, 15 olguda 3 idi. Olgulardan 29'unda tümöre in situ karsinom eşlik etmekteydi. Mikrokalsifikasyon 24 olguda, anjiolenfatik invazyon 25, perinöral invazyon 4 ve lenf nodu metastazı 26 olguda izlendi. Olguların N evrelerine göre

dağılımı; Nx:1, N0: 8, N1: 11, N2: 7, N3: 8 şeklindeydi. Olguların moleküler alt tiplere göre dağılımı; Luminal A (ER+/HER2-): 23, Luminal B (ER+/HER2+): 5, HER2 (ER-/HER2+): 3, TNMK (ER-/HER2-): 3 şeklindeydi. Mutant p53 (p53 pozitif) immunhistokimyasal boyama uygulanabilen 23 vakadan 8'inde saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi düzeyi %5-90 arasında değişmekteydi (ortalama: %32, ortanca: %30). Olguların 26'sında Ki-67 değeri %20 ve üzerindeydi.

Tablo 6. İMPK grubunu oluşturan olguların klinik ve patolojik özelliklerinin dağılımı

		Min-Mak	Medyan	Ort/ n	%
Yaş		34,0 - 73,0	56,0	54,5	
Cinsiyet	Kadın			33	94,3%
	Erkek			2	5,7%
Taraf	Sağ			20	57,1%
	Sol			15	42,9%
Tümör Boyutu (Cm)		0,8 - 8,0	2,5	1,8	
Toplam Lenf Nodu		1,0 - 26,0	10,5	11,0	
Pozitif Lenf Nodu		0,0 - 20,0	2,0	4,6	
Nükleer Derece	II			12	34,3%
	III			23	65,7%
Histolojik Derece	I			0	0,0%
	II			20	57,1%
	III			15	42,9%
pT	I			13	37,1%
	II			18	51,4%
	III			4	11,4%
pN	0			8	22,9%
	I			11	31,4%
	II			7	20,0%
	III			8	22,9%
ALİ	(-)			10	28,6%
	(+)			25	71,4%
PNİ	(-)			31	88,6%
	(+)			4	11,4%

Multifokalite	(-)	27	77,1%	
	(+)	8	22,9%	
Multisentrisite	(-)	29	82,9%	
	(+)	6	17,1%	
Mikrokalsifikasyon	(-)	23	65,7%	
	(+)	12	34,3%	
Perinodal Yayılım	(-)	10	40,0%	
	(+)	15	60,0%	
İn situ Komponent (%)	(-)	6	17,1%	
	(+)	29	82,9%	
Ki-67 (%)		5,0 - 90,0	30,0	32,0
Ki-67	(-)	9	25,7%	
	(+)	26	74,3%	
p53 (%)	(-)	15	65,2%	
	(+)	8	34,8%	

Tablo 7. İMPK grubunu oluşturan olguların moleküler alt tiplere göre dağılımı

		n	%
Moleküler Alt tip	Luminal A	23	65,7%
	Luminal B	5	14,3%
	HER2	3	8,6%
	Triple Negatif	3	8,6%

Mikropapiller morfoloji göstermeyen diğer invaziv meme karsinomu grubu (Non-İMPK) toplam 72 olgudan oluşmakta idi. Bu olguların moleküler alt tiplere göre dağılımı; Luminal A (ER+/HER2-): 17, Luminal B (ER+/HER2+): 18, HER2 (ER-/HER2+): 20, TNMK (ER-/HER2-): 17 şeklinde idi. Bu grubu oluşturan olguların detaylı klinik ve patolojik bulguları **Tablo 8**'de verilmektedir.

Non-İMPK grubunu oluşturan moleküler alt tiplere ait klinikopatolojik bulguları özetlersek; *Luminal A grubu için*; tümör boyutları 1- 6 cm arasında değişmekte idi (ortalama: 2,6 cm, ortanca: 2,4 cm). Multifokalite/ multisentrisite 11 olguda mevcuttu. Olguların tümör çapına göre T evresi dağılımı; T1: 8, T2: 7, T3: 2 şeklindeydi. Nükleer derece 10 olguda 2, 7 olguda 3 idi. Histolojik derece 1 olguda 1, 12 olguda 2, 4 olguda 3 idi. Olgulardan 14'ünde tümöre in situ karsinom eşlik etmekteydi. Mikrokalsifikasyon 9 olguda, anjiolenfatik invazyon 9, perinöral invazyon 6 ve lenf nodu metastazı 12 olguda izlendi. Olguların N evrelerine göre dağılımı; N0: 5, N1: 3, N2: 5, N3: 4 şeklinde idi. Mutant p53 (pozitif), immunhistokimyasal boyama uygulanabilen 6 olgudan 1'inde saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi düzeyi %12-40 arasında değişmekteydi (ortalama: %25, ortanca: %27). Olguların 7'sinde Ki-67 değeri %20 ve üzeriydi.

Luminal B grubu için; tümör boyutları 0,8- 4,5 cm arasında değişmekteydi (ortalama: 2,1 cm, ortanca: 2,1 cm). Multifokalite/ multisentrisite 6 olguda mevcuttu. Olguların tümör çapına göre T evresi dağılımı; T1: 9, T2: 9 şeklindeydi. Nükleer derece 9 olguda 2, 9 olguda 3 idi. Histolojik derece 11 olguda 2, 7 olguda 3 idi. Olguların 14'ünde tümöre in situ karsinom eşlik etmekteydi. Mikrokalsifikasyon 12 olguda, anjiolenfatik invazyon 12, perinöral invazyon 3 ve lenf nodu metastazı 15 olguda izlendi. Olguların N evrelerine göre dağılımı; N0: 3, N1: 5, N2: 6, N3: 4 şeklindeydi. Mutant p53 (pozitif) immunhistokimyasal boyama uygulanabilen 2 olgu da saptanmadı. Ki-67 proliferasyon indeksi düzeyi %10-60 arasında değişmekte idi (ortalama: %31,6, ortanca: %30). Olguların 7'sinde Ki-67 değeri %20 ve üzeriydi.

HER2 grubu için; tümör boyutları 1- 6 cm arasında değişmekte idi (ortalama: 2,8 cm, ortanca: 2,5 cm). Multifokalite/ multisentrisite 4 adet olguda mevcuttu. Olguların tümör çapına göre T evresi dağılımı; T1: 6, T2: 13, T3: 1 şeklindeydi. Nükleer derece 2 olguda 2,

18 olguda 3 idi. Histolojik derece 2 olguda 2, 18 olguda 3 idi. Olguların 18'inde tümöre in situ karsinom eşlik etmekteydi. Mikrokalsifikasyon 13 olguda, anjiolenfatik invazyon 9, perinöral invazyon 1 ve lenf nodu metastazı 13 olguda izlendi. Olguların N evrelerine göre dağılımı; N0: 7, N1: 9, N2: 2, N3: 2 şeklindeydi. Mutant p53 (pozitif) immunhistokimyasal boyama uygulanabilen 8 olgudan 4'ünde saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi düzeyi %22-95 arasında değişmekte idi (ortalama: %46,5, ortanca: %40). Olguların 16'sında Ki-67 değeri %20 ve üzerindeydi.

Triple negatif grubu için; tümör boyutları 1- 4 cm arasında idi (ortalama: 2,7 cm, ortanca: 3 cm). Multifokalite/ multisentrisite 4 adet olguda mevcuttu. Olguların tümör çapına göre T evresi dağılımı; T1: 6, T2: 11 şeklindeydi. Nükleer derece 2 olguda 2, 15 olguda 3 idi. Histolojik derece 3 olguda 2, 14 olguda 3 idi. Olguların 8'inde tümöre in situ karsinom eşlik etmekteydi. Mikrokalsifikasyon 4 olguda, anjiolenfatik invazyon 6 olguda ve lenf nodu metastazı 7 olguda izlendi. Perinöral invazyon hiçbir olguda yoktu. Olguların N evrelerine göre dağılımı; N0: 10, N1: 5, N2: 2 şeklindeydi. Mutant p53 (pozitif) immunhistokimyasal boyama uygulanabilen 5 olgudan 2'sinde saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi düzeyi %30-90 arasında değişmekte idi (ortalama: %59,4, ortanca: %60). Ki-67 değeri olguların tamamında %20 ve üzerindeydi.

Tablo 8. Non- İMPK grubunu oluşturan olguların klinik ve patolojik özelliklerinin dağılımı

		Min - Mak	Medyan	Ort./ n	%
Yaş	Luminal A	40,0 81,0	58,0	58,7	
	LuminalB	28,0 74,0	53,0	52,7	
	HER2	32,0 74,0	51,5	52,2	
	Triple Negatif	31,0 82,0	48,0	50,0	
Cinsiyet	Kadın			72	100,0%
	Erkek			0	0,0%
Taraf	Luminal A	Sağ		9	52,9%
		sol		8	47,1%
	Luminal B	sağ		11	61,1%
		sol		7	38,9%

Tablo 8. Devamı

		Min	-	Mak	Medyan	Ort./n	%
	HER2					8	40,0%
						12	60,0%
	Triple Negatif					7	41,2%
						10	58,8%
Tümör Boyutu (Cm)		0,8	-	8,0	2,5	2,6	
	Luminal A	1,0		6,0	2,4	2,6	
	Luminal B	0,8		4,5	2,1	2,1	
	HER2	1,0		6,0	2,5	2,8	
	Triple Negatif	1,0		4,0	3,0	2,7	
Toplam Lenf Nodu		1,0	-	41,0	14,0	14,6 ± 8,5	
	Luminal A	10,0		39,0	2,4	20,8 ± 9,2	
	Luminal B	2,0		41,0	15,0	16,3 ± 8,2	
	HER2	2,0		28,0	12,5	15,3 ± 8,0	
	Triple Negatif	1,0		26,0	12,0	11,4 ± 6,5	
Pozitif Lenf Nodu		0,0	-	33,0	2,0	4,6 ± 6,7	
	Luminal A	0,0		33,0	4,0	6,4 ± 9,4	
	Luminal B	0,0		26,0	4,0	6,2 ± 7,5	
	HER2	0,0		25,0	1,5	3,5 ± 5,9	
	Triple Negatif	0,0		9,0	0,0	1,3 ± 2,4	
Nükleer Derece	Luminal A					10	58,8%
						7	41,2%
	Luminal B					9	50,0%
						9	50,0%
	HER2					2	10,0%
						18	90,0%
	Triple Negatif					2	11,8%
						15	88,2%
Histolojik Derece	Luminal A					1	5,9%
						12	70,6%
						4	23,5%
	Luminal B					11	61,1%
						7	38,9%
	HER2					2	10,0%
						18	90,0%
	Triple Negatif					3	17,6%
						14	82,4%

