

GİRİŞ

Meme kanseri, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %17'sinden sorumludur (90). Bu sebepten dolayı meme kanserleri ile ilgili etyolojik ve prognostik çalışmalar önem taşımaktadır. Prognozu belirleyen pek çok etken vardır. Bunların içinde en önemli olanlarından biri, hastalığın yakalandığı dönemdeki evresi, yani vücuttaki yayılım derecesidir (69, 90). Meme kanserinde çok sayıda klinik, patolojik özellikleri temel alan, hastanın tedavi ve biyolojik davranışını etkileyen prognostik faktörlerden en önemlileri; tümör çapı, tümör tipi, aksiller lenf nodu metastazı, grade, östrojen ve progesteron reseptör varlığı ve c-erbB-2 onkoproteininin aşırı ekspresyonudur (130).

Metastaz, kanser hastalarının ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda gösterilmektedir. Metastaz, tümör hücrelerinin primer tümörden ayrılıp ekstrasellüler matriksi geçmesi, damar içine infiltrasyonu, kan yoluyla taşınması, hedef organdaki endotel hücreleri ile etkileşime girip damar dışına çıkarak proliferasyona uğraması ve sekonder tümör kolonilerini oluşturması şeklinde tanımlanır (6, 15, 35, 66, 77, 84, 119, 149)

Tümör invazyonundaki mekanizmalardan birisi hücre motilitesinin güçlenmesidir (94). Malign hücrelerin motilite davranışlarındaki değişiklikler için multiple aktin bağlayıcı proteinleri içeren aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi gereklidir (58). Aktin filamentleri, hücre hareketi, hücre içi vezikül ve organel transportu, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri ile hücre morfolojisinin kurulmasında önemlidir (102, 126).

Aktin bağlayıcı proteinlerden birisi olan *fascin*, globüler bir proteindir ve F-aktinin iyi sıralanmış paralel bantlara agregasyonunu sağlar (2, 3, 70). Molekül ağırlığı 55 kDA olan bu globüler protein, esas olarak normal mezenkimal, endotelial, dendritik ve nöronal hücrelerde bulunur (4, 17, 24, 56, 70). Çok düşük düzeylerde normal epitelde eksprese olur (42, 45, 54, 58, 96, 97).

Hücrenin periferal mikrofilament iskeletindeki değişikliklerde *fascin* genellikle bulunur ve bu, malign fenotipin temelidir (151).

Karsinom hücrelerinde *fascin* ekspresyonunun, *in vitro* gözlemlerle desteklenmiş güçlü hücre motilitesi ve artmış metastatik potansiyel nedeniyle daha agresif bir klinik gidişe önderlik edebildiği birkaç çalışmada öne sürülmüştür (12, 58).

Literatürdeki raporlarda yüksek derecede *fascin* ekspresyonu meme, over, kolon, cilt, akciğer, pankreas, bilier duktus, mesane, endometriyum, serviks, özefagus ve mide karsinomlarında, astrositomlarda, lenfomalarda ve sarkomlarda dökümanite edilmiştir (32, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 54, 58, 61, 62, 74, 75, 96, 97, 98, 112, 129).

Günümüze kadar meme kanserlerindeki *fascin* ekspresyonunu araştıran yalnız dört çalışma vardır. Bu çalışmalardan 3'ünde *fascin* ekspresyonu ile östrojen ve progesteron reseptör varlığı arasında ters bir orantı olduğu gösterilmiştir (45, 111, 152). Diğer çalışmada östrojen ve progesteron reseptör varlığı incelenmemiştir (44).

Grothey ve ark.⁴⁴ 2000 yılındaki çalışmalarında meme karsinomu hücrelerinde reseptör tirozin kinaz ekspresyonu ve c-erbB-2 prognostik indikatörlerinin artmış düzeylerinde, *fascin* ekspresyonunu ortaya koymuşlardır. Ancak daha sonraki iki çalışmada *fascin* ekspresyonu ile c-erbB-2 arasında belirgin bir korelasyon bulunamamıştır (111, 152).

Geriye kalan diğer 4. çalışmada c-erbB-2 onkoprotein ekspresyonu incelenmemiştir (45). 58 meme karsinomunu içeren bu çalışmada *fascin* ekspresyonu ile menapoz durumu, tümör evresi, histolojisi, grade, tutulmuş lenf nodu sayısı, metastaz, CEA, CA15-3 düzeyleri arasında belirgin bir korelasyon saptanmamıştır (45). Ancak Yoder ve ark.¹⁵² 210 invaziv meme karsinomlu olgudan oluşan çalışmalarında, *fascin* pozitif tümörlerde Bloom-Richardson grade 3 ve ileri stage (3 veya 4) eğilimi olduğunu tespit etmişlerdir. Ek olarak *fascin* pozitif tümörlü hastaların, negatiflere göre hem hastalıksız sağkalım, hem de tam sağkalım sürelerinin azaldığını rapor etmişlerdir. Fakat bu çalışmada *fascin* ile tümör boyutu, lenf nodu durumu, metastaz ortaya çıkışı, metastaz yeri veya metastaz paternleri (organ baskın, kemik baskın ve lokal rekürrens) arasında belirgin bir korelasyon izlenmemiştir.

Aksiller metastatik lenf nodu izlenmeyen olguların değerlendirilmesinde prognostik faktörler yeterli bilgiye izin vermezler. Bu noktada erken evre meme kanserlerinde yeni prognostik ve terapotik stratejilere ihtiyaç olduğu düşünülebilir. Daha agresif klinik gidişe neden olan *fascin* ekspresyonu, terapotik amaç için yeni bir moleküler hedefdir (152).

Bizim araştırmamızın amacı, invaziv meme karsinomlarında *fascin* ekspresyonu ile tedaviyi ve prognozu etkileyen tümör boyutu, tümörün derecesi, bölgesel lenf nodu metastazı ve metastatik lenf nodlarının sayısı, tümör hücrelerindeki östrojen ve progesteron reseptörü ile c-erbB-2 onkoprotein ekspresyonu arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GENEL BİLGİLER

2.1 İnvaziv Meme Karsinomları

Meme kanseri çocukluk yaş grubu hariç herhangi bir yaşta görülse de bazı familyal olgular dışında 25 yaşın altında nadiren ortaya çıkar. İnsidans yaşla birlikte artış gösterir ve dördüncü on yılda 231 de 1 iken yedinci on yılda 29 da 1'e ulaşır (90).

2.1.1 Risk Faktörleri

1- Genetik Yatkınlık: Meme kanserli hastaların ortalama %20'si meme kanserinin familyal bir öyküsüne sahiptir. Bu olguların ortalama %5-10'unda otozomal dominant bir genin geçişi sorumlu tutulur. Meme kanserine yatkınlığı arttıran 6 gen ve gen bölgesi tanımlanmıştır. Bunlar meme kanseri geni (BRCA1, BRCA2), p53, Cowden, AR (Androjen reseptör geni), AT (Ataksi-Telenjiyektazi geni)'dir. BRCA1 ve BRCA2 herediter meme kanserlerinin büyük bir kısmından sorumludur. p53 gen çizgi mutasyonu kompleks familyal sendromların bir nedeni olarak ilk kez 1990'da keşfedilmiştir. Bu mutasyonlar hedef hücre ve organlarının geniş bir çeşidiyle malignitelere yol açar. Organlar arasında en çok tutulan memedir. Bu gen kromozom 17q 13-1'de lokalizedir. Otozomal dominant geçişe sahip Cowden hastalığı (Multiple hamartom sendromu) birçok muko-kütanöz lezyonlar, dudakta ve orofarinkste papillomatozis, çene hipoplazisi, tiroid adenomu, santral sinir sistemi (SSS) anomalileri, memede fibrokistik değişiklikler ve meme kanseri ile karakterlidir. Androjen reseptör gen, erkek meme kanseri risk faktörleri arasında yer alır. Ataksi-Telenjiyektazi otozomal resesif geçişli bir multisistem bozukluğudur. İlerleyici nörolojik bozukluklar ve özellikle malign lenfoproliferatif hastalıklar ve meme kanser riskinde artmaya yol açan immünolojik problemler ile birliktelik gösterir (90).

2- Yaş: Meme kanseri 25 yaşın altında nadir olup, bu yaştan sonra risk menapoza kadar devamlı artar. Sonraki dönemde bunu yavaş bir yükselme izler. Tanı sırasında ortalama yaş 64'dür (90).

3- Proliferatif meme hastalığı: Artan risk ile birlikte. Özellikle atipik hiperplazi önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkar. Meme kanseri öyküsü olmayan kadınlarda riski 5 kat artırır. Familial öykü varlığında risk 11 kat artma eğilimi gösterir (90).

4- Karşı meme ya da endometriyum kanseri varlığı riski artırır (90).

5- Radyasyon DNA hasarına yol açarak karsinogenezisin erken evrelerinde etkili olur. Radyasyona maruz kalma sonucu ortaya çıkan meme kanserlerinde 10-15 yıl gibi uzun bir latent süre vardır (90).

6- Meme kanserinin görülme oranı ülkeler arasında sayısız farklar gösterir. Asya ve diğer ülkelere kıyasla kanserin en yüksek görülme oranına sahip ABD ve Avrupa ülkelerinde, meme kanseri insidansı 4-7 kat daha fazladır. Burada spesifik faktörler saptanamamıştır, ancak aşağıda belirtilen özellikler etkili olabilir (90).

Doğurganlık döneminin uzunluğu: Erken menarj ve geç menapozla (55 yaştan sonra) birlikte risk artar (90).

Doğum: Meme kanseri nullipar kadınlarda multiparlara oranla daha sık görülür (90).

İlk çocuğun geç doğması: İlk doğum yaşı 30'un üzerinde olan kadınlarda risk artar (90).

Obesite: Anovulatuvar sikluslu ve siklusun geç döneminde düşük progesteron seviyelerine sahip 40 yaş altı şişman genç kadınlarda düşük bir risk vardır. Postmenapozal şişman kadınlarda ise risk artmıştır ve bundan yağ depolarındaki östrojen sentezi sorumlu tutulmaktadır (90).

Eksojen östrojen: Postmenapozal hormon replasman tedavisinin ya da oral kontraseptiflerin meme kanseri gelişiminde risk faktörü olarak rol oynadığı tartışmalıdır. Şayet herhangi bir risk mevcutsa, bu minimal düzeydedir ve östrojene maruz kalma süresi ile ilgilidir (90).

2.1.2 Meme Kanser Progresyonunda Sellüler Değişiklikler

İlk belirlenen değişikliklerden birisi, meme dokusunda epitelyal hiperplazi ya da sklerozan adenozis ile sonuçlanan hücre sayısının normal regülasyonunun kaybıdır. Bunu histolojik olarak atipik hiperplazi ile sonuçlanan hücrelerin klonal popülasyonunda ortaya çıkan genetik instabilite izler (90).

Karsinomun progresyonundan sonra çok sayıda sellüler değişiklikler ortaya çıkabilir ve bu sellüler değişiklikler içerisinde onkogen ekspresyonunda artma (örneğin c-erbB-2, c-ras, c-myc), tümör süpresör genlerinin fonksiyonları ya da ekspresyonunda kayıp (örneğin NM23, p53, RB), hücre yapısındaki değişiklikler (örneğin vimentin ekspresyonunda artma, fodrin ekspresyonunda azalma), hücre adezyon kaybı (örneğin lobüler karsinomlarda izlenen E-Kaderin kaybı, az diferansiye karsinomlarda görülen integrinlerdeki kayıp), hücre siklus proteinlerinin ekspresyonundaki artma (örneğin siklinler, kinin67, proliferasyonu sağlayan hücre nükleer antijeni), anjiogenetik faktörlerin ekspresyonunda artma (örneğin vasküler endotelyal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü) ve proteaz ekspresyonunda artma (örneğin katepsin-D, sitromelisinler) vardır (90).

2.1.3 Lokalizasyon

Meme kanseri sol memede, sağ memeye göre biraz daha sık görülür. Hastaların %4'ünde iki taraflı birincil tümörler vardır ya da sonradan ikinci bir tümör gelişir. Meme kanserlerinin ortalama %50'si üst dış kadranda lokalizedir. Diğer kadrantların her birinde ortalama %10 oranında görülür. Bu tümörlerin ortalama %20'si de santral veya subareolar bölgede izlenir. Tümörün lokalizasyon yerini saptamak son derece önemlidir. Çünkü tümör lokalizasyon yeri, lenf nodu metastazlarının ortaya çıkma şeklini önemli derecede etkilemektedir (90).