Tablo 8. devamı

			n	%
pT	Luminal A	I	8	47,1%
		II	7	41,2%
		III	2	11,8%
	Luminal B	I	9	50,0%
		II	9	50,0%
		III	0	0,0%
	HER2	I	6	30,0%
		II	13	65,0%
		III	1	5,0%
	Triple Negatif	I	6	35,3%
		II	11	64,7%
		III	0	0,0%
pN	Luminal A	0	5	29,4%
		I	3	17,6%
		II	5	29,4%
		III	4	23,5%
	Luminal B	0	3	16,7%
		I	5	27,8%
		II	6	33,3%
		III	4	22,2%
	HER2	0	7	35,0%
		I	9	45,0%
		II	2	10,0%
		III	2	10,0%
	Triple Negatif	0	10	58,8%
		I	5	29,4%
		II	2	11,8%
		III	0	0,0%
ALİ	Luminal A	(-)	8	47,1%
		(+)	9	52,9%
	Luminal B	(-)	6	33,3%
		(+)	12	66,7%
	HER2	(-)	11	55,0%
		(+)	9	45,0%
	Triple Negatif	(-)	11	64,7%
		(+)	6	35,3%

Tablo 8. devamı

			n	%
PNI	Luminal A	(-)	11	64,7%
		(+)	6	35,3%
	Luminal B	(-)	15	83,3%
		(+)	3	16,7%
	HER2	(-)	19	95,0%
		(+)	1	5,0%
Triple Negatif	(-)	17	100,0%	
	(+)	0	0,0%	
Multifokalite	Luminal A	(-)	14	82,4%
		(+)	3	17,6%
	Luminal B	(-)	14	77,8%
		(+)	4	22,2%
	HER2	(-)	16	80,0%
		(+)	4	20,0%
Triple Negatif	(-)	15	88,2%	
	(+)	2	11,8%	
Multisentrisite	Luminal A	(-)	11	64,7%
		(+)	6	35,3%
	Luminal B	(-)	18	100,0%
		(+)	0	0,0%
	HER2	(-)	18	90,0%
		(+)	2	10,0%
Triple Negatif	(-)	15	88,2%	
	(+)	2	11,8%	
Mikrokalsifikasyon	Luminal A	(-)	8	47,1%
		(+)	9	52,9%
	Luminal B	(-)	6	33,3%
		(+)	12	66,7%
	HER2	(-)	7	35,0%
		(+)	13	65,0%
Triple Negatif	(-)	13	76,5%	
	(+)	4	23,5%	
Perinodal Yayılım	Luminal A	(-)	4	33,3%
		(+)	8	66,7%
	Luminal B	(-)	6	40,0%
		(+)	9	60,0%
	HER2	(-)	5	41,7%
		(+)	7	58,3%

Tablo 8. Devamı

		Min	-	Mak	Medyan	Ort./n	%	
İn situ Komponent (%)	Triple Negatif	(-)				6	85,7%	
		(+)				1	14,3%	
	Luminal A	(-)				3	17,6%	
		(+)				14	82,4%	
	Luminal B	(-)				4	22,2%	
		(+)				14	77,8%	
	HER2	(-)				2	10,0%	
		(+)				18	90,0%	
	Triple Negatif	(-)				9	52,9%	
		(+)				8	47,1%	
Ki-67 (%)		5,0	-	95,0	32,0	37,6 ± 20,6		
	Luminal A	12,0		40,0	27,0	25,0		
	Luminal B	10,0		60,0	30,0	31,6		
	HER2	22,0		95,0	40,0	46,5		
	Triple Negatif	30,0		90,0	60,0	59,4		
Ki-67	Luminal A	(-)				2	22,2%	
		(+)				7	77,8%	
	Luminal B	(-)				2	22,2%	
		(+)				7	77,8%	
	HER2	(-)				0	0,0%	
		(+)				16	100,0%	
	Triple Negatif	(-)				0	0,0%	
		(+)				13	100,0%	
	p53 (%)	Luminal A	(-)				5	83,3%
			(+)				1	16,7%
Luminal B		(-)				2	100,0%	
		(+)				0	0,0%	
HER2		(-)				4	50,0%	
		(+)				4	50,0%	
Triple Negatif		(-)				3	60,0%	
		(+)				2	40,0%	

İnvaziv mikropapiller karsinom grubunda tümör hücrelerinde Galectin-3 ile boyanma özellikleri incelendiğinde toplam 35 olgudan 19’unda H-skor düzeyi pozitif iken, 16 olguda H-skor düzeyi 0 (negatif) olarak tespit edildi. Pozitif olgularda en düşük H-skor düzeyi 1, en yüksek 133 idi. Stromadaki kanser ilişkili fibroblastlarda 24 olguda Galectin-3 ile sitoplazmik boyanma (pozitif) saptandı. Bu olgularda boyanma yaygınlığı dağılımı; %10 altında 19 olgu , %10-50 arasında 4 olgu, %50 üzerinde 1 olgu şeklinde idi. **Tablo 9** İMPK olgularında tümör ve tümörü çevreleyen fibroblastlarda Galectin-3 boyanma özelliklerini özetlemektedir.

Tablo 9. İMPK grubunda Galectin-3 ile boyanma özellikleri

	Min - Mak	Medyan	Ort./n	%
Tümör Hücrelerinde Galectin-3	0,0 - 133,0	2,0	19,6	
KİF* Galectin-3 (-)			11	33,6%
KİF* Galectin-3 (+)			24	66,4%

* Kanser ilişkili fibroblast

Mikropapiller morfoloji izlenmeyen moleküler alt tiplene yapılmış gruplarda, tümör hücrelerinde Galectin-3 ile toplam 72 olgudan 30’unda H-skor düzeyi pozitif iken, 42 olguda H-skor düzeyi 0 (negatif) olarak saptandı. Pozitif olgularda en düşük H-skor düzeyi 1, en yüksek 70 idi. Stromadaki kanser ilişkili fibroblastlarda 47 olguda sitoplazmik boyanma saptandı (pozitif). Bu olgularda boyanma yaygınlığı dağılımı; %10 altında 24 olgu, %10-50 arasında 17 olgu, %50 üzerinde 6 olgu şeklinde idi. **Tablo 10** non- İMPK olgularında tümör ve tümörü çevreleyen fibroblastlarda Galectin-3 boyanma özelliklerini özetlemektedir.

Tablo 10. Non-İMPK grubunda Galectin-3 ile boyanma özellikleri

			Min - Mak	Medyan	Ort./ n	%
Tümör hücrelerinde Galectin-3			0,0	70,0	0,0	10,1
	Luminal A		0,0	25,0	0,0	2,9
	Luminal B		0,0	60,0	0,0	5,6
	HER2		0,0	70,0	1,0	11,0
	Triple Negatif		0,0	10,0	1,0	1,5
KİF* Galectin-3	Luminal A	(-)			7	41,2%
		(+)			10	58,8%
	Luminal B	(-)			2	11,1%
		(+)			16	88,9%
	HER2	(-)			5	25,0%
		(+)			15	75,0%
	Triple Negatif	(-)			11	64,7%
		(+)			6	35,3%

* Kanser ilişkili fibroblast

İnvaziv mikropapiller karsinom ile moleküler alt tiptenim yapıldığı gruplar incelenen parametreler bakımından karşılaştırıldığında;

İMPK ve Luminal A gruplarında; toplam diseke edilen lenf nodu sayısı ve tümör hücrelerinde Galectin-3 boyanma oranı, İMPK grubunda Luminal A grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, tümör lateralitesi, tümör boyutu, pozitif (metastatik) lenf nodu sayısı, histolojik grade dağılımı, nükleer grade dağılımı, pT dağılımı, pN dağılımı, in-situ komponent pozitifliği, Ki-67 değeri, p53 pozitifliği, KİF Galectin-3 boyanma oranı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). (Tablo 11)

Tablo 11. İMPK ve Luminal A grubunun klinik ve patolojik verilerinin karşılaştırılması

		İMPK		Luminal A		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		55,9 ± 11,6	56,0	58,7 ± 13,1	58,0	0,482 ^m
Cinsiyet	Kadın	33	94,3%	17	100,0%	1,000 ^{x²}
	Erkek	2	5,7%	0	0,0%	
Taraf	Sağ	20	57,1%	9	52,9%	0,775 ^{x²}
	Sol	15	42,9%	8	47,1%	
Tümör Boyutu (Cm)		2,7 ± 1,6	2,5	2,6 ± 1,5	2,4	0,777 ^m
Toplam Lenf Nodu		11,7 ± 7,7	12,0	20,8 ± 9,2	17,0	0,006 ^m
Pozitif Lenf Nodu		5,1 ± 6,2	2,0	6,4 ± 9,4	4,0	0,968 ^m
Nükleer Grade	II	12	34,3%	10	58,8%	0,093 ^{x²}
	III	23	65,7%	7	41,2%	
Histolojik Grade	I	0	0,0%	1	5,9%	0,175 ^{x²}
	II	20	57,1%	12	70,6%	
	III	15	42,9%	4	23,5%	
pT	I	13	37,1%	8	47,1%	0,767 ^{x²}
	II	18	51,4%	7	41,2%	
	III	4	11,4%	2	11,8%	
pN	0	8	22,9%	5	29,4%	0,700 ^{x²}
	I	11	31,4%	3	17,6%	
	II	7	20,0%	5	29,4%	
İn Situ Komponent (%)	(-)	6	17,1%	3	17,6%	0,964 ^{x²}
	(+)	29	82,9%	14	82,4%	
Ki67 (%)		30,8 ± 18,7	30,0	25,0 ± 8,7	27,0	0,389 ^m
ki67	(-)	7	21,2%	2	22,2%	0,948 ^{x²}
	(+)	26	78,8%	7	77,8%	
p53 (%)	(-)	15	65,2%	5	83,3%	0,633 ^{x²}
	(+)	8	34,8%	1	16,7%	
Tümör Hücrelerinde Galectin-3		19,6 ± 37,9	2,0	2,9 ± 7,8	0,0	0,028 ^m
KiF Galectin-3	(-)	11	31,4%	7	41,2%	0,488 ^{x²}
	(+)	24	68,6%	10	58,8%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

İMPK ve Luminal B gruplarında; hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, tümör lateralitesi, tümör boyutu, toplam diseke edilen lenf nodu sayısı, pozitif lenf nodu sayısı, histolojik grade dağılımı, nükleer grade dağılımı, pT dağılımı, pN dağılımı, in-situ komponent pozitifliği, Ki-67 değeri, p53 pozitifliği, tümör hücrelerinde ve KİF Galectin-3 boyanması anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). (**Tablo 12**)

Tablo 12. İMPK ve Luminal B grubunun klinik ve patolojik verilerinin karşılaştırılması

		İMPK		Luminal B		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		55,9 ± 11,6	56,0	52,8 ± 12,7	53,0	0,458 ^m
Cinsiyet	Kadın	33	94,3%	18	100,0%	0,543 ^{x²}
	Erkek	2	5,7%	0	0,0%	
Taraf	Sağ	20	57,1%	11	61,1%	0,781 ^{x²}
	Sol	15	42,9%	7	38,9%	
Tümör Boyutu (Cm)		2,7 ± 1,6	2,5	2,1 ± 0,9	2,1	0,266 ^m
Toplam Lenf Nodu		11,7 ± 7,7	12,0	16,3 ± 8,2	15,0	0,177 ^m
Pozitif Lenf Nodu		5,1 ± 6,2	2,0	6,2 ± 7,5	4,0	0,573 ^m
Nükleer Grade	II	12	34,3%	9	50,0%	0,268 ^{x²}
	III	23	65,7%	9	50,0%	
Histolojik Grade	I	0	0,0%	0	0,0%	0,781 ^{x²}
	II	20	57,1%	11	61,1%	
	III	15	42,9%	7	38,9%	
pT	I	13	37,1%	9	50,0%	0,368 ^{x²}
	II	18	51,4%	9	50,0%	
	III	4	11,4%	0	0,0%	
pN	0	8	22,9%	3	16,7%	0,773 ^{x²}
	I	11	31,4%	5	27,8%	
	II	7	20,0%	6	33,3%	
	III	8	22,9%	4	22,2%	
in Situ Komponent (%)	(-)	6	17,1%	4	22,2%	0,654 ^{x²}
	(+)	29	82,9%	14	77,8%	
Ki-67 (%)		30,8 ± 18,7	30,0	31,6 ± 12,8	30,5	0,583 ^m
Ki-67	(-)	7	21,2%	2	14,3%	0,581 ^{x²}
	(+)	26	78,8%	12	85,7%	
p53 (%)	(-)	15	65,2%	2	100,0%	1,000 ^{x²}
	(+)	8	34,8%	0	0,0%	
Tümör Galectin 3		19,6 ± 37,9	2,0	5,6 ± 14,3	0,0	0,170 ^m
KİF Galectin 3	(-)	11	31,4%	2	11,1%	0,104 ^{x²}
	(+)	24	68,6%	16	88,9%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

İMPK ve HER2 grupları karşılaştırıldığında; nükleer grade, histolojik grade, ortalama Ki-67 değeri ve eşik değeri olarak %20 kabul edildiğinde gruplar arası Ki-67 düzeyi farkı, İMPK grubunda HER2 grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (p < 0.05). Hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, tümör lateralitesi, tümör boyutu, toplam diseke edilen lenf nodu sayısı, pozitif lenf nodu sayısı, pT dağılımı, pN dağılımı, in-situ komponent pozitifliği, p53 pozitifliği, tümör hücrelerinde ve KİF Galectin-3 boyanması anlamlı farklılık göstermedi (p > 0.05). (Tablo 13)

Tablo 13. İMPK ve HER2 grubunun klinik ve patolojik verilerinin karşılaştırılması

		İMPK		HER2		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		55,9 ± 11,6	56,0	52,2 ± 9,7	51,5	0,149 ^m
Cinsiyet	Kadın	33	94,3%	20	100,0%	0,529 ^{x²}
	Erkek	2	5,7%	0	0,0%	
Taraf	Sağ	20	57,1%	8	40,0%	0,221 ^{x²}
	Sol	15	42,9%	12	60,0%	
Tümör Boyutu (Cm)		2,7 ± 1,6	2,5	2,8 ± 1,3	2,5	0,494 ^m
Toplam Lenf Nodu		11,7 ± 7,7	12,0	15,3 ± 8,0	12,5	0,167 ^m
Pozitif Lenf Nodu		5,1 ± 6,2	2,0	3,5 ± 5,9	1,5	0,292 ^m
Nükleer Grade	II	12	34,3%	2	10,0%	0,047 ^{x²}
	III	23	65,7%	18	90,0%	
Histolojik Grade	I	0	0,0%	0	0,0%	0,001 ^{x²}
	II	20	57,1%	2	10,0%	
	III	15	42,9%	18	90,0%	
pT	I	13	37,1%	6	30,0%	0,554 ^{x²}
	II	18	51,4%	13	65,0%	
	III	4	11,4%	1	5,0%	
pN	0	8	22,9%	7	35,0%	0,357 ^{x²}
	I	11	31,4%	9	45,0%	
	II	7	20,0%	2	10,0%	
İn situ komponent (%)	(-)	6	17,1%	2	10,0%	0,470 ^{x²}
	(+)	29	82,9%	18	90,0%	
Ki67 (%)		30,8 ± 18,7	30,0	46,5 ± 21,6	40,0	0,008 ^m
ki67	(-)	7	21,2%	0	0,0%	0,047 ^{x²}
	(+)	26	78,8%	16	100,0%	
p53 (%)	(-)	15	65,2%	4	50,0%	0,447 ^{x²}
	(+)	8	34,8%	4	50,0%	
Tümör Galectin 3		19,6 ± 37,9	2,0	11,0 ± 19,3	0,5	0,753 ^m
KİF Galectin 3	(-)	11	31,4%	5	25,0%	0,614 ^{x²}
	(+)	24	68,6%	15	75,0%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

İMPK ve triple negatif meme karsinomu grupları karşılaştırıldığında; pozitif lenf nodu sayısı, pN, in-situ komponent varlığı ve KİF Galectin-3 boyanması İMPK grubunda triple negatif gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p < 0.05). İMPK grubunda histolojik derece ve Ki-67 değeri triple negatif grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (p < 0.05). Hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, tümör lateralitesi, tümör boyutu, toplam diseke edilen lenf nodu sayısı, nükleer grade dağılımı, pT dağılımı, p53 pozitifliği, tümör hücrelerinde Galectin-3 boyanması anlamlı farklılık göstermemiştir (p > 0.05). (Tablo 14)

Tablo 14. İMPK ve TNMK grubunun klinik ve patolojik verilerinin karşılaştırılması

		İMPK		Triple Negatif		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		55,9 ± 11,6	56,0	50,4 ± 14,8	48,0	0,062 ^m
Cinsiyet	Kadın	33	94,3%	17	100,0%	1,000 ^{x²}
	Erkek	2	5,7%	0	0,0%	
Taraf	Sağ	20	57,1%	7	41,2%	0,280 ^{x²}
	Sol	15	42,9%	10	58,8%	
Tümör Boyutu (Cm)		2,7 ± 1,6	2,5	2,7 ± 0,9	3,0	0,538 ^m
Toplam Lenf Nodu		11,7 ± 7,7	12,0	11,4 ± 6,5	12,0	0,810 ^m
Pozitif Lenf Nodu		5,1 ± 6,2	2,0	1,3 ± 2,4	0,0	0,009^m
Nükleer Grade	II	12	34,3%	2	11,8%	0,086 ^{x²}
	III	23	65,7%	15	88,2%	
Histolojik Grade	I	0	0,0%	0	0,0%	0,007^{x²}
	II	20	57,1%	3	17,6%	
	III	15	42,9%	14	82,4%	
pT	I	13	37,1%	6	35,3%	0,897 ^{x²}
	II	18	51,4%	11	64,7%	
	III	4	11,4%	0	0,0%	
pN	0	8	22,9%	10	58,8%	0,036^{x²}
	I	11	31,4%	5	29,4%	
	II	7	20,0%	2	11,8%	
	III	8	22,9%	0	0,0%	
İn situ Komponent (%)	(-)	6	17,1%	9	52,9%	0,008^{x²}
	(+)	29	82,9%	8	47,1%	
Ki67 (%)		30,8 ± 18,7	30,0	59,4 ± 18,2	60,0	0,000^m
ki67	(-)	7	21,2%	0	0,0%	0,071 ^{x²}
	(+)	26	78,8%	13	100,0%	
p53 (%)	(-)	15	65,2%	3	60,0%	1,000 ^{x²}
	(+)	8	34,8%	2	40,0%	
Tümör Galectin 3		19,6 ± 37,9	2,0	1,5 ± 2,5	1,0	0,165 ^m
KİF Galectin 3	(-)	11	31,4%	11	64,7%	0,023^{x²}
	(+)	24	68,6%	6	35,3%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Tüm İMPK olgularında klinik takip bilgileri elde edildi. Buna göre; 35 İMPK olgusu için ortalama takip süresi 32 ay, ortanca takip süresi 30 ay (3-69) idi. Hastalardan 2 tanesi izlem sırasında ex olmuştu. Toplam üç hastada metastaz görüldü. Metastaz gelişen bölgeler boyun lenf nodları, kemik ve akciğerdi. Bu metastaz yapan 3 İMPK olgusu incelendiğinde; boyun lenf nodu metastazı yapan olgu (Tablo 15, Olgu no: 34) HER2 fenotipte, akciğer metastazı yapan olgu (Tablo 15, Olgu no: 18) triple negatif fenotipte, kemik metastazı yapan olgu (Tablo 15, Olgu no: 6) Luminal B fenotipte idi. (**Tablo 15**)