2.1.4 Meme Kanseri Klasifikasyonu

Meme karsinomu **Tablo 2.1**'de gösterildiği gibi noninvaziv ya da in situ karsinom ve invaziv karsinom olmak üzere başlıca iki alt grup içinde yer alır (90, 150). Bu grup tümörlerin büyük bir bölümünün terminal duktus-lobüler ünitlerden

köken aldığı kabul edilmektedir. En yaygın olarak kullanılan histolojik klasifikasyon **Tablo 2.1**'de gösterilmiş olan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen klasifikasyondur (150).

Tablo 2.1 Meme Kanseri Klasifikasyonu-Sternberg¹²⁷ den alınmıştır.

1. Non invaziv	
a)	Duktal karsinoma in situ
b)	Lobüler karsinoma in situ
c)	Mikroinvazyonlu in situ karsinom
2. İnvaziv	
a)	İnvaziv duktal karsinom
b)	İntraduktal komponenti belirgin invaziv duktal karsinom
c)	İnvaziv lobüler karsinom
d)	Müsinöz karsinom
e)	Medüller karsinom
f)	Papiller karsinom
g)	Tübüler karsinom
h)	Adenoid kistik karsinom
i)	Sekretuar (juvenil) karsinom
j)	Apokrin karsinom
k)	Endokrin özellikler içeren karsinom
l)	Skvamöz hücreli karsinom
m)	Metaplastik karsinom
i.	Skvamöz hücreli tip
ii.	İğsi hücreli tip
iii.	Kıkırdak ve kemik metaplazisi gösteren tip
iv.	Mikst tip
3. Özellikli Klinik Bulgulu Karsinomlar	
a)	Meme başının Paget hastalığı
b)	İnflamatuvar Karsinom

İn Situ (noninvaziv) Karsinom

1- Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)

Önceki yıllarda tüm meme kanserlerinin %1-5'ini oluşturduğu bilinirken, son yıllarda mamografik tetkiklerin gelişmesine ve mamografinin bir tarama yöntemi

olarak kullanılmasına bağılı olarak bu grup tümörlerin tüm meme kanserlerinin %15-30'unu oluşturduğu gözlenmiştir (90).

Bu terim, malign transformasyona uğramış epitelyal hücre proliferasyonunu tanımlamak için kullanılır. Ancak bu proliferasyon epitel altındaki bazal membranı aşmaz. Geleneksel olarak DKİS arşitektürel paternin temel alındığı klasifikasyona göre sınıflandırılır. Buna göre: Komedokarsinom, solid, kribriform, papiller ve mikropapiller olmak üzere beş alt gruba ayrılmıştır. Zaman içinde apokrin, nöroendokrin, taşlı yüzük hücreli, kistik hipersekretuar ve *clinging* gibi yeni alt tipler tanımlanmıştır (90).

Günümüzde hücre büyüklüğü, nükleer derece ve nekroz varlığı ya da yokluğunu kriter alan bir sınıflandırma yoluna gidilmektedir. Bu sınıflandırmada DKİS, az, orta ve iyi diferansiye olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (52, 90).

2- Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS)

Bu paternde, her ne kadar distorsiyone olmuşsa da lobüler yapı korunmuştur. DKİS'da görülen oldukça değişken paternler LKİS'da yoktur. Büyük büyütmede lobülü tamamen doldurmuş monomorfik bir hücre popülasyonu izlenir. DKİS'daki kadar belirgin nükleer pleomorfizm yoktur (90).

Meme Başının Paget Hastalığı

Hemen hemen değişmez bir biçimde yüksek nükleer dereceli bir DKİS ile birliktelik vardır. Ancak burada klasik yüksek dereceli DKİS'dan farklı olarak neoplastik tümör hücrelerinin meme başı duktuslarından meme başı ve areola derisine doğru ilerlemiş olduğu gözlenir (90).

Bu lezyonun en çarpıcı gözle görülebilen karakteristik özelliği, meme başı ve areola derisinin olaya katılmış olması ve buna ilişkin olarak bu bölgede fissürler, ülserasyonlar ve çatlakların görülmesidir. Genellikle meme başı ve çevresinde hiperemi ile ödem vardır. Olguların ortalama %50 ile 60'ında ise altta ele gelen bir kitle bulunmaktadır ve genellikle bu klinik özellik invaziv bir karsinomun varlığını

gösterir. Bu antitenin en çarpıcı histolojik özelliği, Paget hücreleri olarak tanımlanan malign hücrelerin epidermisi invazyona uğratmasıdır. Prognoz altta yatan karsinomun yaygınlık derecesine bağlıdır (90).

İnflamatuvar Karsinom

İnflamatuvar karsinom patolojik bir tanı değildir. Memenin kırmızı, sıcak ve ödematöz olduğunu belirten klinik bir tanımlamadır. Altta yatan karsinom genellikle invaziv duktal karsinomdur. Özellikle dermiste, aşırı lenfatik permeasyon yapan çoğu tümörde bu tipik klinik görünüm vardır (127).

İnvaziv Meme Karsinoları

İnvaziv duktal karsinom (İDK) meme karsinolarının %65-80'ini oluşturan en yaygın meme tümörü grubudur (115, 141). Tulinius ve ark.¹⁴¹ bir çalışmalarında meme karsinomu alt tipleri oranlarını; %64 duktal karsinom, %10 lobüler karsinom, %7 müsinöz karsinom ve % 4 medüller karsinom şeklinde bulmuşlardır.

Meme karsinomunu içeren 1000 olguluk bir çalışmada, yaklaşık olarak invaziv duktal karsinoların 1/3'ünde bir veya daha fazla kombine özellik saptanmıştır (36). Bu çalışmada, kombine tümörlerin yarısından fazlasında, eşlik eden antitenin tübüler karsinom olduğu saptanmıştır. İnvaziv lobüler karsinomla kombinasyon, tümörlerin % 6'sında görülmüştür.

İnvaziv duktal karsinomda tümörün bir bölümü, meme karsinolarının spesifik tiplerinin bir veya daha fazlasını içerebilir. Buna örnek olarak sınırlı mikroskopik tübüler, medüller, papiller veya müsinöz diferansiyasyon odaklarına sahip invaziv duktal karsinomdur (114).

İnfiltratif Duktal Karsinom, Özgün Olmayan Tip (NOS)

Spesifik özelliklere sahip olmayan duktal karsinom için kullanılan bir terimdir. İnfiltratif meme karsinomunun en yaygın görülen tipini oluşturur.

Makroskopik Özellikler: İnvaziv duktal karsinom genellikle irregüler bir sınıra sahiptir. Bazen daha sınırlı veya nodüler bir dış kenara sahip olabilir.

Mikroskopik Özellikler: Küçük büyütmede dağınık olarak düzenlenmiş epitelyal elemanlar izlenir. Myoepitelyal hücreler yoktur. Tübül formasyonu olmayabilir, fokal veya belirgin olabilir. Diğer paternler trabekül veya büyük malign hücre grupları şeklinde olabilir. Büyük hücre kümeleri olduğu zaman nekroz izlenebilir. Malign hücreler değişik görünümlere sahiptir. Bazı tümörlerde nükleer pleomorfizm daha az, diğerlerinde belirgin olabilir. Mitoz değişkendir. Müsin tübüler lümenler yanısıra, intrasellüler olarak genellikle gösterilebilir. Epitelde apokrin veya skuamöz metaplazi içeren değişiklikler izlense de, bu değişiklikler genellikle fokaldır. Diğer bölgelerdeki karsinomlardaki gibi stroma miktarı değişkenlik gösterir. Değişik miktarlarda kollajen, ekstrasellüler müsin ve elastik doku içermesine bağlı olarak fibroblastik stromadan, dens hyalinize stromaya kadar değişik kompozisyonlar izlenebilir. Önceki yıllarda fazla miktarda dens hyalinize stroma içeren tümörler için skiröz terimi kullanılmıştır (127). Lenfoplazmasitik reaksiyon, değişik varyasyonlar şeklinde, minimal, orta düzeyde veya belirgin olabilir. Değişik oranlarda plazma hücreleri ve makrofajların da izlendiği, esas olarak matür lenfositlerden oluşan bir infiltrat şeklindedir. Nadiren plazma hücreleri veya eozinofiller baskın olabilir. Plazma hücrelerinin baskın olduğu tümörler genellikle medüller karsinomlar veya medüller özelliklere sahip karsinomlardır. Belirgin lenfoplazmasitik reaksiyon non-medüller invaziv duktal karsinomların çok az bir kısmında ortaya çıkar (103).

Kalsifikasyon rölatif olarak sıktır. Genellikle epitelyal komponent içinde izlenir. Diğer nadir özellikler, stromal osteoklast benzeri dev hücreler ve stromada dev hücre granülomlarıdır (53, 131).

Vasküler invazyon, prognostik önemi olduğundan tüm infiltratif karsinomlarda aranması gereken bir özelliktir. Vasküler invazyonun en kolay izlendiği alan tümör periferidir. Perinöral invazyon izlenebilir (127).

Derecelendirme (Grade):

1-Histolojik Grade:

Birkaç sistem tanımlanmış olmasına rağmen en çok kullanılan Bloom-Richardson sistemi ile Fisher ve arkadaşlarının önerdiği sistemdir (8, 9, 38). Bloom-Richardson histolojik derecelendirme sistemi meme karsinomlu hastalarda prognozla yakın ilişkilidir (130, 139). Elston ve ark.^{28,109} tarafından modifiye edilmiştir (**Tablo 2.2**).

Bu derecelendirme sisteminde histolojik yapı (tübül formasyonu) yanısıra nükleer özellikler (pleomorfizm) ve mitoz sayısı incelenir. Bu sistem tübül formasyonunu içerdiği için yalnız infiltratif duktal karsinomlara uygulanmalıdır. Mitoz skorlaması büyük büyütme alanı kullanılarak hesaplanır.

2- Nükleer Grade:

Nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite temel alındığı için tüm meme karsinomlarında kullanılabilir (7).

Tablo 2.2 Modifiye Bloom-Richardson Histolojik Derecelendirmesi-Sternberg¹²⁷ den alınmıştır.

Tübül formasyonu:		
Skor 1:	Tübül formasyonu %75'in üzerinde	
Skor 2:	Tübül formasyonu %10-75 arası	
Skor 3:	Tübül formasyonu %10'un altında	
Nükleer pleomorfizm:		
Skor 1:	küçük, düzgün, üniform	
Skor 2:	boyut ve görünümde orta derecede farklılık	
Skor 3:	boyut ve görünümde belirgin derece farklılık	
Mitotik sayım: (her 10 büyük büyütme alanında)		
Alan çapı:	0,59 mm çap/0.274 mm ²	0,44 mm çap/0.152 mm ²
Skor 1:	0-9 mitoz	0-5 mitoz
Skor 2:	10-19 mitoz	6-10 mitoz
Skor 3:	20 veya daha fazla mitoz	11 veya daha fazla mitoz
Skorların toplamına göre 3-5: Grade1, 6-7: Grade2 ve 8-9: Grade3 olarak yorumlanır.		

İnfiltratif Duktal Karsinomda Prognostik Belirleyiciler

Meme karsinomlarında prognoza yardımcı olan birkaç biyolojik belirleyici vardır. Bunlar steroid hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron), onkoproteinler (özellikle c-erbB-2), tümör süpresör genler (p53) ve proliferasyon belirleyicileri (S-faz fraksiyon, timidin boyanma indeksi ve Ki67) dir (90).

Son zamanlarda dikkatler tümör vaskülerliği, özellikle anjiogenik belirleyiciler ve mikrodamar yoğunluğu ile ilgili faktörlere yoğunlaşmıştır. Angiogenezin invaziv meme karsinomlarındaki prognostik rolü halen tartışmalıdır.

Tahmin edilen hedef terapiler spesifik tümör molekülleri ile ilgilidir. Bu hedeflerin immünohistokimyasal olarak taranması artan bir öneme sahip olmaya başlamıştır (127).

İnfiltratif Lobüler Karsinom

Meme kanserlerinin ortalama %5-10'unu oluşturur (90).

Makroskobik olarak tümör silgi lastiği kıvamındadır ve iyi sınırlı değildir. Bazen lezyon sert ve skiröz olabilir. Sıklıkla palpabl bir kitle oluşturmaz.

Duktal ve lobüler karsinomun morfolojik görünümleri farklı olup, klinik davranışlarında da bazı farklar bulunur. Lobüler karsinom daha sık olarak multifokal ve bilateraldir. Bu iki tümörün metastaz paternlerinde de farklılıklar vardır (21, 23, 47).