Tablo 15. İMPK grubunu oluşturan olgulara ait izlem bilgileri

Olgu no	Takip (ay)	Metastaz(var/yok)- bölge(ay)	Ex (-ay)/ hayatta	Tümör Galectin-3 H skor	CAF Galectin-3 Boyanması
1	20	-	Hayatta	0	0
2	47	-	Hayatta	3	1
3	10	-	Hayatta	12	2
4	65	-	Hayatta	3	1
5	10	-	Hayatta	2	1
6	46	Var (Kemik- 12)	Ex- 46	0	1
7	28	-	Hayatta	20	1
8	10	-	Hayatta	5	1
9	36	-	Ex- 36	0	0
10	67	-	Hayatta	0	0
11	38	-	Hayatta	60	0
12	6	-	Hayatta	0	2
13	28	-	Hayatta	0	2
14	4	-	Hayatta	0	0
15	12	-	Ex- 12	0	1
16	20	-	Hayatta	0	1
17	69	-	Hayatta	0	0
18	42	Var (Akciğer- 33)	Hayatta	1	1

19	21	-	Hayatta	<i>0</i>	<i>1</i>
20	10	-	Hayatta	<i>105</i>	<i>3</i>
21	52	-	Hayatta	<i>0</i>	<i>0</i>
22	40	-	Hayatta	<i>0</i>	<i>1</i>
23	48	-	Ex- 48	<i>80</i>	<i>0</i>
24	30	-	Hayatta	<i>90</i>	<i>0</i>
25	54	-	Hayatta	<i>3</i>	<i>1</i>
26	41	-	Hayatta	<i>5</i>	<i>1</i>
27	4	-	Hayatta	<i>17</i>	<i>0</i>
28	5	-	Hayatta	<i>0</i>	<i>0</i>
29	44	-	Hayatta	<i>120</i>	<i>2</i>
30	15	-	Hayatta	<i>10</i>	<i>1</i>
31	64	-	Hayatta	<i>0</i>	<i>1</i>
32	33	-	Hayatta	<i>133</i>	<i>1</i>
33	28	-	Hayatta	<i>12</i>	<i>1</i>
34	43	Var (Boyun lenf nodu- 24)	Hayatta	<i>5</i>	<i>1</i>
35	24	-	Hayatta	<i>0</i>	<i>1</i>

Tüm non-İMPK olgularında klinik takip bilgileri elde edildi. Buna göre; 72 non- İMPK olgusu için ortalama takip süresi 47,7 ay, ortanca takip süresi 50 ay (3-84) idi. Hastalardan 15'i izlem sırasında ex olmuştu. Toplam 13 hastada metastaz görüldü. Metastaz gelişen bölgeler; diğer taraf meme, beyin, karaciğer, mediasten, kemik ve akciğerdi. (**Tablo 16**)

Tablo 16. Non- İMPK grubunu oluşturan olgulara ait izlem bilgileri

Olgu no	Moleküler alt tip	Takip (ay)	Metastaz(var/yok)- bölge(ay)	Ex (-ay)/ hayatta	Tümör Galectin-3 H skor	KİF Galectin-3 Boyanması
1	Lum A	77	-	Hayatta	1	0
2	Lum A	80	-	Hayatta	1	0
3	Lum A	81	-	Hayatta	0	1
4	Lum A	74	Var (Kemik- 38)	Hayatta	0	2
5	Lum A	75	-	Hayatta	0	0
6	Lum A	77	-	Hayatta	0	1
7	Lum A	82	-	Hayatta	22	2
8	Lum A	45	Var (Akciğer- 29)	Ex- 45	0	0
9	Lum A	50	Var (Kemik- 32)	Ex- 50	0	1
10	Lum A	81	-	Hayatta	0	1
11	Lum A	36	-	Ex- 36	0	0
12	Lum A	79	Var(Mediasten-65)	Hayatta	0	0
13	Lum A	78	-	Hayatta	0	2
14	Lum A	77	-	Hayatta	0	1
15	Lum A	76	-	Hayatta	25	2
16	Lum A	20	-	Ex- 20	0	1
17	Lum A	79	-	Hayatta	0	0
18	Lum B	40	Var (Beyin- 18)	Ex- 40	1	1
19	Lum B	56	Var (Karaciğer, kemik- 31)	Hayatta	0	1
20	Lum B	77	-	Hayatta	0	1

21	Lum B	56	-	Hayatta	0	2
22	Lum B	57	-	Hayatta	60	2
23	Lum B	60	-	Hayatta	0	2
24	Lum B	67	Var (Beyin- 39)	Hayatta	15	0
25	Lum B	69	-	Hayatta	0	2
26	Lum B	55	-	Hayatta	10	3
27	Lum B	84	-	Hayatta	0	0
28	Lum B	52	-	Hayatta	3	1
29	Lum B	60	Var (Kemik- 26)	Hayatta	0	1
30	Lum B	63	-	Hayatta	0	3
31	Lum B	62	Var (Kemik- 44)	Hayatta	0	1
32	Lum B	76	-	Hayatta	10	3
33	Lum B	4	-	Ex- 4	0	2
34	Lum B	53	-	Hayatta	2	3
35	Lum B	57	-	Hayatta	0	2
36	HER2	36	Var (Diğer meme- 30)	Ex- 36	0	2
37	HER2	41	-	Hayatta	20	1
38	HER2	41	-	Hayatta	0	0
39	HER2	33	-	Hayatta	7	1
40	HER2	37	-	Hayatta	1	1
41	HER2	57	-	Hayatta	0	2
42	HER2	63	-	Hayatta	0	1
43	HER2	25	Var (Beyin- 20)	Ex- 25	0	2
44	HER2	56	-	Hayatta	0	0
45	HER2	46	-	Hayatta	5	1
46	HER2	73	-	Hayatta	53	3
47	HER2	68	-	Hayatta	23	1
48	HER2	59	-	Hayatta	0	0

49	HER2	69	-	Hayatta	1	1
50	HER2	21	Var (Karaciğer- 10)	Ex- 21	0	3
51	HER2	75	-	Hayatta	0	2
52	HER2	80	-	Hayatta	20	2
53	HER2	77	-	Hayatta	0	0
54	HER2	5	-	Hayatta	20	0
55	HER2	43	-	Hayatta	70	2
56	TNMK	15	-	Ex- 15	0	0
57	TNMK	63	-	Hayatta	0	1
58	TNMK	44	-	Hayatta	0	0
59	TNMK	15	Var(Kemik,akciğer-13)	Ex- 15	0	0
60	TNMK	46	-	Hayatta	1	0
61	TNMK	68	-	Hayatta	10	0
62	TNMK	3	-	Ex-3	1	1
63	TNMK	60	-	Hayatta	2	1
64	TNMK	59	-	Hayatta	1	0
65	TNMK	83	-	Hayatta	2	0
66	TNMK	55	-	Hayatta	1	1
67	TNMK	40	-	Hayatta	0	0
68	TNMK	38	-	Hayatta	3	2
69	TNMK	61	-	Hayatta	0	0
70	TNMK	20	-	Ex- 20	4	1
71	TNMK	67	-	Hayatta	0	0
72	TNMK	6	-	Ex- 6	0	0

Lum A: Luminal A, Lum B: Luminal B, TNMK: Triple Negatif Meme Kanseri

5. TARTIŞMA

Bu alışmada İMPK ile moleküler alt tiplene yaptığımız ve mikropapiller morfoloji sergilemeyen invaziv meme karsinomu grupları arasında (Lum A, Lum B, HER2, TNMK), invaziv tümör hücreleri ve tümörü çevreleyen stromal fibroblastlardaki (KİF) Galectin-3 immunohistokimyasal ekspresyonları arasındaki farkları saptamayı amaçladık. Galectin-3'ün apoptotik, sinyal iletimi ve çeşitli gen ekspresyonlarının düzenlenmesi gibi intrasellüler fonksiyonları yanı sıra hücre adhezyonu, plazma membranı organizasyonu, anjiyogenez gibi ekstrasellüler fonksiyonları içeren pek çok mekanizmada rolü olduğuna dair bildiriler mevcuttur (10, 70, 78, 102). Bu çalışmada kendine özgü morfolojisi olan İMPK'larda, bu morfolojinin şekillenmesinde, tümör hücreleri ve çevre stromada Galectin-3'ün hücre adhezyonuna yönelik rolünü araştırmayı amaçladık. Bunun için tümör ve çevre stromadaki Galectin-3 immunhistokimyasal ekspresyon düzeyini, İMPK ile mikropapiller morfoloji sergilemeyen ve moleküler olarak alt tiplene yaptığımız meme karsinomları ile karşılaştırdık. Bu karşılaştırmayı yaparken sekonder bir bulgu olarak İMPK grubu ile moleküler subtipleri oluşturan grupları klinikopatolojik özellikleri bakımından da karşılaştırdık (hasta yaşı, cinsiyet, tümör boyutu, nükleer derece, histolojik derece, in-situ karsinom varlığı, anjiolenfatik invazyon ve perinöral invazyon varlığı, pT, pN, perinodal yayılım, Ki-67 değeri, p53 durumu). Ancak bu karşılaştırmayı yaparken çoğu İMPK olgumuzun luminal fenotipte olduğunun ve karşılaştırma sonucunun tam anlamıyla gerçek klinikopatolojik farkı yansıtmayabileceğinin farkındayız.

Bu çalışmanın amacı doğrultusunda saptadığımız iki temel sonucumuzu özetlersek; ilki, İnvaziv tümör hücrelerinde Galectin-3 immunhistokimyasal boyanma düzeyinin İMPK grubunda Luminal A grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek düzeyde olduğu idi. Diğer ise stromal fibroblastlarda Galectin-3 ekspresyonu bakımından TNMK grubunda İMPK grubuna göre anlamlı düzeyde kayıp olduğu idi. Bu bulguları detaylandırdığımızda, tümör hücrelerinde Galectin-3 ile boyanma düzeyi (H skor), İMPK grubunda (ort:19,6, ortanca:2,0) Luminal A grubundan (ort:2,9, ortanca:0,0) anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Diğer subtiplerde tümör hücrelerinde saptanan H skor düzeyleri ise sırasıyla şu şekilde bulundu; Luminal B (ort:5,6 ortanca:0,0,) , HER2 (ort: 11, ortanca:0,5), TNMK (ort:1,5 ortanca:1,0).

Literatürde meme ve meme dışı insan kanserlerinde Galectin-3 immunhistokimyasal ekspresyonunun incelendiği ve bazılarında survi ile ilişkisinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur. Mikropapiller tip karsinomlarda saptadığımız tek çalışma Adsay ve arkadaşlarına aittir. Bu çalışmada pankreas ve periampuller bölge İMPK'larında tümör hücrelerinin birbiriyle ve stromayla olan ilişkisi, e-cadherin ve Galectin-3 immunhistokimyasal boyanması ile değerlendirilmiştir. Olguların tamamında invaziv tümör hücrelerinde Galectin-3 ile diffüz ve güçlü sitoplazmik boyanma saptayan araştırmacılar, Galectin-3'ün pankreas kanserlerinde tümör progresyonu ve metastazı için bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir (23). Bununla birlikte Galectin-3'ün pankreas kanserlerinde tümör progresyonu ve metastazı üzerindeki etkisine yönelik çelişkili sonuçlar mevcuttur (103, 104). Kendi çalışmamızda, tümör hücrelerindeki Galectin-3 ekspresyonu, İMPK grubunda Luminal A grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Bu durum bize, çoğu Luminal A fenotipte olgudan oluşan İMPK grubunu ele aldığımızda (35 olgudan 23'ü Luminal A), Galectin-3'ün mikropapiller morfoloji oluşumunda katkısı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak böyle bir farkı İMPK grubu ile Luminal B grupları arasında saptamadık.

Meme kanserlerinde spesifik olarak Galectin-3 immunohistokimyasal incelemesinin yapıldığı az sayıda çalışma mevcuttur (9, 89, 97, 101, 105-113). Bu çalışmalarda Galectin-3'ün hücrenin hangi komponentini boyadığı (sitoplazmik?, membranöz?, nükleer?) ve değerlendirme yöntemleri arasında belirgin farklılıklar mevcuttur. Meme karsinomlarına

yönelik pek çok çalışmada, Galectin 3'ün invaziv tümör hücrelerinde, normal meme dokusuna göre daha düşük düzeyde ekspresyonu bildirilmiştir (89, 97, 106, 112). Bunun tersi yönünde, kanserli dokularda, perikanseröz alanlara göre artmış düzeyde Galectin-3 ekspresyon düzeyi bildiren bir çalışma da mevcuttur (9). Kendi çalışmamızda normal meme dokusunu temsil eden terminal duktal lobüler ünite yapılarında ve non- tümöral bölgedeki fibroblastlarda güçlü şiddette ve sadece sitoplazmik nitelikte Galectin-3 boyanması izledik. Castronova ve ark. immunhistokimyasal yöntemle Galectin-3 ekspresyonunu 0-1-2-3 skalasında değerlendirmiş ve nükleer/sitoplazmik/membranöz tarzda her türlü boyanmayı pozitif kabul ettiklerinde; normal meme dokusunda in situ karsinom alanlarına göre ve in situ karsinom alanlarında ise invaziv karsinom alanlarına göre epitelyal hücrelerde giderek azalan şiddette boyanma rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada aksiller lenf nodu yayılımı gösteren olgularda göstermeyenlere göre tümör hücrelerinde Galectin-3 boyanmasında kayıp daha fazla sayıda olguda izlenmiştir. Araştırmacılar, bu verilere dayanarak, Galectin-3 ekspresyon düzeyindeki azalmanın hücrelere invaziv fenotip kazandırdığı sonucuna varmışlardır (89). Honjo ve ark. deneysel çalışmalarında, farelerde, agresif bir insan meme karsinomu olan MDA-MB-435 hücre dizisinde Galectin-3 ekspresyonunu inhibe etmişlerdir. Galectin-3 ekspresyonu inhibe edildiğinde tümör büyümesinde anlamlı bir baskılanma saptayarak tümör hücrelerinin tümörojenik fenotipini korumasında Galectin-3'ün önemine vurguda bulunmuşlardır (101). Makker ve arkadaşları deneysel çalışmalarında matriks metalloproteinaz (MMP)- 2/9 ile etkileşen Galectin-3'ün meme kanserlerinde anjiyogenez ve progresyonu yönlendirdiğini bildirmişlerdir (111).

Meme karsinomlarında histopatolojik alt tipe göre Galectin-3 boyanmasının değerlendirildiği iki çalışma saptadık. İlkinde invaziv tübüler karsinomlar ile pT1 evresindeki İDK, NOS olguları, tümör hücrelerinde Galectin-3 immunhistokimyasal ekspresyonu bakımından karşılaştırılmıştır. Tümörü içeren tam kat kesitlerde, tübüler karsinomlarda, özellikle histolojik derece I olan İDK, NOS'lara göre, daha fazla sayıda olguda yaygın sitoplazmik ve/ya nükleer Galectin-3 immun ekspresyonu saptanmıştır (105). Diğer çalışmada ise 218 İDK, NOS olgusu ve 25 invaziv lobüler karsinom olgusuna ait tam kat tümörü içeren kesitlerde, tümör hücrelerinde sitoplazmik ve/ya nükleer boyanma pozitif

kabul edilerek bir H-skoru hesaplanmıştır. Buna göre İDK, NOS olguları ve invaziv lobüler karsinom olguları arasında, tümör hücrelerinde Galectin-3 immunhistokimyasal ekspresyon düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (110).

Literatürde Galectin-3 ekspresyon düzeyini moleküler alt tiplere göre ayrılmış meme karsinomlarında inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Zhang ve arkadaşları tümörü içeren tam kat doku kesitlerinde, %1 ve üzeri nükleer ve/ya sitoplazmik boyanmayı pozitif kabul ettiklerinde, TNMK'larında diğer moleküler alt tiplere göre tümör hücrelerinde anlamlı olarak daha fazla Galectin-3 ekspresyon düzeyi saptamışlardır (9). Grosset ve ark. moleküler subtipleme yaptıkları 213 meme kanseri olgusunda, tümör hücreleri ve stromada Galectin-3 yanısıra diğer Galectin tipleri (Galectin-1,2,4,7,8,9) düzeylerini de araştırmışlardır. Bu çalışmada moleküler alt tipler arasında, Galectin-3 ekspresyonu bakımından tümör hücrelerinde anlamlı fark bulunmazken, HER2 ve TNMK gruplarında tümör stromasında anlamlı olarak daha yüksek düzeyde Galectin-3 ekspresyonu saptanmıştır. Bilgilerimiz doğrultusunda, bu çalışma, moleküler alt tiplere yapılmış meme kanserlerinde, tümör stromasında Galectin-3 düzeyinin immunhistokimyasal olarak araştırıldığı kapsamlı tek çalışmadır. Bununla birlikte stromadaki hangi hücre komponentinde Galectin-3'ün değerlendirildiği açık değildir. Ayrıca araştırmanın yöntemi gereği (tissue microarray) incelemenin yapıldığı tümör dokusu miktarı 1mm'lik doku örneğine sınırlandırılmıştır (97). Başka bir çalışmada, invaziv lobüler karsinomlarda, tümör ve çevre stromada Galectin-3 düzeyleri immunhistokimyasal yöntemle incelenmiştir. Buna göre triple negatif özellik gösteren invaziv lobüler karsinomlarda tümör hücrelerindeki Galectin-3 ekspresyon düzeyi, triple negatif özellik göstermeyen invaziv lobüler karsinoma göre anlamlı olarak artmış düzeyde saptanmıştır. Ek olarak triple negatif özellik gösteren invaziv lobüler karsinom stromasında Galectin-3 ekspresyon düzeyi, triple negatif özellik göstermeyen invaziv lobüler karsinomları stromasına göre anlamlı olarak daha düşük oranda saptanmıştır. Bu çalışmada doku microarray yöntemi ile elde edilen 3 mm'lik tümöral dokularda Galectin-3 boyanması, yaygınlık ve şiddete göre değerlendirilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, mevcut bulgularına dayanarak Galectin-3 ile tümörögenезis ilişkisi anlamında direkt bir yorumda bulunmamışlardır (108).

Kendi çalışmamızdaki stromal fibroblastlarda Galectin-3 ekspresyonu ile ilgili bulgularımızı özetlersek, tümörü çevreleyen stromal hücrelerde Galectin-3 immun ekspresyonu bakımından anlamlı tek farkı İMPK ile TNMK subtipi arasında saptadık. Buna göre İMPK olgularında stromal fibroblastlarda Galectin-3 ile boyanma varlığı olguların %68'inde saptanırken, bu oran TNMK olgularında %35 düzeyinde kaldı. Bir başka deyişle stromal fibroblastlarda Galectin-3 ekspresyonu İMPK'lı olguların çoğunda korunurken, TNMK olgularının çoğunda Galectin-3 ekspresyon kaybı mevcuttu. İMPK ile diğer moleküler subtipler arasında stromal fibroblastlarda Galectin-3 ekspresyonu bakımından anlamlı fark saptanmadı. Buna göre, stromal fibroblastlarda Galectin-3 ekspresyonunun izlenme oranları şöyle idi; Luminal A grubu için %58, Luminal B grubu için %88, HER2 grubu için %75.