Klasik Tip: Malign hücrelerde kohezyon yoktur ve stromada tek tek veya dar trabeküller veya çizgi halinde (*Indian files*) düzenlenirler. Bu hücrelerin rezidüel normal meme yapıları çevresinde hedef tahtası şeklinde (*targetoid*) düzenlenmesi sıklıkla izlenir. Malign hücreler, duktal karsinomda görülen hücrelere göre daha küçük boyut, daha az pleomorfizm ve daha az mitoz gösterirler. Nekroz nadiren izlenir. *Alcian blue* veya PAS (*periodic acid-Schiff*) boyaları ile gösterilebilen intrasellüler mütin sık olarak bulunur (127).

İnfiltratif lobüler karsinom, solid, alveoler, tübülolobüler ve pleomorfik olmak üzere çeşitli varyantlar şeklinde izlenebilir (127).

Medüller Karsinom

Tüm meme karsinomlarının %1-5'ini oluşturan medüller karsinomlar daha genç yaş grubundaki kadınlarda görülürler. Medüller karsinomların yumuşak ve sınırlı, çoğu kez de, ele gelen hacimde olması karakteristik makroskopik ve mamografik görüntülerini sağlar (90, 127).

Mikroskopik olarak, iyi sınırlı bir kenara sahiptirler. Baskın olan büyüme paterni, malign hücre bant veya kümelerinin kalın anastomozlaşmaları ile karakterize olan sinsityal büyüme paternidir. Stromal lenfoplazmasitik reaksiyon belirgindir. Bazen germinal merkez formasyonu izlenebilir. Nekroz sıktır. Malign hücreler büyüktür. Belirgin nükleer pleomorfizm, belirgin çekirdekçik ve sık mitoz gözlenir. Nadiren müsin içerirler. Kalsifikasyon tanımlanmamıştır (127).

DKİS ile birlikteliğe sahip değildirler. Sinsityal büyüme paterni, iyi sınır ve lenfoplazmasitik cevap, en önemli diagnostik kriterlerdir (95). Tam olarak bu kriterlere uymayan tümörler, atipik medüller karsinom olarak klasifiye edilir (107).

Kolloid (Müsinöz) Karsinom

Kolloid, mukoid veya jelatinöz karsinom olarak da bilinir. Medüller karsinom gibi yuvarlak bir dış kenar ve yumuşak bir kıvama sahiptir. Kesi yüzeyi parlayan jelatinöz bir görünüme sahiptir. Genelde yaşlı kadınlarda izlenir ve iyi prognoz gösterir (80, 86).

Mikroskopik olarak; fibröz konnektif doku bantları ile çevrili ekstrasellüler müsin havuzu içerisindeki, az mitoz ve az pleomorfizm gösteren malign hücre gruplarından meydana gelir. Müsini Hematoksilen-Eozin ile boyalı kesitlerde görmek zor olabilir. Bu durumda *alcian blue* veya PAS boyaları, müsinin identifikasyonunda oldukça yararlıdır. Kalsifikasyon nadirdir (127).

Tübüler Karsinom

Son zamanlarda, iyi diferansiye invaziv duktal karsinomdan daha iyi bir prognoza sahip olmasından dolayı ayrılmış bir antitedir (20, 79, 93).

Makroskopik özellikleri infiltratif karsinomlardan farklı değildir. Fakat genellikle daha küçük boyutlarda (2 cm'den daha küçük) izlenirler (127).

Mikroskopik olarak; hafif pleomorfizm ve düşük mitotik oran gösteren, tek katlı epitelyal hücrelerle döşeli, irregüler olarak düzenlenmiş tübüllerden meydana gelir. Son derece iyi diferansiye bir karsinomdur. Sitoplazmik apikal kabarcıklanma sıklıkla izlenir. Glandüler lümenler açıktır ve tübüller karakteristik olarak angülerdir. Beraberinde intraduktal karsinoma in situ sık olarak izlenir. Her ne kadar görüş ayrılıkları varsa da, en çok kabul edilen görüş, bir tümörün %90'ından fazlasında tübüler patern varsa tübüler karsinom teriminin kullanılmasıdır. Eğer tümörün %75'inden fazlasında tübüler patern varsa prognozu, diğer duktal karsinomlardan daha iyidir (20, 27).

İnfiltratif Kribriform Karsinom

İnfiltratif komponent kribriform bir paterne sahiptir. DKİS ile sık birliktelik izlenir. Tübüler karsinoma benzer olarak iyi prognoz gösterirler (91, 143). Mikst tübüler ve kribriform paternli tümörler sıktır. Kribriform karsinomlu alanlar infiltratif duktal karsinom ile birlikte izlenebilir. Fakat bu tümörlerin prognozu, saf kribriform veya mikst kribriform ve tübüler karsinom kadar iyi değildir (127).

İnfiltratif Papiller Karsinom

Tüm invaziv meme karsinomlarının %1'inden daha azını oluştururlar.

Baskın olan paterni papiller olan infiltratif bir karsinomdur (37). İyi diferansiye bir görünüme ve göreceli olarak iyi bir prognoza sahiptir (127).

Kalsifikasyon sık olarak izlenir. Bu tümör paterni izlendiğinde, metastatik papiller karsinom ihtimalinin de düşünülmesi gereklidir (124).

Adenoid Kistik Karsinom

Bu tümör memede nadir görülür ve histolojik olarak tükürük bezinde görülen adenoid kistik karsinoma benzer. Tümör, memede çok iyi bir prognoza sahiptir (39, 99).

Mikroskopik olarak tümör, kribriform karsinomla karıştırılabilir. Ancak adenoid kistik karsinomda lüminal epitelyal ve myoepitelyal olmak üzere iki hücre tipinin olması ayırıcı tanıda yardımcıdır. Büyük kistik boşluklar, PAS ile boyanmayan, hyaluronidaz sensitif *alcian blue* pozitif mürin içerirler. Küçük glandüler boşluklar ise PAS pozitif diastaza direçli mürin içerirler.

İmmünohistokimyasal olarak bazal membran antikorları psödokistik boşlukların çevresini boyar ve lüminal ve myoepitelyal hücrelere spesifik antikorlar da iki hücre popülasyonunu ortaya çıkarır (19, 113).

Nöroendokrin Diferansiyasyonlu Karsinomlar (Karsinoid Tümör, Argirofil Karsinom)

Her ne kadar histolojik ve immünohistokimyasal özellikleri karsinoid tümörlere benziyor olsa da, birkaç çalışmada infiltratif duktal karsinomlarda karsinoid özellikler eşlik etmeden argirofili gösterilmiştir. Ek olarak bu çalışmalarda, mürinöz karsinomların büyük bir bölümünün, in situ karsinomların bazılarının ve birkaç infiltratif lobüler karsinomun argirofilik olduğu tespit edilmiştir (14, 16, 18, 34, 76, 92, 106, 136).

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Özellikle lobüler karsinomlar olmak üzere meme karsinomlarında taşlı yüzük hücreleri tanımlanmıştır. Bu hücrelerin baskın olduğu tümörler nadirdir ve metastazlardan ayırt edilmelidir (81). Meme karsinomları içinde en fazla oranda belirgin taşlı yüzük hücre komponenti içeren tümör, muhtemelen lobüler karsinomdur (105).

Sekretuar (Juvenil) Karsinom

Her ne kadar çocuk ve 30 yaş altı genç adultlarda ortaya çıkan bu tümörlerde iyi bir prognoz izlense de bazen daha yaşlı kadınlarda ortaya çıkarlar ve prognoz iyi olmayabilir. Bazı raporlarda geç rekürrens, hatta metastazlar bildirilmiştir (68, 116, 132).

Ortalama 3 cm çapında ve iyi sınırlı bir lezyon şeklinde izlenirler. Mikroskopik olarak irregüler tübüler ve papiller adalar izlenir. Bu yapılar PAS pozitif, diastaza dirençli materyal içerir. Malign hücreler minimal pleomorfizm gösterirler. Mitoz azdır veya hiç yoktur (127).

Apokrin Karsinom

Bazen invaziv meme karsinomlarında, apokrin metaplazide görülene benzeyen, geniş, granüler eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden meydana gelen alanların varlığı izlenebilir. Baskın olarak veya tamamen apokrin hücrelerden oluşan tümörler sık değildir. Tüm meme karsinomlarının %0.5'inden daha azını oluştururlar (1, 31).

Çoğu kez duktal karsinom varyantları ile birlikte izlense de, bazen infiltratif lobüler karsinomlarla birlikte görülebilir (22, 30).

Metaplastik (Sarkomatoid) Karsinom

Skvamöz hücreler, iğsi hücreler ve heterolog mezenkimal elemanlar gibi metaplastik değişiklikler gösteren karsinomlardır. Bu tümörlerin prognozu halen tartışma konusudur. Bazı çalışmalarda, genellikle kötü bir prognoza sahip olduğu rapor edilmiştir (87, 145-148). En sık izlenen metaplastik eleman, bir fibrosarkom veya az diferansiye sarkom görünümü veren pleomorfik iğsi hücrelerdir. Diğer tümörler, osteosarkomatöz ve kondrosarkomatöz büyüme paterni ve daha nadiren de leiomyosarkomatöz ve rbdomyosarkomatöz komponentleri içerir. Bir tümör içinde birden fazla sarkomatöz alan izlenebilir (87).

İmmünohistokimyasal olarak psödosarkomatöz elemanlar vimentin ve bazen diğer mezenkimal belirleyiciler ile boyanabilir. Hemen hemen daima, bazı

hücrelerde, sitokeratin gibi belirleyiciler ile reaksiyon izlenebilir. Bazı tümörlerde sadece yüksek molekül ağırlıklı keratin immünreaktivitesi izlenir (145-148).

Skvamöz Hücreli Karsinom

Memede pür skuamöz hücreli karsinom oldukça nadiren izlenir (26, 148). Genellikle büyük bir çapa sahiptirler. Santral kistik bir kaviteyi malign skuamöz hücreler döşer. Akantoliz gösteren skuamöz hücreli karsinomların, özellikle kötü bir prognoza sahip olduğunu rapor eden çalışmalar mevcuttur (29). Bu özellik anjiosarkomla kolaylıkla karışabilir. Bu durumda yeterli örnekleme ve immünohistokimyasal çalışma, tümörün karsinomatöz natürde olduğu gösterebilir.

2.2 Meme Kanserinde Tanı

Meme kanseri tanısında klinik, görüntüleme ve patolojik yaklaşımların birlikte değerlendirilmesi gerekir. Memede kitle meme kanserinin ilk belirtisidir. Buna ilişkin olarak memedeki tüm kitlelerin araştırılması gerekir. Kitlenin meme kanserini düşündüren özellikleri; hastanın 30 yaşın üzerinde olması, kitlenin son zamanlarda ortaya çıkması veya boyutunda artma görülmesi ve kitlenin tek ve solid olmasıdır. Ancak meme kanserinin bazı tipleri palpabl bir kitle oluşturmaz. Buna örnek olarak lobüler karsinoma in situ verilebilir (90).

Memenin mamografik tarama yöntemleri ise mikrokalsifikasyon ya da memedeki diğer yapısal değişikliklerin görüntülenmesi ile meme kanseri tanısına yardım eder. Ek olarak ultrasonografi, solid ve kistik lezyonların ayırımında çok yararlı bir yöntemdir. Patolojik yaklaşım olarak bir doku örneğinin mikroskopik incelenmesi, meme kitlesinin değerlendirilmesinde kesin sonuç verir. Doku; ince iğne aspirasyonu, kor iğne biyopsisi ve insizyonel ya da eksizyonel açık biyopsi yollarıyla elde edilebilir (90).

2.3 Meme Kanserinde Yayılma Yolları

Lokal yayılım gösteren tüm invaziv kanserler eninde sonunda lenfatik ve lenfohematojen yollarla yayılım gösterirler. Olguların üçte ikisinde tanı sırasında lenf

nodu metastazları vardır. Lenfatik yayılım mümkün olan tüm yönlere doğrudur. Lateral yayılımlar aksillaya, süperior yayılımlar supraklaviküler ve boyun lenf nodlarına, medyal yayılımlar diğer memeye, inferior yayılımlar abdominal organlara ve lenf nodlarına ve derin yayılımlar iç meme arterleri boyunca yerleşmiş göğüs içi lenf nodlarına doğru olur (90).