Literatürde, meme ve meme dışı kanserlerde tümör stromasında Galectin-3 ekspresyonunun moleküler/immunhistokimyasal yöntemlerle değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan bazıları tümör hücrelerindeki değerlendirmeyi de kapsadığı için yukarıda tartışılmıştır. Logullo ve arkadaşları 92 erken evre meme karsinomu olgusunda, tümör hücreleri ve stromal fibroblastlarda Galectin-3 immun ekspresyonunu incelemişlerdir. Bu çalışmada, tümör hücreleri ve stromal komponentte %10 ve üzeri sitoplazmik ve/ya nükleer boyanma varlığı pozitif diyebilmek için eşik değer olarak alınmıştır. Galectin-3 ile olguların yaklaşık yarısında tümör hücrelerinde (sitoplazmik nitelikte) pozitif boyanma izlenirken, yarısından fazlasında stromal komponentte (nükleer nitelikte) boyanma izlenmiştir. Araştırmacılar bu bulgularını, Galectin-3'ün hücre içi lokalizasyonunun, hücrenin tümörojenitesine göre değişebileceği yönünde yorum yapmışlardır (109). Bununla birlikte bu çalışmada, Galectin-3'ün stromadaki hangi hücresel elemanı boyadığı açıkça belirtilmemiştir. Mesquita ve arkadaşları, oral skuamöz hücreli karsinom tanısı almış 45 yaş altı 35 hastayı içeren çalışmalarında, Galectin-3 immun ekspresyonunun tümör hücreleri ve stromadaki dağılımını klinikopatolojik veriler ile karşılaştırmışlardır. Olguların %80'inde stromal hücrelerde sitoplazmik boyanma korunmuştur ancak klinikopatolojik veriler ile anlamlı ilişki bulunmamıştır (114). Benzer şekilde Punt ve arkadaşları, serviks skuamöz hücreli karsinomu tanısı almış 160 olguda, Galectin-1,3,9'u tümör hücreleri ve çevre stromal hücrelerdeki ekspresyon düzeyleri bakımından immunfloresan yöntem ile

değerlendirmişlerdir. Buna göre, Galectin-3'ün stromal ekspresyon düzeyi ile klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (115).

Genel bir bilgi olarak, İMPK'lar daha çok anjiolenfatik invazyon ile aksiller lenf nodu metastazı yaparken, triple negatif meme karsinomları daha çok organ metastazı (akciğer, beyin gibi) yapmaktadır. Bu durumu göz önüne aldığımızda, çalışmamızda İMPK grubunda stromal fibroblastlardaki Galectin-3 ekspresyonunun triple negatif meme karsinomu grubuna göre korunuyor olması, İMPK olgularında triple negatif meme karsinomlarından daha farklı mekanizmalar üzerinden tümör yayılımı ve metastazı gelişebileceğini düşündürmüştür.

Meme kanserlerinde Galectin-3 ekspresyonu ile prognoz ilişkisini araştıran çalışmalar görece olarak daha fazla olmakla birlikte bulgular çelişkilidir. Moisa ve ark. meme karsinomlarında, stromal fibroblastlarda %5 ve üzeri sitoplazmik ve/veya nükleer boyanmayı pozitif kabul ederek, Galectin-3 ekspresyonu ile prognoz ilişkisini araştırmışlardır. Buna göre stromal fibroblastlarda Galectin-3 boyanma oranının azalması daha kötü prognoz ile ilişkili bulunurken, tümör hücrelerindeki Galectin-3 boyanma özelliği prognoz ile ilişkili bulunmamıştır (110). Kendi çalışmamızda verilerimiz survi ile ilgili kapsamlı istatistiksel inceleme için elverişli değildi. Bununla birlikte, önceki çalışmaya benzer şekilde stromal fibroblastlardaki Galectin-3 ekspresyon kaybı, TNMK grubunda İMPK grubuna göre daha fazla idi. Yamaki ve arkadaşlarının tümör hücrelerinde %30 ve üzeri sitoplazmik Galectin-3 immun boyanmasını pozitif kabul ettikleri çalışmalarında, 116 meme karsinomu olgusunda, tümör hücrelerinde Galectin-3 ekspresyon oranı azaldıkça daha kötü prognoz ile ilişki saptanmıştır (113). Ilmer ve arkadaşlarına ait çalışmada, tümü aksiller lenf nodu metastazı yapmış ve kemoterapi almış hasta grubunda, tümör hücrelerinde immunhistokimyasal ve moleküler yöntemlerle Galectin-3 ekspresyon düzeyi araştırılmıştır. Buna göre tümör hücrelerinde azalmış Galectin-3 ekspresyon düzeyinin daha kötü survi, tümör hücrelerinde epitelyal mezenkimal diferansiasyon eğilimi ve kemoterapiye direnç ile ilişkili olduğu saptanmıştır (107). Galectin-3 ekspresyon düzeyinin prognostik ilişkisini ortaya koyan bu çalışmalar dışında böyle bir ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur

(109). Zhang ve arkadaşlarına ait 1086 hastayı içeren kapsamlı çok merkezli çalışmalarında, tümör hücrelerinde Galectin-3 immunhistokimyasal ekspresyonu ile sağ kalım ve kemoterapötik ilaç direnci ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Tümörü içeren tam kat kesitlerde sitoplazmik ve/veya nükleer Galectin-3 ekspresyonunun pozitif kabul edildiği bu çalışmada, tümöral hücrelerdeki Galectin-3 ekspresyonu ile sağkalım arasında ilişki görülmezken ilaç direnci ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu bildiri, meme karsinomlarında Galectin-3 immunhistokimyasal ekspresyonu ile prognoz ilişkisini araştıran en geniş hasta popülasyonuna sahip çalışma olması bakımından önemlidir (9). Bu çalışma, Galectin-3 hedefli tedavi modellerinin kemoterapötik ilaçlara olan direnci önlemede faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmamızda İMPK ile diğer sub gruplar arasında saptanan klinikopatolojik farklılıklar çalışmanın primer amacı olmadığı için sonuç bölümünde özetlenmiştir

6. SONUÇLAR

- Merkezimizde 2010- 2016 yılları arasında incelenen 860 meme rezeksiyonu materyalinde toplam 52 olguda mikropapiller morfoloji saptandı. Buna göre merkezimizde İMPK saptama insidansı %6,04 oranında idi.
- İnvaziv tümöral hücrelerde Galectin-3 immunhistokimyasal boyanma düzeyi arasındaki anlamlı tek fark İMPK ile Luminal A grubu arasında saptandı. Buna göre tümör hücrelerinde Galectin-3 ile boyanma düzeyi (H-skor), İMPK grubunda (ort:19,6, ortanca:2,0) Luminal A grubundan (ort:2,9, ortanca:0,0) anlamlı olarak daha yüksek idi. Diğer sub gruplarda tümör hücrelerinde saptanan H-skor düzeyleri şu şekilde izlendi; Luminal B (ort: 5,6 ortanca: 0,0) , HER2 (ort: 11, ortanca: 0,5), TNMK (ort: 1,5 ortanca: 1,0).
- Tümörü çevreleyen stromal hücrelerde Galectin-3 immunhistokimyasal boyanma düzeyi arasındaki anlamlı tek fark İMPK ile TNMK sub grubu arasında saptandı. Buna göre İMPK olgularında stromal fibroblastlarda Galectin-3 ile boyanma, olguların %68'inde saptanırken bu oran TNMK'ları stromasında %35 idi. İMPK ile diğer subtipler arasında stromal fibroblastlarda Galectin-3 ekspresyonu bakımından anlamlı fark saptanmadı. Diğer sub gruplarda stromal fibroblastlarda saptanan boyanma oranları şu şekilde izlendi; Luminal A için %58, Luminal B için %88, HER2 grubu için %75.

- İMPK grubu ile Luminal A grup arasında diseke edilen aksiller lenf nodu sayısı bakımından anlamlı fark saptandı. Buna göre Luminal A grupta İMPK grubuna göre diseke edilen aksiller lenf nodu sayısı daha fazla sayıda idi. Ancak, metastatik aksiller lenf nodu sayısı ve pN evresi bakımından anlamlı fark saptanmadı.

- İMPK grubu ile Luminal B grubu arasında klinikopatolojik parametreler bakımından anlamlı fark saptanmadı.

- İMPK grubu ile HER2 grubu arasında nükleer grade, histolojik grade ve Ki-67 değerleri bakımından anlamlı fark saptandı. Buna göre nükleer ve histolojik grade HER2 grubunda İMPK grubundan daha yüksekti. Ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi düzeyi HER2 grubunda daha yüksekti. İMPK grubunda ort Ki-67 düzeyi: %30,8, HER2 grubunda ortalama Ki-67 düzeyi: %46,5. Ki-67 için eşik değer olarak %20 kabul edildiğinde İMPK olgularının %78'i bu değer üzerinde iken, HER2 grubunun tamamı %20 üzerindedir.

- İMPK grubu ile TNMK grubu arasında metastatik (pozitif) aksiller lenf nodu sayısı, pN evresi, histolojik grade, in situ karsinom komponenti varlığı ve Ki-67 proliferasyon indeksi düzeyi bakımından anlamlı fark saptandı. Buna göre metastatik aksiller lenf nodu sayısı, pN evresi ve in situ duktal karsinom komponenti İMPK grubunda TNMK grubundan daha yüksekti. Tersine histolojik grade ve Ki-67 proliferasyon değeri TNMK grubunda daha yüksek saptandı. Ortalama Ki-67 düzeyi TNMK'larında %59,4 iken İMPK grubunda %30,8 idi.

7. KAYNAKLAR

1. Sunil R. Lakhani MIOE, MD Stuart J. Schnitt, MD Puay Hoon Tan, MD Marc J. van de Vijver, MD, PhD. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon2012.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
3. Dabbs DJ. *Breast Pathology* 2012.
4. Yang YL, Liu BB, Zhang X, Fu L. Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast: An Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(8):799-805.
5. Kuroda N, Hamaguchi N, Takeuchi E, Ohara M, Hirouchi T, Mizuno K. Lung adenocarcinoma with a micropapillary pattern: a clinicopathological study of 25 cases. *APMIS*. 2006;114(5):381-5.
6. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, Lee KM, Troncoso P, Silva EG, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(12):1224-32.
7. Sakamoto K, Watanabe M, De La Cruz C, Honda H, Ise H, Mitsui K, et al. Primary invasive micropapillary carcinoma of the colon. *Histopathology*. 2005;47(5):479-84.
8. Mao Y, Keller ET, Garfield DH, Shen K, Wang J. Stromal cells in tumor microenvironment and breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2013;32(1-2):303-15.
9. Zhang H, Luo M, Liang X, Wang D, Gu X, Duan C, et al. Galectin-3 as a marker and potential therapeutic target in breast cancer. *PLoS One*. 2014;9(9):e103482.
10. Hsu DK, Chen HY, Liu FT. Galectin-3 regulates T-cell functions. *Immunol Rev*. 2009;230(1):114-27.
11. Sadler TW. *Langman's Medikal Embriyoloji* 2005.
12. Mills SE. *Histology for pathologists*. 4 ed2012.
13. Özmen V. MEME HASTALIKLARI DERNEKLERİ FEDERASYONU (MHDF)-MEME HASTALIKLARI KİTABI. 2012.
14. Society AC. *Cancer Facts & Figures 2015*. Atlanta 2015.

15. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol.* 2005;205(2):248-54.
16. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 2010;7(5):e1000279.
17. Lacroix M, Toillon RA, Leclercq G. Stable 'portrait' of breast tumors during progression: data from biology, pathology and genetics. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11(3):497-522.
18. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
19. Dai X, Li Y, Bai Z, Tang XQ. Molecular portraits revealing the heterogeneity of breast tumor subtypes defined using immunohistochemistry markers. *Sci Rep.* 2015;5:14499.
20. Mahul B. Amin SBE, Frederick L. Greene, David R. Byrd, Robert K. Brookland, Mary Kay Washington, Jeffrey E. Gershenwald, Carolyn C. Compton, Kenneth R. Hess, Daniel C. Sullivan, J. Milburn Jessup, James D. Brierley, Lauri E. Gaspar, Richard L. Schilsky, Charles M. Balch, David P. Winchester, Elliot A. Asare, Martin Madera, Donna M. Gress, Laura R. Meyer *AJCC Cancer Staging Manual 8ed* 2017.
21. Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, Barton B, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). VI. Invasive papillary cancer. *Am J Clin Pathol.* 1980;73(3):313-22.
22. Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol.* 1993;6(6):660-2.
23. Khayyata S, Basturk O, Adsay NV. Invasive micropapillary carcinomas of the ampullo-pancreatobiliary region and their association with tumor-infiltrating neutrophils. *Mod Pathol.* 2005;18(11):1504-11.
24. Holmang S, Thomsen J, Johansson SL. Micropapillary carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol.* 2006;175(2):463-6; discussion 6-7.

25. Roh JH, Srivastava A, Lauwers GY, An J, Jang KT, Park CK, et al. Micropapillary carcinoma of stomach: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(8):1139-46.
26. Mneimneh WS, Linos K, Shah P, Jennings TA, Fisher H, Nazeer T. Micropapillary carcinoma: new variant of prostatic acinar adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(11):1447-50.
27. Michal M, Skalova A, Mukensnabl P. Micropapillary carcinoma of the parotid gland arising in mucinous cystadenoma. *Virchows Arch.* 2000;437(4):465-8.
28. Nassar H, Pansare V, Zhang H, Che M, Sakr W, Ali-Fehmi R, et al. Pathogenesis of invasive micropapillary carcinoma: role of MUC1 glycoprotein. *Mod Pathol.* 2004;17(9):1045-50.
29. Fu L, Ikuo M, Fu XY, Liu TH, Shinichi T. [Relationship between biologic behavior and morphologic features of invasive micropapillary carcinoma of the breast]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2004;33(1):21-5.
30. Marchio C, Iravani M, Natrajan R, Lambros MB, Savage K, Tamber N, et al. Genomic and immunophenotypical characterization of pure micropapillary carcinomas of the breast. *J Pathol.* 2008;215(4):398-410.
31. Natrajan R, Wilkerson PM, Marchio C, Piscuoglio S, Ng CK, Wai P, et al. Characterization of the genomic features and expressed fusion genes in micropapillary carcinomas of the breast. *J Pathol.* 2014;232(5):553-65.
32. Vingiani A, Maisonneuve P, Dell'orto P, Farante G, Rotmensz N, Lissidini G, et al. The clinical relevance of micropapillary carcinoma of the breast: a case-control study. *Histopathology.* 2013;63(2):217-24.
33. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol.* 2001;32(6):583-9.
34. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH, 2nd, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study. *Hum Pathol.* 1999;30(12):1459-63.

35. Ide Y, Horii R, Osako T, Ogura K, Yoshida R, Iwase T, et al. Clinicopathological significance of invasive micropapillary carcinoma component in invasive breast carcinoma. *Pathol Int.* 2011;61(12):731-6.
36. Cui ZQ, Feng JH, Zhao YJ. Clinicopathological features of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Oncol Lett.* 2015;9(3):1163-6.
37. Yun SU, Choi BB, Shu KS, Kim SM, Seo YD, Lee JS, et al. Imaging findings of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *J Breast Cancer.* 2012;15(1):57-64.
38. Chen AC, Paulino AC, Schwartz MR, Rodriguez AA, Bass BL, Chang JC, et al. Prognostic markers for invasive micropapillary carcinoma of the breast: a population-based analysis. *Clin Breast Cancer.* 2013;13(2):133-9.
39. Chen HL, Ding A. Comparison of invasive micropapillary and triple negative invasive ductal carcinoma of the breast. *Breast.* 2015;24(6):723-31.
40. Gokce H, Durak MG, Akin MM, Canda T, Balci P, Ellidokuz H, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study of 103 cases of an unusual and highly aggressive variant of breast carcinoma. *Breast J.* 2013;19(4):374-81.
41. Pettinato G, Manivel CJ, Panico L, Sparano L, Petrella G. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(6):857-66.
42. Tang SL, Yang JQ, Du ZG, Tan QW, Zhou YT, Zhang D, et al. Clinicopathologic study of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Oncotarget.* 2017;8(26):42455-65.
43. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H, Ozdemir N. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology.* 2004;44(1):18-23.
44. Li G, Yang S, Yao J, Wang Z, Yao G, Liu M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast had poor clinical characteristics but showed no difference in prognosis compared with invasive ductal carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):207.
45. De la Cruz C, Moriya T, Endoh M, Watanabe M, Takeyama J, Yang M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathological and immunohistochemical study. *Pathol Int.* 2004;54(2):90-6.

46. Kim MJ, Gong G, Joo HJ, Ahn SH, Ro JY. Immunohistochemical and clinicopathologic characteristics of invasive ductal carcinoma of breast with micropapillary carcinoma component. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(10):1277-82.
47. Chen H, Wu K, Wang M, Wang F, Zhang M, Zhang P. Invasive micropapillary carcinoma of the breast has a better long-term survival than invasive ductal carcinoma of the breast in spite of its aggressive clinical presentations: a comparison based on large population database and case-control analysis. *Cancer Med.* 2017.
48. Kumar A, Aster Robbins and Cotran *Pathologic Basis of Disease* 9ed2015.
49. Spano D, Heck C, De Antonellis P, Christofori G, Zollo M. Molecular networks that regulate cancer metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2012;22(3):234-49.
50. Aboussekhra A. Role of cancer-associated fibroblasts in breast cancer development and prognosis. *Int J Dev Biol.* 2011;55(7-9):841-9.
51. Sadlonova A, Bowe DB, Novak Z, Mukherjee S, Duncan VE, Page GP, et al. Identification of molecular distinctions between normal breast-associated fibroblasts and breast cancer-associated fibroblasts. *Cancer Microenviron.* 2009;2(1):9-21.
52. Tchou J, Kossenkov AV, Chang L, Satija C, Herlyn M, Showe LC, et al. Human breast cancer associated fibroblasts exhibit subtype specific gene expression profiles. *BMC Med Genomics.* 2012;5:39.
53. Shiga K, Hara M, Nagasaki T, Sato T, Takahashi H, Takeyama H. Cancer-Associated Fibroblasts: Their Characteristics and Their Roles in Tumor Growth. *Cancers (Basel).* 2015;7(4):2443-58.
54. Xing F, Saidou J, Watabe K. Cancer associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2010;15:166-79.
55. Paulsson J, Micke P. Prognostic relevance of cancer-associated fibroblasts in human cancer. *Semin Cancer Biol.* 2014;25:61-8.
56. Erdogan B, Webb DJ. Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis. *Biochem Soc Trans.* 2017;45(1):229-36.

57. De Vlieghere E, Verset L, Demetter P, Bracke M, De Wever O. Cancer-associated fibroblasts as target and tool in cancer therapeutics and diagnostics. *Virchows Arch.* 2015;467(4):367-82.
58. Zhang J, Liu J. Tumor stroma as targets for cancer therapy. *Pharmacol Ther.* 2013;137(2):200-15.
59. Takai K, Le A, Weaver VM, Werb Z. Targeting the cancer-associated fibroblasts as a treatment in triple-negative breast cancer. *Oncotarget.* 2016;7(50):82889-901.
60. Buchsbaum RJ, Oh SY. Breast Cancer-Associated Fibroblasts: Where We Are and Where We Need to Go. *Cancers (Basel).* 2016;8(2).
61. Schoppmann SF, Berghoff A, Dinhof C, Jakesz R, Gnant M, Dubsy P, et al. Podoplanin-expressing cancer-associated fibroblasts are associated with poor prognosis in invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(1):237-44.
62. Dourado MR, Guerra ENS, Salo T, Lambert DW, Coletta RD. Prognostic value of the immunohistochemical detection of cancer-associated fibroblasts in oral cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2017.
63. Underwood TJ, Hayden AL, Derouet M, Garcia E, Noble F, White MJ, et al. Cancer-associated fibroblasts predict poor outcome and promote periostin-dependent invasion in oesophageal adenocarcinoma. *J Pathol.* 2015;235(3):466-77.
64. Fortuna-Costa A, Gomes AM, Kozlowski EO, Stelling MP, Pavao MS. Extracellular galectin-3 in tumor progression and metastasis. *Front Oncol.* 2014;4:138.
65. Cay T. Immunohistochemical expression of galectin-3 in cancer: a review of the literature. *Turk Patoloji Derg.* 2012;28(1):1-10.
66. Wang L, Guo XL. Molecular regulation of galectin-3 expression and therapeutic implication in cancer progression. *Biomed Pharmacother.* 2016;78:165-71.
67. Thijssen VL, Heusschen R, Caers J, Griffioen AW. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1855(2):235-47.
68. Chiu CG, Strugnell SS, Griffith OL, Jones SJ, Gown AM, Walker B, et al. Diagnostic utility of galectin-3 in thyroid cancer. *Am J Pathol.* 2010;176(5):2067-81.