Lenfatik drenajın en sık görüldüğü iki yayılım yeri; aksiller lenf nodları ve internal meme arteri boyunca yerleşen nodlardır. Kan yoluyla yayılıma bağlı olarak vücudun herhangi bir organında ya da organlarında uzak metastazlar gelişir. Meme kanserinin en çok metastaz yaptığı organlar; akciğerler, kemikler, karaciğer, sürrenaller, beyin ve meninkslerdir. Bu bölgelere yayılmış olan tümörlerde plevral, peritoneal kavite ya da serebrospinal sıvıdan elde edilen örneklerin sitolojik incelenmesi ile kanser hücreleri saptanabilir (90).

2.4 Meme Kanserinde Patolojik Prognostik Faktörler

Meme kanserinde çok sayıda klinik, patolojik özellikleri temel alan hastanın tedavi ve biyolojik davranışını etkileyen prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlileri tümör çapı, tümör tipi, aksiller lenf nodu metastazı, grade, östrojen ve progesteron reseptör varlığı ve c-erbB-2 onkoproteininin aşırı ekspresyonudur (130).

1- Aksiller lenf nodlarının durumu, hastalısız sağ kalımı ve total sağ kalımı gösteren en önemli prognostik faktördür. 4 ve 4'ten fazla lenf nodu tutulumunda prognoz kötüdür. Metastatik lenf nodu sayısı kadar, metastatik lezyonun çapı, lenf nodu çevresi yumuşak dokuya yayılım da prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir (90).

2- Tümör hacmi en önemli bağımsız prognostik faktörlerden biridir ve nodal tutulum ile birlikte evrelemede kullanılan 3 özellikten 2'sini oluşturmaktadırlar. Artan tümör hacmi ile birlikte lenf nodunun tutulum oranı artmakta ve 5 yıllık sağkalım oranı da düşmektedir (90).

3- Tümörün histolojik tipi: Tübüler, kolloid, medüller, lobüler ve papiller gibi özel histolojik tipteki invaziv kanserlerde 30 yıllık sağkalım oranı %60'ın üzerinde iken, bu oran duktal karsinomlarda %20'nin altındadır. Agresif davranan tipler içinde taşlı yüzük hücreli karsinom, invaziv mikropapiller karsinom ve inflamatuvar meme kanseri sayılabilir (90).

4- Lenfovasküler tutulum (90).

5- Hücre kinetiğine ait değişiklikler: Prognostik bir parametre olarak meme kanserinde hücre kinetik analizleri, güvenilir ve objektif kriterler olup aksiller lenf nodu metastazlarından bağımsızdır. Hücre kinetik özelliklerinin saptanmasında, başlıca tümör hücrelerindeki proliferatif oran ve DNA içerikleri incelenir. Proliferasyon, timidin bağlama indeksi (TBI), *flow* sitometri, mitotik sayımlar ya da hücre siklusu sırasında açığa çıkan sellüler proteinlerin (Siklinler, Ki-67) immünohistokimyasal yöntemle ölçülebilir. Yüksek proliferasyon oranı izlenen tümörler kötü prognoza sahiptir (90).

Meme kanserlerinde TBI, ortalama %5'dir. Yüksek TBI değerlerine sahip karsinomlar hızlı büyür ve erken rekürrens gösterirler. Ki-67, G0 hariç tüm hücre siklusunda nükleusta mevcut bir nükleer antijene karşı geliştirilen monoklonal bir antikordur. Ki-67 büyüme fraksiyonunun yüksek olduğu tümörler daha agresiftir (90).

2.5 Meme Kanserinde Moleküler Prognostik Faktörler

2.5.1 Onkogenler

Bunlar c-erbB-2, INT, c-ras, c-myc, epidermal büyüme faktörü reseptörü, transforme edici büyüme faktör-alfa (TGF-alfa)'dır (90).

2.5.2 Süpresör Genler

Bunlar p53 geni, retinoblastom geni (Rg), nm23'dür. Bunlar arasında üzerinde en çok durulan p53 genidir. Tümör hücrelerinde p53 proteininin fazla birikimi meme kanserli hastalarda özellikle kısa sağkalım süresi ile birliktelik göstermektedir. Bunun

dışında p53, özellikle lenf nodu negatif meme kanserli hastalarda yararlı bir prognostik belirleyici olarak da görülmektedir (90).

2.5.3 Diğerleri

Stromal proteazlar, ekstrasellüler matriksi parçalayarak tümör invazyonunda önemli roller üstlenmiştir. Bazı çalışmalar bu proteazların meme kanserlerinde de kötü prognozla birliktelik gösterdiği yönündedir. Bunlar içinde en önemlileri katepsin-D, ürokinaz-tip plazminogen aktivatörüdür.

Katepsin-D asidik lizozomal bir proteazdır ve meme kanseri hücreleri tarafından salgılanır. Büyümeyi hızlandırıcı ve ekstrasellüler proteolitik aktivite sağlayıcı bir etkiye sahiptir. Bu enzimin ekspresyonunun başlangıçta agresif tümör davranışı ve kısa hastaliksız sağkalım süresi ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır (90).

2.6 Meme Kanserinde Evreleme

Değişik tedavi modalitelerinin sonuçlarını kıyaslayabilmek için meme kanserlerinde genel olarak, **Tablo 2.3'**de gösterilen Amerikan Birleşik Komitesinin klinik evreleme şeması kullanılmaktadır (64).

2.7 *Fascin*'in Hücre Motilitesindeki Rolü

Metastaz, kanser hastalarının ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda gösterilmektedir.

Metastaz, tümör hücrelerinin primer tümörden ayrılıp ekstrasellüler matriksi geçmesi, damar içine infiltrasyonu, kan yoluyla taşınması, hedef organdaki endotel hücreleri ile etkileşime girip damar dışına çıkarak proliferasyona uğraması ve sekonder tümör kolonilerini oluşturması şeklinde tanımlanır (6, 15, 35, 66, 77, 84, 119, 149).

Tablo 2.3 Meme Kanserinde Evreleme.

Evre 0: DKİS veya LKİS
Evre I: Nodal tutulumsuz veya uzak metastazsız, 2 cm veya daha küçük çaptaki invaziv karsinomlar (mikroinvazyonlu karsinoma in situ dahil)
Evre II: 5 cm veya daha küçük hacimli, tutulmuş lenf nodlu, uzak metastaz göstermeyen veya nodal tutulum ya da uzak metastazsız 5 cm'den büyük bir tümör
Evre III: 5 cm'den daha büyük çapta nodal tutulumlu meme kanseri; ya da fiks aksiller lenf nodlu herhangi bir boyutta meme kanseri; aynı taraf internal meme lenf nodu tutulumu ile birlikte olan herhangi bir boyutta meme kanseri; deri tutulumu, pektoral ve göğüs duvarı fiksasyonlu, ödemli, uzak metastazsız meme kanseri
Evre IV: Uzak metastazlı herhangi bir meme kanseri (aynı taraf supraklavikuler lenf nodları dahil)

Tümör invazyonundaki mekanizmalardan birisi hücre motilitesinin güçlenmesidir (94). Malign neoplazmların gelişimi tümör hücrelerinin hücre-hücre, hücre-matriks adezyonlarını ortadan kaldırarak çevre dokuya invazyonu ile karakterizedir (71, 101). Bu sellüler transformasyon, hücre şeklindeki değişiklikler, hücre yuvarlanması, hücre motilite artışı ve hücre-hücre kontaktlarının kaybını içeren birçok fenotipik değişiklikler ile karakterizedir.

Hücrenin periferal mikrofilament iskeletindeki değişikliklerde *fascin* genellikle bulunur ve bu, malign fenotipin temelidir (151). Aktin filamentleri hücre hareketi, hücre içi vezikül ve organel transportu, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri ile hücre morfolojisinin kurulmasında önemlidir (102, 126).

Fibroblast gibi yavaş hareket eden hücrelerde ileri harekette filopodi, lamellipodi olarak adlandırılan membran çıkıntıları bulunur (73) (**Şekil 1 ve 2**). **Şekil 1**'de görüldüğü gibi fibroblastların aktin filamentleri bir floresan boya ile boyanıp floresan mikroskopta gözlendiğinde harekete önderlik eden hücre kenarında radyal olarak oryante aktin filament bantları ve stres fiberleri denilen aksiyal bantlar

izlenebilir (73). Hızlı hareket eden keratinosit gibi hücrelerde, hücrenin ileri hareketini sağlayan membran protrüzyonu lamellipodi olarak adlandırılır (73).

Ökaryotik bir hücrede intrasellüler proteinlerin büyük bir kısmını aktin oluşturur. İnsan hücresi altı aktin genine sahiptir. Bu genler aktin proteininin izoformlarını kodlar. Aktin, globüler monomeri olan G-aktin ve bunun helikal filamentöz polimeri olan F-aktin olarak iki formda bulunur. Her bir aktin molekülü ATP veya ADP'li bir Mg (+2) iyon kompleksi içerdiği için aktin'in ATP-G-aktin, ADP-G-aktin, ATP-F-aktin ve ADP-F-aktin olmak üzere dört formu bulunur. Bir hücrede baskın olan formlar ATP-G-aktin, ADP-F-aktindir (73).

Bantlar ve ağlar, bir hücrede aktin filamentlerinin en yaygın düzenlenimini oluşturan iki yapıdır. Tüm bantlar ve ağlardaki filamentler, aktin çapraz bağlayıcı proteinlerle bir arada tutulur. Bir çapraz bağlayıcı protein iki aktin bağlayıcı bölgeye sahiptir (73).

Hücre motilitesi aktin hücre iskeleti aktivitesi ile sağlanır ve bu aktivitede mikrofilament bağlanması kritik bir öneme sahiptir (72). Hücrede aktin filamentlerinin toplanması birkaç aktin bağlayıcı ve toplayıcı protein ile regüle edilir. Bunlardan birisi olan *fascin*, aktin filamentlerini iki ayrı F-aktin bağlayıcı bölge ile sıkı bağlara dönüştürür (4, 11, 17, 42, 56, 89). Belirgin sitoplazmik protrüzyonlara sahip hücreler ve aktif migrasyon yapan hücreler, yüksek düzeylerde *fascin* ekspres ederler (97). Yaşayan hücrelerde *fascin*, stres fiberleri gibi güçlü mekanik destek içeren aşırı dinamik hücresel yapılarda, mikrovillus gibi sellüler protrüzyonlarda, *microspike* larda ve lamellipodilerde lokalizedir (13, 25, 33, 56, 151).

İnsan hücrelerinde 3 tip *fascin* proteini bulunur. *Fascin-1* en yaygın tiptir ve birçok dokuda bulunur (25). Diğer yandan *fascin-2* ve *fascin-3* daha sınırlı dağılıma sahip olan iki tiptir ve özellikle retina ve testiste bulunurlar (121, 140).

Bir çapraz bağlayıcı proteinin uzunluğu ve fleksibilitesi, bantların veya ağların formasyonunda kritik bir belirleyicidir (73). Homodimerik ve fleksibl olan aktin bağlayıcı protein alfa-aktininden farklı olarak, *fascin*, monomerik, kompakt

özelliğindedir ve aktin filament çapraz bağlarını iki ayrı aktin bağlayıcı bölge ile sıkı bantlara dönüştürür (88, 138).

Molekül ağırlığı 55 kDA olan bu globüler protein, esas olarak normal mezenkimal, endotelial, dendritik ve nöronal hücrelerde bulunur (4, 17, 24, 56, 70). Çok düşük düzeylerde normal epitelde ekspresyona olur (42, 45, 54, 58, 96, 97).

Yoder ve ark.¹⁵² normal meme duktus epitelinin *fascin* ekspresyonu göstermediğini ancak myoepitel hücrelerin sıklıkla zayıf-orta yoğunlukta *fascin* ekspresyonu gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Son çalışmalardan birisinde, *fascin* ekspresyonu bazı duktus ve asinüslerdeki myoepitelial hücrelerde sıklıkla zayıf-orta derecede pozitif olarak rapor edilmiştir (111). Aynı çalışmada birkaç asinüs lümenal hücrelerinde *fascin* ekspresyonu izlenmiştir.

Malign hücrelerin motilite davranışlarındaki değişiklikler için multiple aktin bağlayıcı proteinleri içeren aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi gereklidir (58). Bu proteinlerden birisi olan *fascin*, 55 kDa ağırlığında globüler bir proteindir ve F-aktin'in iyi sıralanmış paralel bantlara agregasyonunu sağlar (2, 3, 70). Bu bantlar hücre protrüzyonlarında konsantre olur ve hücre iskeletini ve sellüler motiliteyi düzenler (2, 3, 55, 58, 70, 137, 151). *Fascin* ile reaksiyona giren antikorlar, *fascin*'in aktin ile bağlanmasını önleyerek hücre yayılımı ve migrasyonunu inhibe ederler (2, 3, 70).