69. Xu XC, el-Naggar AK, Lotan R. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors. Potential diagnostic implications. *Am J Pathol.* 1995;147(3):815-22.
70. Ruvolo PP. Galectin 3 as a guardian of the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(3):427-37.
71. Akahani S, Nangia-Makker P, Inohara H, Kim HR, Raz A. Galectin-3: a novel antiapoptotic molecule with a functional BH1 (NWGR) domain of Bcl-2 family. *Cancer Res.* 1997;57(23):5272-6.
72. Raimond J, Rouleux F, Monsigny M, Legrand A. The second intron of the human galectin-3 gene has a strong promoter activity down-regulated by p53. *FEBS Lett.* 1995;363(1-2):165-9.
73. Shalom-Feuerstein R, Cooks T, Raz A, Kloog Y. Galectin-3 regulates a molecular switch from N-Ras to K-Ras usage in human breast carcinoma cells. *Cancer Res.* 2005;65(16):7292-300.
74. Shimura T, Takenaka Y, Tsutsumi S, Hogan V, Kikuchi A, Raz A. Galectin-3, a novel binding partner of beta-catenin. *Cancer Res.* 2004;64(18):6363-7.
75. Ramasamy S, Duraisamy S, Barbashov S, Kawano T, Kharbanda S, Kufe D. The MUC1 and galectin-3 oncoproteins function in a microRNA-dependent regulatory loop. *Mol Cell.* 2007;27(6):992-1004.
76. Patterson RJ, Wang W, Wang JL. Understanding the biochemical activities of galectin-1 and galectin-3 in the nucleus. *Glycoconj J.* 2002;19(7-9):499-506.
77. Kuwabara I, Liu FT. Galectin-3 promotes adhesion of human neutrophils to laminin. *J Immunol.* 1996;156(10):3939-44.
78. Matarrese P, Fusco O, Tinari N, Natoli C, Liu FT, Semeraro ML, et al. Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *Int J Cancer.* 2000;85(4):545-54.
79. Nangia-Makker P, Baccarini S, Raz A. Carbohydrate-recognition and angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2000;19(1-2):51-7.
80. Nangia-Makker P, Honjo Y, Sarvis R, Akahani S, Hogan V, Pienta KJ, et al. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. *Am J Pathol.* 2000;156(3):899-909.

81. Fukumori T, Takenaka Y, Oka N, Yoshii T, Hogan V, Inohara H, et al. Endogenous galectin-3 determines the routing of CD95 apoptotic signaling pathways. *Cancer Res.* 2004;64(10):3376-9.
82. Xue J, Gao X, Fu C, Cong Z, Jiang H, Wang W, et al. Regulation of galectin-3-induced apoptosis of Jurkat cells by both O-glycans and N-glycans on CD45. *FEBS Lett.* 2013;587(24):3986-94.
83. Breast Pathology. *Mod Pathol.* 2017;30(S2):27-81.
84. Baldus SE, Zirbes TK, Weingarten M, Fromm S, Glossmann J, Hanisch FG, et al. Increased galectin-3 expression in gastric cancer: correlations with histopathological subtypes, galactosylated antigens and tumor cell proliferation. *Tumour Biol.* 2000;21(5):258-66.
85. Song S, Ji B, Ramachandran V, Wang H, Hafley M, Logsdon C, et al. Overexpressed galectin-3 in pancreatic cancer induces cell proliferation and invasion by binding Ras and activating Ras signaling. *PLoS One.* 2012;7(8):e42699.
86. Hsu DK, Dowling CA, Jeng KC, Chen JT, Yang RY, Liu FT. Galectin-3 expression is induced in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 1999;81(4):519-26.
87. van den Brule FA, Buicu C, Berchuck A, Bast RC, Deprez M, Liu FT, et al. Expression of the 67-kD laminin receptor, galectin-1, and galectin-3 in advanced human uterine adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 1996;27(11):1185-91.
88. Califice S, Castronovo V, Bracke M, van den Brule F. Dual activities of galectin-3 in human prostate cancer: tumor suppression of nuclear galectin-3 vs tumor promotion of cytoplasmic galectin-3. *Oncogene.* 2004;23(45):7527-36.
89. Castronovo V, Van Den Brule FA, Jackers P, Clause N, Liu FT, Gillet C, et al. Decreased expression of galectin-3 is associated with progression of human breast cancer. *J Pathol.* 1996;179(1):43-8.
90. Brown ER, Doig T, Anderson N, Brenn T, Doherty V, Xu Y, et al. Association of galectin-3 expression with melanoma progression and prognosis. *Eur J Cancer.* 2012;48(6):865-74.

91. Leal MF, Calcagno DQ, Chung J, de Freitas VM, Demachki S, Assumpcao PP, et al. Deregulated expression of annexin-A2 and galectin-3 is associated with metastasis in gastric cancer patients. *Clin Exp Med*. 2015;15(3):415-20.
92. Knapp JS, Lokeshwar SD, Vogel U, Hennenlotter J, Schwentner C, Kramer MW, et al. Galectin-3 expression in prostate cancer and benign prostate tissues: correlation with biochemical recurrence. *World J Urol*. 2013;31(2):351-8.
93. Gendy HE, Madkour B, Abdelaty S, Essawy F, Khattab D, Hammam O, et al. Diagnostic and Prognostic Significance of Serum and Tissue Galectin 3 Expression in Patients with Carcinoma of the Bladder. *Curr Urol*. 2014;7(4):185-90.
94. Zhou X, Jing J, Peng J, Mao W, Zheng Y, Wang D, et al. Expression and clinical significance of galectin-3 in osteosarcoma. *Gene*. 2014;546(2):403-7.
95. Canesin G, Gonzalez-Peramato P, Palou J, Urrutia M, Cordon-Cardo C, Sanchez-Carbayo M. Galectin-3 expression is associated with bladder cancer progression and clinical outcome. *Tumour Biol*. 2010;31(4):277-85.
96. Kim MK, Sung CO, Do IG, Jeon HK, Song TJ, Park HS, et al. Overexpression of Galectin-3 and its clinical significance in ovarian carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(4):352-8.
97. Grosset AA, Labrie M, Vladoiu MC, Yousef EM, Gaboury L, St-Pierre Y. Galectin signatures contribute to the heterogeneity of breast cancer and provide new prognostic information and therapeutic targets. *Oncotarget*. 2016;7(14):18183-203.
98. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957;11(3):359-77.
99. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(6):907-22.
100. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer:

American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(2):241-56.

101. Honjo Y, Nangia-Makker P, Inohara H, Raz A. Down-regulation of galectin-3 suppresses tumorigenicity of human breast carcinoma cells. *Clin Cancer Res.* 2001;7(3):661-8.

102. Funasaka T, Raz A, Nangia-Makker P. Galectin-3 in angiogenesis and metastasis. *Glycobiology.* 2014;24(10):886-91.

103. Shimamura T, Sakamoto M, Ino Y, Shimada K, Kosuge T, Sato Y, et al. Clinicopathological significance of galectin-3 expression in ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Clin Cancer Res.* 2002;8(8):2570-5.

104. Berberat PO, Friess H, Wang L, Zhu Z, Bley T, Frigeri L, et al. Comparative analysis of galectins in primary tumors and tumor metastasis in human pancreatic cancer. *J Histochem Cytochem.* 2001;49(4):539-49.

105. Fernandez-Aguilar S, Noel JC. Expression of cathepsin D and galectin 3 in tubular carcinomas of the breast. *APMIS.* 2008;116(1):33-40.

106. Idikio H. Galectin-3 expression in human breast carcinoma: correlation with cancer histologic grade. *Int J Oncol.* 1998;12(6):1287-90.

107. Ilmer M, Mazurek N, Gilcrease MZ, Byrd JC, Woodward WA, Buchholz TA, et al. Low expression of galectin-3 is associated with poor survival in node-positive breast cancers and mesenchymal phenotype in breast cancer stem cells. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):97.

108. Koo JS, Jung W. Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of triple negative invasive lobular carcinoma. *Yonsei Med J.* 2011;52(1):89-97.

109. Logullo AF, Lopes AB, Nonogaki S, Soares FA, Netto MM, Nishimoto IN, et al. C-erbB-2 expression is a better predictor for survival than galectin-3 or p53 in early-stage breast cancer. *Oncol Rep.* 2007;18(1):121-6.

110. Moisa A, Fritz P, Eck A, Wehner HD, Murdter T, Simon W, et al. Growth/adhesion-regulatory tissue lectin galectin-3: stromal presence but not cytoplasmic/nuclear expression in tumor cells as a negative prognostic factor in breast cancer. *Anticancer Res.* 2007;27(4B):2131-9.

111. Nangia-Makker P, Wang Y, Raz T, Tait L, Balan V, Hogan V, et al. Cleavage of galectin-3 by matrix metalloproteases induces angiogenesis in breast cancer. *Int J Cancer*. 2010;127(11):2530-41.
112. Shekhar MP, Nangia-Makker P, Tait L, Miller F, Raz A. Alterations in galectin-3 expression and distribution correlate with breast cancer progression: functional analysis of galectin-3 in breast epithelial-endothelial interactions. *Am J Pathol*. 2004;165(6):1931-41.
113. Yamaki S, Fujii T, Yajima R, Hirakata T, Yamaguchi S, Fujisawa T, et al. Clinicopathological significance of decreased galectin-3 expression and the long-term prognosis in patients with breast cancer. *Surg Today*. 2013;43(8):901-5.
114. Mesquita JA, Queiroz LM, Silveira EJ, Gordon-Nunez MA, Godoy GP, Nonaka CF, et al. Association of immunoexpression of the galectins-3 and -7 with histopathological and clinical parameters in oral squamous cell carcinoma in young patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(1):237-43.
115. Punt, S., Thijssen, V. L. , Vrolijk, J. , de Kroon, C. D., Gorter, A., Jordanova, E. S. Galectin-1, -3 and -9 Expression and Clinical Significance in Squamous Cervical Cancer. *PLoS One*. 2015;10(6): e0129119