Sellüler protrüzyonlar ve artmış hücre motilitesi gösteren tümör hücrelerinin yüksek derecelerde *fascin* ekspresyona ettiği öne sürülmüştür (40, 44, 45, 54, 83, 100, 142).

Meme karsinomu hücre kültürleri ile yapılan çalışmalarda, membran reseptör tirozin kinaz HER2 ekspresyonu yoluyla *fascin* ekspresyonunun regüle edilebildiği ileri sürülmüştür. Stabil olarak HER2 transferi uygulanan MDA-MB435 tümör hücreleri, *fascin* mRNA (messenger ribonükleik asit) ve protein düzeylerinde belirgin

bir artış göstermişlerdir. Korele olarak bu hücrelerin motilitesi de artmış olarak izlenmiştir (46).

Diğer bir çalışma, *fascin* pozitif meme karsinomu hücrelerindeki IGF-I'e (insülin benzeri büyüme faktörü-I) bağımlı *fascin* protrüzyonlarının motiliteden sorumlu olduğunu göstermiştir (46).

Karsinom hücrelerinde *fascin* ekspresyonunun, in vitro gözlemlerle desteklenmiş güçlü hücre motilitesi ve artmış metastatik potansiyel nedeniyle daha agresif bir klinik gidişe önderlik edebildiği öne sürülmüştür (12, 58).

Literatürdeki raporlarda yüksek derecede *fascin* ekspresyonu meme, over, kolon, cilt, akciğer, pankreas, bilier duktus, mesane, endometriyum, serviks, özefagus ve mide karsinomları ile astrositom, lenfoma ve sarkomlarda dökümante edilmiştir (32, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 54, 58, 61, 62, 74, 75, 96, 97, 98, 112, 129). Yapılan bu çalışmaların sonuçlarına göre tümör hücre invazyonunda *fascin*'in önemli bir medyatör olabileceği düşünülmektedir.

Evre I pulmoner adenokarsinomlarda *fascin* ekspresyonunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve diffüz kuvvetli *fascin* pozitifliğinin yüksek grade ve karşı tarafa metastaz veya uzak metastaz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (97).

Over tümörleri ile ilgili bir çalışmada stromal *fascin* skorunun, benign gruba göre, invaziv ve borderline epitelyal over tümörlerinde daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (60).

İki çalışmada neoplastik epitel ve tümöral stromada *fascin* ekspresyonunun, invaziv fenotiple yakından ilişkili olduğu ortaya konmuştur (42,44).

2.8 Meme Karsinomunda Östrojen ve Progesteron Reseptör Varlığı

Tümörün histolojik derecesi ile hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptör) arasında kuvvetli bir ilişki vardır (90). Östrojen ve progesteron reseptör varlığı meme karsinomunda önemli bir prognostik ve prediktif faktördür. Östrojen ve

progesteronu eksprese eden tümörler daha az agresif fenotiptedirler ve bu olgular daha uzun hastaliksız sağkalım ve tam sağkalım süresine sahiptir (65).

Bir tümörde her iki reseptörün varlığı, sadece östrojen reseptör pozitif olan tümörlü hastalarda izlenen %55'lik hormonal tedavi yanıtını %75-80'e çıkarır (90).

İn vitro deneylerde hormon reseptör negatif meme karsinomlarında hücre motilitesinin ve invazivliğinin arttığı gösterilmiştir. Östrojen pozitif tümör hücrelerinin invazyon ve metastazının, tamoksifen gibi östrojen antagonistleri ile bloke edilebildiği gösterilmiştir (63, 94, 110, 135).

2.9 Meme Karsinomunda C-erbB-2 Onkoprotein Varlığı

Büyüme faktör reseptör tirozin kinaz ailesinden 185 kDa ağırlığındaki transmembran proteinini kodlayan c-erbB-2 geni 17. kromozomda lokalizedir (78, 90, 117, 130, 144). İlk kez 1987 yılında Slamon ve ark.¹²⁵ c-erbB-2 amplifikasyonunun meme karsinomlu olgularda kötü prognozla olan ilişkisini göstermiştir.

Artmış reseptör ekspresyonu genin amplifikasyonuna ve bunu takiben c-erbB-2 mRNA ve p185 proteininin aşırı ekspresyonuna yol açar. Artmış olan bu protein ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemle tümör hücre membranının yoğun boyanması şeklinde izlenir (78, 144). Boyanma, kahverengi, granüler tarzda membran boyanması şeklindedir. Tümörlerin bazılarında zayıf sitoplazmik boyanma görülebilir (5).

İnsan meme karsinomlarının %30'unda c-erbB-2'nin aşırı ekspresyonu (2 kat veya daha fazla) bulunur. Bu aşırı ekspresyon prognoz ve lenf nodu metastazlı olgulardaki relaps ile ilişkilidir. C-erbB-2 ekspresyonu kötü histolojik grade, aksiller lenf nodlarının tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısı ile doğru orantılı, östrojen ve progesteron reseptörü ile ters orantılıdır (130).

C-erbB-2'nin aşırı ekspresyonu yalnız meme karsinomlarında değil, mide, prostat, böbrek, over ve serviks karsinomlarında da gösterilmiştir (10, 118, 123).

Hasta yaşı ve c-erbB-2 amplifikasyonu bazı araştırmacılar tarafından çalışılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (134, 139). Ancak Rilke ve ark.¹⁰⁸ c-erbB-2 gen amplifikasyonu ile artan hasta yaşı arasında anlamlı bir ilişki göstermişlerdir.

2.10 *Fascin* ile Diğer Parametreler Arasındaki İlişki

İlk çalışmalarda *fascin* ekspresyonu ile östrojen ve progesteron reseptör varlığı arasında ters bir korelasyon gösterilmiştir (45, 111, 152). Hormon reseptör negatif meme karsinomlarında artmış *fascin* ekspresyonuna önderlik eden moleküler mekanizmalar bilinmemektedir (45).

Grothey ve ark.⁴⁴ 2000 yılındaki bir çalışmalarında, meme karsinomu hücrelerinde reseptör tirozin kinaz overekspresyonu ve c-erbB-2 prognostik indikatörlerinin artmış düzeylerinde, *fascin* ekspresyonunu ortaya koymuşlardır. Ancak sonraki iki çalışmada *fascin* ekspresyonu ile c-erbB-2 arasında belirgin bir korelasyon bulunamamıştır (111, 152).

Yoder ve ark.¹⁵² invaziv meme karsinomlu 210 olgudan oluşan çalışmalarında, *fascin* pozitif tümörlerde Bloom-Richardson grade 3 ve ileri evre (3 veya 4) eğilimi olduğunu öne sürmüşlerdir. Ek olarak *fascin* pozitif tümörlü hastaların negatifle göre hem hastalısız sağkalım hem de tam sağkalım sürelerinin azaldığını rapor etmişlerdir. Ancak bu çalışmada *fascin* ile tümör boyutu, lenf nodu durumu, metastaz ortaya çıkışı, metastaz yeri veya metastaz paternleri (organ baskın, kemik baskın ve lokal rekürrens) arasında belirgin bir korelasyon izlenmemiştir.

Rodriguez – Pinilla ve ark.¹¹¹ *fascin* ile rekürrens veya metastaz yeri arasında belirgin bir ilişki bulamamışlardır. Grothey ve ark.⁴⁵ 58 meme karsinomunu içeren çalışmalarında *fascin* ekspresyonu ile menapoz durumu, tümör evresi, histolojisi, grade, tutulmuş lenf nodu sayısı, metastaz, CEA, CA15-3 düzeyleri arasında belirgin bir korelasyon saptayamamışlardır.

Pelosi ve ark.⁹⁶⁻⁹⁷ tipik ve atipik akciğer karsinoidlerinde ve non-small akciğer karsinomlarında azalmış sağkalım oranının, *fascin* pozitifliği ile korele olduğunu

bulmuşlardır. Bu çalışmada *fascin* immünreaktivitesi, yüksek tümör derecesi ile ilişkili bulunmuştur.

Peraud ve ark.⁹⁸ astrositomlarla ilgili çalışmalarında *fascin* ekspresyonu ile daha yüksek WHO grade arasında bir ilişki rapor etmişlerdir. Benzer şekilde Roma ve ark.¹¹² daha yüksek grade içeren astrositomların genellikle daha yüksek derecede *fascin* ekspresyonu gösterdiklerini gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada glioblastoma multiformede *fascin* boyanma derecesi ile tam sağkalım süresi arasında belirgin bir korelasyon saptanmamıştır.

Son zamanlarda renal hücreli karsinomlarda yapılan bir çalışmada, *fascin* ekspresyonunun agresif klinikopatolojik özellikler ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada *fascin* ekspresyonuyla, nükleer grade, tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu arasında belirgin bir korelasyonun olduğu, uzak metastaz ile herhangi bir korelasyonun bulunmadığı ileri sürülmüştür (59).

Kolon adenokarsinomları ile ilgili bir çalışmada, evre III-IV adenokarsinomlardaki *fascin* ekspresyonunun, azalmış sağkalım süresi ile belirgin korele olduğu saptanmış olup, tümör *fascin* immünreaktivitesi ile yaş, cinsiyet ve TNM evresi arasında bir ilişki izlenmemiştir (50).

Fascin immünreaktivitesinin lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu, gastrik karsinomları inceleyen bir çalışmada gösterilmiştir (49).

Özefajial skuamöz hücreli karsinomları içeren 200 olguluk bir çalışmada, hem *fascin* boyanma yoğunluğunun hem de boyanan hücre sayısının, sağkalım süresini kısaltan belirgin bir prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur (48).

Endometrioid karsinomlarla ilgili bir raporda, total epitelyal *fascin* skoru, proliferatif veya hiperplastik grupla karşılaştırılınca endometrioid karsinomlarda belirgin olarak daha yüksek izlenmiştir. Bu çalışmada, daha az diferansiye

endometrioid karsinomlardaki total epitelyal *fascin* skorunun, belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (61).

Fascin ekspresyonunun, karsinomların proliferatif durumu ile ilişkili olabileceğini ortaya koyan çalışmalar da vardır. Kültür ortamında *fascin* eksprese eden kolonik epitel hücrelerinin, kontrol hücrelerinden daha hızlı proliferere olduğu saptanmıştır (58). Küçük hücreli olmayan akciğer karsinomunda *fascin* pozitif tümörlerin, Ki67 immünohistokimyasal belirleyicisi ile desteklenen daha yüksek bir proliferasyon eğilimine sahip olduğu izlenmiştir. Ancak Ki67 pozitif hücrelerin çevre tümör hücrelerinden daha az kuvvetli *fascin* pozitif olduğu saptanmıştır (97). Gastrik karsinomlarla ilgili bir çalışmada ise *fascin* negatif alanlarla karşılaştırıldığında *fascin* pozitif alanlarda daha yüksek Ki67 indeksi ortaya konmuştur. Bu bulgulara rağmen *fascin* ekspresyonu ile hücre proliferasyonu arasındaki ilişki tam olarak net değildir (49).

Fare ksenogreftlerinde, *fascin* pozitif insan overyan karsinom hücrelerinin, *fascin* negatiflerden daha tümörijenik olduğu izlenmiştir (54).

GEREÇ VE YÖNTEM*

1996-2002 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda invaziv meme karsinomu tanısı almış, yaşları 31 ile 81 arasında (ortalama 52 ± 11) değişen 100 hasta çalışma grubuna alınmıştır. 48 hasta 50 yaşın altında iken geriye kalan 52 hasta 50 yaşın üzerindedir.

Cerrahi operasyon olarak 71 hastaya eksizyonel biyopsi ve bunu takiben modifiye radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon, 6 hastaya frozen işlemi takiben modifiye radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon, 11 hastaya insizyonel biyopsi ve bunu takiben modifiye radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon, 4 hastaya eksizyonel biyopsi ve takiben simple mastektomi ve aksiller diseksiyon, 4 hastaya frozen işlemi takiben simple mastektomi, 3 hastaya eksizyonel biyopsi ve 1 hastaya eksizyonel biyopsiyi takiben lumpektomi ve aksiller diseksiyon uygulanmıştır.

Bu olguların patolojik tanıları; invaziv duktal karsinom (%91), mikst duktal-lobüler karsinom (%4), invaziv lobüler karsinom (%2), tübülolobüler karsinom (%2) ve tübüler karsinom (%1) olarak rapor edilmiştir.

Cerrahi girişim sonucu elde edilen spesmenler %10 luk formaldehitte tespit edildikten sonra rutin takip işlemlerinden geçirilmiştir. Daha sonra parafine gömülen dokulardan hazırlanan 5 mikron kalınlığındaki kesitler Hematoksilen-Eozin (H+E) ile boyanmıştır.

İmmünohistokimyasal işlem olarak çalışma grubuna alınan olguların parafin bloklarından hazırlanan 4 mikron kalınlıktaki kesitlere *fascin* için mouse monoklonal antihuman *fascin* antikoru (*Novocastra, NCL-L-FASCIN, USA*), östrojen reseptör için mouse monoklonal anti-estrogen reseptör antikoru (klon 1D5, *ImmunoVision, USA*), progesteron için mouse monoklonal anti-progesterone reseptör antikoru (klon PR-1, *ImmunoVision, USA*) ve c-erbB-2 onkoproteini için mouse monoklonal anti-c-erbB-2 (HER-2/neu) antikoru (klon Ex-4, *ImmunoVision, USA*) uygulanmıştır. Doku kesitleri ksilende deparafinize, alkol solüsyonlarında rehidrate edilerek işlem suya almakla tamamlanmıştır. Endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için 10 dakika metanoldeki %0.3 lük hidrojen peroksitte bekletilmiştir. Preparatlar *fascin* için pH'ı

6.0 olan taze hazırlanmış 0,05 M-sitrat *buffer*, östrojen ve progesteron için pH'ı 8 olan EDTA antijen retriyavel solüsyonu ile yüksek basınçlı ortamda 5 dakika süreyle muamele edilmiştir. C-erbB-2 için tripsin enzimi ile 10 dakika muamele edildi ve distile suya alındı. Kesitler *fascin* ve östrojen için 1/200, progesteron için 1/300 ve c-erbB-2 için 1/150 tampon dilüsyonlu primer antikörle bir saat süreyle muamele edildikten sonra *phosphate buffered salin* de durularak 10 dakika biotinylated universal sekonder antikörle muamele edilmiştir. İlave durulamadan sonra kesitler avidin-biotin-peroksidaz kompleksi (*universal detection Kit, ScyTek, USA*) ile muamele edilerek tekrar durulanmıştır. İmmünboyama, slaytların 3 amino-9-etilkarbazol (AEC)'de 5 dakika inkübasyonu ve sonra distile suda durulanması ve Mayer'in hematoksileni ile zıt boyanması ile tamamlanmıştır.

Fascin için pozitif kontrol olarak insan tonsil ve lenf nodu kesitleri, endojen pozitif kontrol olarak kapiller endotel kullanılmıştır (**Şekil 3**). Slaytlardaki *fascin* ekspresyonu değerlendirilirken boyanma yoğunluğu, Yoder ve ark¹⁵² nın çalışmasındaki gibi, 0-(+3) yoğunluk skalasına göre skorlanmıştır (0= Boyanma yok, +1= Zayıf sitoplazmik ve membranöz boyanma, +2= Orta yoğunlukta sitoplazmik ve membranöz boyanma ve +3= Güçlü sitoplazmik ve membranöz boyanma).

Tümör hücrelerinin en az %10'undaki herhangi bir yoğunluktaki sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif, %10'undan daha azında izlenen herhangi bir yoğunluktaki sitoplazmik ve membranöz boyanma negatif olarak kabul edilmiştir (142).

Östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonunun değerlendirilmesinde pozitif nükleer boyanma izlenen invaziv kanser hücrelerinin yüzdesi değerlendirilmiştir. Pozitif boyanan invaziv tümör hücrelerinin yüzdesi 5'in üzerinde ise olgu, östrojen veya progesteron reseptör proteini pozitif olarak kabul edilmiştir (**Şekil 4 ve 5**).

C-erbB-2 onkoprotein ekspresyonunun değerlendirilmesinde **Tablo 3**'de gösterilen, boyanma şiddeti için tam ve tam olmayan membranöz boyanma ve boyanan tümör hücre yüzdesine göre hazırlanmış skala (HercepTestTM, DAKO A/S,

Glostrup, Denmark) kullanılmıştır (51). Bu skalaya göre 0 ve +1 olgular negatif, +2 ve +3 olgular pozitif olarak kabul edilmiştir (**Şekil 6, 7 ve 8**).

Olguya ait fotoğraflar Nikon optiphot-2, AFX-DX mikroskoba ait Nikon kamera ile çekilmiştir.

Tüm istatistiksel analizler SPSS (*Statistical Package of Social Services, Chicago, IL, USA*)' in Windows versiyonu 13.0 kullanılarak düzenlenmiştir. İstatistiksel olarak nitel değişkenlerin (*Fascin*, boyut, grade vs.) karşılaştırılmasında *Exact* Ki-kare testi ve Ki-kare testi kullanılmıştır. Yaş değişkeni normal dağılım gösterdiği için, yaş değişkeni bakımından *fascin* ve c-erbB-2 gruplarının karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda t testi kullanılmıştır. Hasta yaşı ile grade, aksiller metastatik lenf nodu varlığı ve sayısı arasındaki ilişkiyi araştırmada Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Hasta yaşı ile grade arasında ayrıca Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3 C-erbB-2 Onkoproteininin Değerlendirilmesinde Kullanılan Skala-

HercepTest™, DAKO A/S'den alınmıştır.

C-erbB-2 negatif	Skor 0 : Boyanma yok veya tümör hücrelerinin %10'undan daha azında membranöz boyanma
	Skor +1 : Tümör hücrelerinin %10'undan daha fazlasında tam olmayan zayıf membranöz boyanma
C-erbB-2 pozitif	Skor +2 : Tümör hücrelerinin %10'undan daha fazlasında tam olan zayıf-orta yoğunlukta membranöz boyanma
	Skor +3 : Tümör hücrelerinin %10'undan daha fazlasında tam olan kuvvetli membranöz boyanma

* Tez çalışması için yaptığımız başvuruya 28 Eylül 2006 tarih ve 4 sayılı yazı ile etik kurul onayı verilmiştir.

BULGULAR

4.1 Olguların Patolojik Özellikleri

Çalışma grubuna alınan invaziv meme karsinomlu 100 hastanın yaşları 31 ile 81 arasında (ortalama 52 ± 11) değişmektedir. Bu olgular; invaziv duktal karsinom (%91), mikst duktal-lobüler karsinom (%4), invaziv lobüler karsinom (%2), tübülobüler karsinom (%2) ve tübüler karsinom (%1) olarak rapor edilmiştir.

Tümör 66 hastada 2 cm üzerinde bir boyuta sahip iken, 34 hastada 2 cm veya daha küçük boyuttadır.

İnvaziv duktal karsinomlu 91 olgudan 54'ünde (%59.3) metastatik aksiller lenf nodu (15'inde 1-3 adet metastatik aksiller lenf nodu, 39'unda 4 veya daha fazla sayıda metastatik aksiller lenf nodu) saptanmıştır (**Tablo 4.1**). İnvaziv duktal karsinomlu 31 olguda (%34.0) metastatik aksiller lenf nodu izlenmemiştir. Altı invaziv duktal karsinomlu olgunun (%6.6) cerrahi operasyonu aksiller diseksiyonu içermediği için bu olgular, metastatik lenf nodu varlığı ve sayısı açısından istatistiksel analize dahil edilememiştir.

İki invaziv lobüler karsinom olgusunun 1'inde metastatik aksiller lenf nodu saptanmıştır (21 adet metastatik aksiller lenf nodu).

Tübülobüler karsinomlu 2 olgunun 1'inde 3 adet metastatik aksiller lenf nodu izlenmiştir. Diğer olguya aksiller diseksiyon uygulanmadığı için metastatik lenf nodu varlığı ve sayısı açısından istatistiksel analize dahil edilememiştir.

Mikst duktal-lobüler karsinomlu 4 olgunun 3'ünde metastatik aksiller lenf nodu gözlenmiştir.

Tübüler karsinomlu tek olguda 10 adet metastatik aksiller lenf nodu izlenmiştir.

İnvaziv duktal karsinom olguları değerlendirildiğinde: 53 olguda (%58.2) grade II, 24 olguda (%26.3) grade I ve 14 olguda (%15.4) grade III olarak rapor

edilmişti. İnvaziv duktal karsinomdan farklı bir tanıya sahip olgulardan sadece 3'üne tümör histolojik derecelendirmesi uygulanmış olup, grade ile diğer parametreler arasındaki istatistiksel değerlendirmelerde grade verilmeyen 6 olgu karşılaştırma grubuna alınmamıştır.

4.2 *Fascin* Ekspresyonu ile Diğer Bulgular Arasındaki İlişki

Çalışma grubuna alınan invaziv meme karsinomlu 100 olgunun 12'sinde *fascin* immünreaktivitesi pozitifdir. *Fascin* immünreaktivitesi pozitif olan bu olgulardaki patolojik bulgular **Tablo 4.1**'de gösterilmiştir.

Fascin ekspresyonunun patolojik parametrelerle istatistiksel olarak ilişkisi **Tablo 4.2**'de izlenmektedir.

Fascin pozitif olguların tümündeki patolojik tanı invaziv duktal karsinom olup, hasta yaşı 35 ile 74 (ortalama 52 ± 11) arasında değişmektedir. Bu olgulardan birisi müsinöz komponentle birliktelik göstermekte olup *fascin*, müsinöz alanlarda da pozitif olarak izlenmiştir (**Şekil 9**).

Fascin ekspresyonu izlenen olgulardaki tümör boyutu 1.5 cm ile 12 cm arasında (ortalama 4.7 cm) değişmektedir. Bu çalışmada *fascin* ekspresyonu ile tümör boyutu arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($P=0.913$).

Fascin pozitif olguların 9'unda (%75) metastatik aksiller lenf nodu saptanmıştır. Metastatik aksiller lenf nodu izlenmeyen diğer 3 olgudan (%25) birisine cerrahi operasyon olarak aksiller diseksiyonu içermeyen mastektomi operasyonu uygulanmıştır. *Fascin* ile metastatik lenf nodu varlığı arasında istatistiksel olarak pozitif bir ilişki tespit edilmemiştir ($P=0.344$). *Fascin* ekspresyonu ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($P=0.347$).

Fascin pozitif olguların 7'si (%58.3) modifiye Bloom-Richardson sistemine göre grade III, 4'ü (%33.3) grade II ve 1 olgu da (%8.3) grade I tümör histolojik derecesine sahiptir (**Tablo 4.1**). *Fascin* pozitif tümörlerde daha yüksek histolojik

grade izlenmiş olup, ilişki istatistiksel olarak önemlidir ($P < 0.001$). *Fascin* pozitifliği izlenen 12 olgudaki *fascin* boyanma yoğunluğu **Tablo 4.3**'de gösterildiği gibi: 3 olguda zayıf (+1), 5 olguda orta (+2) ve 4 olguda yoğun (+3) olarak izlenmiştir. *Fascin* boyanma yoğunluğu ile grade arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($P=0.379$). *Fascin* boyanma yoğunluğu ile tümör boyutu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($P=0.175$). Benzer şekilde *fascin* boyanma yoğunluğu ile metastatik aksiller lenf nodu varlığı ve sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (sırasıyla $P=0.477$ ve $P=0.807$). **Şekil 9-13**'de grade I, II ve III invaziv duktal karsinom hücrelerindeki *fascin* ekspresyonu izlenmektedir.

Tablo 4.1 *Fascin* Pozitif Olgulardaki Patolojik Bulgular.

No	Hasta Yaşı	Tanı	Tümör Boyutu (cm)	Grade	Östrojen Reseptör	Progesteron Reseptör	c-erbB-2	Metastatik Aksiller Lenf Nodu Sayısı
1	71	İDK	5.5	III	-	-	-	60
2	74	İDK	5.2	III	-	-	+	17
3	61	İDK	2	III	-	-	-	37
4	48	İDK	6	III	-	-	-	-
5	53	İDK	2	II	-	-	-	1
6	49	İDK	2	II	-	-	-	-
7	51	İDK	1.5	II	-	-	+	-
8	64	İDK	5	III	-	-	-	30
9	35	İDK	11	III	-	-	+	12
10	58	İDK	2	I	+	+	-	3
11	63	İDK	12	III	-	-	+	3<
12	46	İDK	3	II	-	-	+	1

Tablo 4.2 *Fascin* Ekspresyonunun Patolojik Parametrelerle İlişkisi.

Kriterler	<i>Fascin</i> Ekspresyonu		Ki-Kare Test İstatistiği	Serbestlik Derecesi	P
	Negatif (n=88)	Pozitif (n=12)			
Tümör Boyutu 2 cm ≥ 2 cm <	30 (%34.1) 58 (%65.9)	4 (%33.3) 8 (%66.7)	0.472	2	0.913
Östrojen reseptör Negatif Pozitif	35 (%38.6) 53 (%61.4)	11 (%91.7) 1 (%8.3)	11.999	1	0.002*
Progesteron reseptör Negatif Pozitif	40 (%45.5) 48 (%54.5)	11 (%91.7) 1 (%8.3)	9.024	1	0.007*
C-erbB-2 onkoproteini Negatif Pozitif	62 (%70.5) 26 (%29.5)	7 (%58.3) 5 (%41.7)	0.725	1	0.507
Bloom-Richardson grade I II III (6 olguya grade verilmemiştir)	25 (%30.5) 50 (%61.0) 7 (%8.5)	1 (%8.3) 4 (%33.3) 7 (%58.3)	20.679	2	<0.001*
Lenf nodu varlığı A) Metastaz yok B) Metastaz var C) Bilinmeyen	34 (%41.5) 48 (%58.5) 6	2 (%18.2) 9 (%81.8) 1	2.369	2	0.344
Lenf nodu metastazı A) Metastaz yok B) 1-3 metastatik lenf nodu C) 4 veya daha fazla metastatik lenf nodu D) Bilinmeyen	31 (%37.8) 14 (%17.7) 37 (%44.5) 6	2 (%18.2) 2 (%18.2) 7 (%63.6) 1	4.509	4	0.347

*İstatistiksel olarak anlamlı ilişki

Fascin pozitif olguların birisi hariç hepsinde östrojen ve progesteron reseptör ibelirleyicileri negatiftir. **Tablo 4.2**'de izlendiği gibi istatistiksel olarak *fascin*

pozitifliği ile östrojen ve progesteron reseptör negatifliği arasındaki ilişki anlamlıdır (östrojen için $P= 0.002$, progesteron için $P= 0.007$).

Fascin pozitif ve aynı zamanda östrojen ve progesteron reseptör immünreaktivitesine sahip tek olguda modifiye Bloom-Richardson sistemine göre tümör grade I'dir. Bu olguda *fascin* ile yoğun (+3) boyanma izlenmiştir (**Şekil 10-11**).

C-erbB-2 onkoprotein pozitifliği gösteren 31 olgunun 5'inde *fascin* pozitifliği izlenmiştir. C-erbB-2 onkoproteinini negatif olan 69 olgudan 7'si *fascin* için pozitiftir. **Tablo 4.2**'de görüldüğü gibi istatistiksel olarak *fascin* ile c-erbB-2 onkoprotein ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($P=0.507$).

Tablo 4.7'de belirtildiği gibi *fascin* ekspresyonu ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($P=0.211$).

Fascin immünreaktivitesi gösteren ancak tümör hücrelerinin %10'undan daha azında zayıf sitoplazmik ve membranöz boyanma gösterdiği için negatif olarak kabul edilen 4 olgu mevcuttur. Bu olguların 3'ündeki patolojik tanı invaziv duktal karsinom, diğer tek olgudaki patolojik tanı ise tübüler karsinomdur.

Çalışmamızda **Şekil 14**'de gösterildiği gibi yer yer asinüs ve duktus epitel hücrelerinde *fascin* ekspresyonu izlenmiştir.

Tablo 4.3 *Fascin* Pozitif Olgulardaki Boyanma Yoğunluğunun Grade ile İlişkisi.

<i>Fascin</i> Boyanma Yoğunluğu	Olgu Sayısı	Grade			Ki-Kare Test İstatistiği	Serbestlik Derecesi	P
		I	II	III			
Zayıf	3	0	1	2	4.914	4	0.379
Orta	5	0	3	2			
Yoğun	4	1	0	3			

4.3 Östrojen ve Progesteron Reseptör Ekspresyonu ile Diğer Parametreler Arasındaki İlişki

Östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu ile diğer patolojik parametreler arasındaki ilişki **Tablo 4.4 ve 4.5'**de gösterilmektedir.

Östrojen reseptörü 55 olguda (%55) pozitif (**Şekil 4**), 45 olguda (%45) negatiftir. Progesteron reseptörü 49 olguda (%49) pozitif (**Şekil 5**), 51 olguda (%51) negatiftir. Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği gösteren olgulardan yalnızca 1 tanesinde aynı zamanda *fascin* pozitifliği saptanmıştır (**Bkz. Tablo 4.1**).

Östrojen reseptör ekspresyonu ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($P=0.445$).

Progesteron reseptör ekspresyonu ile tümör boyutu arasında da istatistiksel olarak belirgin ilişki saptanmamıştır ($P=0.230$).

Metastatik lenf nodu varlığı ile östrojen reseptör ekspresyonu arasında da anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($P=0.102$). Ancak metastatik lenf nodu varlığı ile progesteron reseptör ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($P=0.002$). Progesteron reseptör negatif grupta, pozitif gruba göre daha yüksek oranda metastatik lenf nodu varlığı görülmüştür.

Östrojen reseptör ekspresyonu ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak belirgin bir ilişki tespit edilmiştir ($P=0.021$). Östrojen reseptör negatif olan grubun, pozitif olan gruba göre daha fazla sayıda aksiller metastatik lenf noduna sahip olduğu görülmüştür. Aynı zamanda progesteron reseptör ekspresyonu ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmiştir ($P<0.001$). Progesteron reseptör negatif olan grubun, pozitif olan gruba göre daha fazla sayıda aksiller metastatik lenf noduna sahip olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda östrojen ve progesteron reseptör varlığı izlenen (tümöral hücrelerin %5'inden fazlasında) tümörlerde **Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'**de gösterildiği gibi daha düşük tümör histolojik derecesi izlenmiştir. Östrojen reseptör ekspresyonu

ile tümör histolojik derecesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (P=0.003). Progesteron reseptör ekspresyonu ile tümör histolojik derecesi arasında benzer olarak istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır (P<0.001).

Tablo 4.4 Östrojen Ekspresyonunun Diğer Parametrelerle İlişkisi.

Kriterler	Östrojen Ekspresyonu		Ki-Kare Test İstatistiği	Serbestlik Derecesi	P
	Negatif (n=45)	Pozitif (n=55)			
Tümör Boyutu 2 cm ≥ 2 cm <	13 (%28.9) 32 (%71.1)	21 (%38.2) 34 (%61.8)	0.583	1	0.445
Bloom-Richardson grade I II III (6 olguya grade verilmemiştir)	5 (%11.3) 30 (%68.2) 9 (%20.5)	21 (%42.0) 24 (%48.0) 5 (%10.0)	11.319	2	0.003*
Lenf nodu varlığı A) Metastaz yok B) Metastaz var C) Bilinmeyen	11 (%25.6) 32 (%74.4) 2	22 (%44.0) 28 (%56.0) 5	2.669	1	0.102
Lenf nodu metastazı A) Metastaz yok B) 1-3 metastatik lenf nodu C) 4 veya daha fazla metastatik lenf nodu D) Bilinmeyen	11 (%25.6) 5 (%11.6) 27 (%62.8) 2	22 (%44.0) 11 (%22.0) 17 (%34.0) 5	7.706	2	0.021*

*İstatistiksel olarak anlamlı ilişki

Tablo 4.5 Progesteron Ekspresyonunun Diğer Parametrelerle İlişkisi.

Kriterler	Progesteron Ekspresyonu		Ki-Kare Test İstatistiği	Serbestlik Derecesi	P
	Negatif (n=51)	Pozitif (n=49)			
Tümör Boyutu 2 cm ≥ 2 cm <	14 (%27.5) 37 (%72.5)	20 (%40.8) 29 (%59.2)	1.438	1	0.230
Bloom-Richardson grade I II III (6 olguya grade verilmemiştir)	4 (%8.2) 33 (%67.3) 12 (%24.5)	22 (%48.9) 21 (%46.7) 2 (%4.4)	22.141	2	<0.001*
Lenf nodu varlığı A) Metastaz yok B) Metastaz var C) Bilinmeyen	9 (%19.1) 38 (%80.9) 4	24 (%52.2) 22 (%47.8) 3	9.680	1	0.002*
Lenf nodu metastazı A) Metastaz yok B) 1-3 metastatik lenf nodu C) 4 veya daha fazla metastatik lenf nodu D) Bilinmeyen	9 (%19.1) 6 (%12.8) 32 (%68.1) 4	24 (%52.2) 10 (%21.7) 12 (%26.1) 3	16.900	2	<0.001*

*İstatistiksel olarak anlamlı ilişki

Önceden bahsedildiği gibi *fascin* pozitif 12 olgunun 11'inde östrojen ve progesteron reseptör immünohistokimyasal belirleyicileri negatiftir ve istatistiksel olarak östrojen ve progesteron reseptör negatifliği ile *fascin* pozitifliği arasındaki ilişki anlamlıdır (östrojen için P= 0.002, progesteron için P= 0.007).

Östrojen reseptör negatifliği ile c-erbB-2 onkoprotein pozitifliği arasındaki ilişki, **Tablo 4.6**'da izlendiği gibi istatistiksel olarak anlamlıdır (P=0.048). C-erbB-2

onkoprotein pozitifliğinin izlendiği olgularda, diğer olgulara göre daha fazla östrojen reseptör negatifliği izlenmiştir.

Bizim çalışmamızda östrojen reseptör ekspresyonu ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($P=0.040$). Bu ilişki hasta yaşı yüksek olan grupta daha yüksek oranda östrojen reseptör ekspresyonu izlenmesi şeklindedir.

4.4 C-erbB-2 onkoproteini ile Diğer Bulgular Arasındaki İlişki

C-erbB-2 ekspresyonunun patolojik parametrelerle ilişkisi **Tablo 4.6**'da gösterilmektedir.

C-erbB-2 onkoprotein ekspresyonunun değerlendirilmesinde **Tablo 3**'de gösterilen, boyanma şiddeti için tam ve tam olmayan membranöz boyanma ve boyanan tümör hücre yüzdesine göre hazırlanmış Dako sistem skalası kullanılmıştır (51). Bu skalaya göre 0 ve +1 olgular negatif, +2 ve +3 olgular pozitif olarak kabul edilmiştir (**Şekil 6, 7 ve 8**).

C-erbB-2 onkoproteini 31 olguda (16'sında boyanma skoru +3, 15'inde boyanma skoru +2) pozitif, 69 olguda negatif olarak izlenmiştir. C-erbB-2 onkoproteini boyanma skoru 16 olguda +3, 15 olguda +2, 19 olguda +1 ve 50 olguda 0 olarak izlenmiş olup, c-erbB-2 onkoproteini boyanma yoğunluğu (skoru) ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak pozitif bir ilişki tespit edilmemiştir ($P=0.992$). Benzer şekilde c-erbB-2 onkoproteini boyanma yoğunluğu (skoru) ile metastatik lenf nodu varlığı ve sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $P=0.483$ ve $P=0.106$).

C-erbB-2 onkoproteini ekspresyonu ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($P=0.985$).

C-erbB-2 onkoproteini ekspresyonu ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($P=0.049$). C-erbB-2 onkoproteini pozitif olan grupta daha fazla sayıda aksiller metastatik lenf nodu

izlenmiştir. Ancak c-erbB-2 onkoproteini ile metastatik lenf nodu varlığı arasında istatistiksel olarak pozitif bir ilişki tespit edilmemiştir (P=0.692).

C-erbB-2 onkoproteini ekspresyonu ile histolojik tümör grade derecesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (P=0.198).

Daha önceden belirtildiği gibi istatistiksel olarak c-erbB-2 onkoprotein ile *fascin* ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (P=0.507).

C-erbB-2 onkoprotein negatifliği gösteren grupla karşılaştırıldığında, pozitif olan grupta östrojen ve progesteron reseptör negatifliğinin belirgin olduğu izlenmiştir. C-erbB-2 onkoproteini ile östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla P=0.048 ve P= 0.043).

Tablo 4.7'de gösterildiği gibi hasta yaşı ile c-erbB-2 onkoproteini arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (P=0.676).

4.5 Diğer Bulgular

Bu çalışmada tümör boyutu ile tümörün histolojik derecesi arasında anlamlı bir ilişki istatistiksel olarak tespit edilmemiştir (P=0.072). **Tablo 4.8'**de grade ile diğer parametreler arasındaki ilişki izlenmektedir.

Hasta yaşı ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (P=0.615).

Tablo 4.9'da tümör boyutu ile metastatik lenf nodu varlığı ve sayısı arasındaki ilişki izlenmektedir. Metastatik lenf nodu varlığı ile tümör boyutu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (P<0.001). Tümör boyutu yüksek olan grupta diğer gruba göre daha yüksek oranda metastatik lenf nodu varlığı izlenmiştir. Ayrıca metastatik lenf nodu sayısı ile tümör boyutu arasında da önemli ilişki saptanmıştır (P<0.001). Tümör boyutu yüksek olan grupta diğer gruba göre daha fazla sayıda metastatik lenf nodu izlenmiştir.

Tablo 4.6 C-erbB-2 Ekspresyonunun Patolojik Parametrelerle İlişkisi.

Kriterler	C-erbB-2 (-) (n=69)	C-erbB-2 (+) (n=31)	Ki-Kare Test İstatistiği	Serbestlik Derecesi	p
Tümör Boyutu 2 cm ≥ 2 cm <	24 (%34.8) 45 (%65.2)	10 (%32.3) 21 (%67.7)	0.000	1	0.985
Östrojen negatif pozitif	26 (%37.7) 43 (%62.3)	19 (%61.3) 12 (%38.7)	3.911	1	0.048*
Progesteron negatif pozitif	30 (%43.5) 39 (%56.5)	21 (%67.7) 10 (%32.3)	4.115	1	0.043*
Grade I II III (6 olguya grade verilmemiştir)	21 (%33.3) 34 (%54.0) 8 (%12.7)	5 (%16.1) 20 (%64.5) 6 (%19.4)	3.244	2	0.198
Lenf nodu varlığı A) Metastaz yok B) Metastaz var C) Bilinmeyen	21 (%33.3) 42 (%66.7) 6	12 (%40.0) 18 (%60.0) 1	0.157	1	0.692
Lenf nodu metastazı A) Metastaz yok B) 1-3 metastatik lenf nodu C) 4 veya daha fazla metastatik lenf nodu D) Bilinmeyen	21 (%33.3) 15 (%23.8) 27 (%42.9) 6	12 (%40.0) 1 (%3.3) 17 (%56.7) 1	6.026	2	0.049*

* İstatistiksel olarak anlamlı ilişki

Tablo 4.7 Yaş ile Diğer Parametreler Arasındaki İlişki.

Kriterler	N	Yaş Ortalaması	t	Serbestlik Derecesi	p
<i>Fascin</i> Negatif Pozitif	88 12	(52 ± 11) (56 ± 11)	-1.258	98	0.211
C-erbB-2 Negatif Pozitif	69 31	(52 ± 11) (53 ± 12)	-0.420	98	0.676
Östrojen Negatif Pozitif	45 55	(50 ± 10) (54 ± 11)	-2.083	98	0.040*
Progesteron Negatif Pozitif	51 49	(51 ± 11) (54 ± 11)	-1.212	98	0.228
Lenf nodu varlığı A) Metastaz yok B) Metastaz var C) Bilinmeyen	33 60 7	(54 ± 11) (52 ± 11)	0.777	91	0.439
Lenf nodu metastazı A) Metastaz yok B) 1-3 metastatik lenf nodu C) 4 veya daha fazla metastatik lenf nodu D) Bilinmeyen	33 16 44 7	(54± 11) (54 ± 8) (52 ± 12)	F 0.489	2	0.615

(İlk 5 parametrede Bağımsız Gruplarda t testi, son parametrede Tek Yönlü Varyans Analizi sonuçları izlenmektedir)

Metastatik lenf nodu varlığı ile *fascin*, c-erbB-2 onkoprotein ve hasta yaşı arasında da istatistiksel olarak pozitif bir ilişki tespit edilememiştir (sırasıyla P=0.344, P=0.692 ve P=0.439).

Metastatik lenf nodu varlığı ile grade arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmiştir (P=0.005). Yüksek gradeli tümörlerde düşük gradeli gruplara göre daha yüksek oranda metastatik lenf nodu varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca grade ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

izlenmiştir ($P<0.001$). Bu ilişki daha yüksek gradeli tümörlerde daha fazla sayıda metastatik aksiller lenf nodu gözlenmesi şeklindedir.

Tablo 4.8 Grade ile Diğer Parametreler Arasındaki İlişki.

Kriterler	Grade			Ki-Kare Test İstatistiği	Serbestlik Derecesi	P
	I (n=26)	II (n=54)	III (n=14)			
Tümör Boyutu						
2 cm \geq	13 (%50.0)	18 (%33.3)	2 (%14.3)	5.270	2	0.072
2 cm <	13 (%50.0)	36 (%66.7)	12 (%85.7)			
Lenf nodu varlığı				10.659	2	0.005*
A) Metastaz yok	15 (%60.0)	16 (%31.4)	1 (%8.3)			
B) Metastaz var	10 (%40.0)	35 (%68.6)	11 (%91.7)			
C) Bilinmeyen	1	3	2			
Lenf nodu metastazı				20.140	4	<0.001*
A) Metastaz yok	15 (%60.0)	16 (%31.4)	1 (%8.3)			
B) 1-3 metastatik lenf nodu	6 (%24.0)	8 (%15.7)	0 (%0.0)			
C) 4 veya daha fazla metastatik lenf nodu	4 (%16.0)	27 (%52.9)	11 (%91.7)			
D) Bilinmeyen	1	3	2			

*İstatistiksel olarak anlamlı ilişki

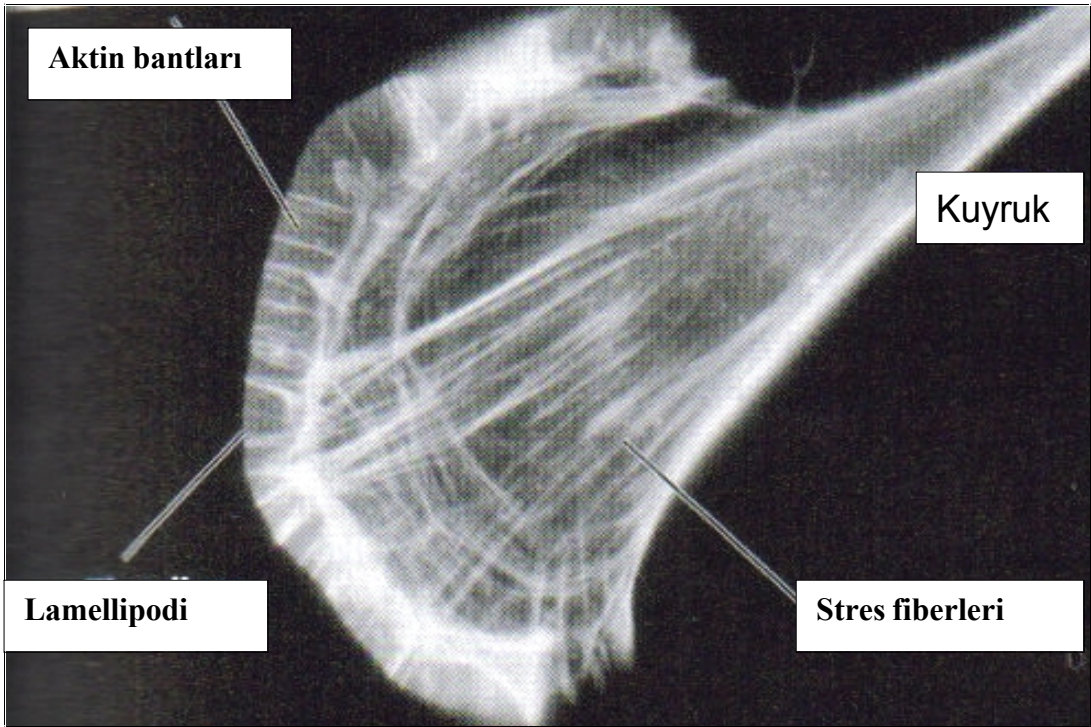
Hasta yaşı ile tümör histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmiştir ($P=0.035$). Bu ilişki grade I ve grade II grupları arasında ortaya çıkmış olup grade I olgularda hasta yaşının grade II olgulardan daha yüksek olduğu şeklindedir. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Hasta yaşı ile *fascin*, progesteron reseptör, c-erbB-2 onkoproteini, metastatik lenf nodu varlığı ve sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla P=0.211, P=0.228, P=0.676, P=0.439 ve P=0.615).

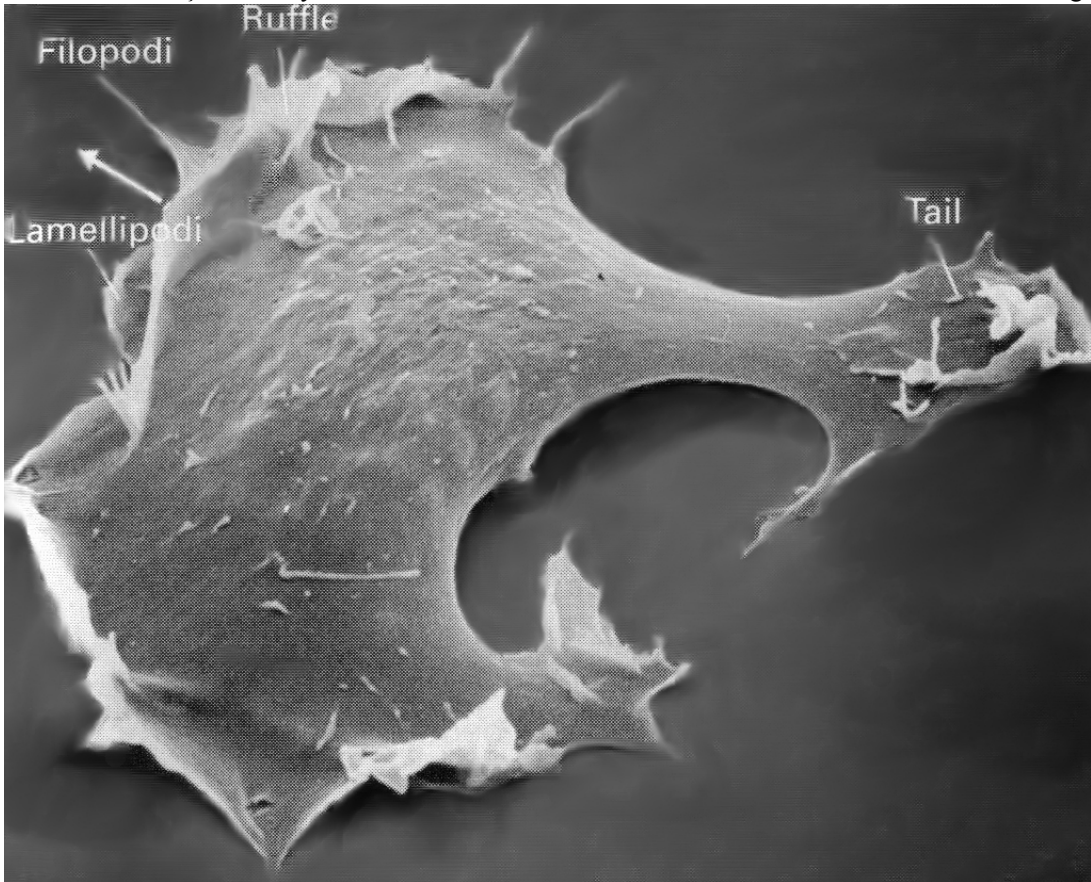
Tablo 4.9 Tümör Boyutu ile Metastatik Lenf Nodu Varlığı ve Sayısı Arasındaki İlişki.

Kriterler	Tümör Boyutu		Ki-Kare Test İstatistiği	Serbestlik Derecesi	P
	2 cm ≥ (n=34)	2 cm < (n=66)			
Lenf nodu varlığı					
A) Metastaz yok	21 (%61.8)	12 (%20.3)	14.410	1	<0.001*
B) Metastaz var	13 (%38.2)	47 (%79.7)			
C) Bilinmeyen	-	7			
Lenf nodu metastazı					
A) Metastaz yok	21 (%61.8)	12 (%20.3)	18.528	2	<0.001*
B) 1-3 metastatik lenf nodu	6 (%17.6)	10 (%16.9)			
C) 4 veya daha fazla metastatik lenf nodu	7 (%20.6)	37 (%62.7)			
D) Bilinmeyen	-	7			

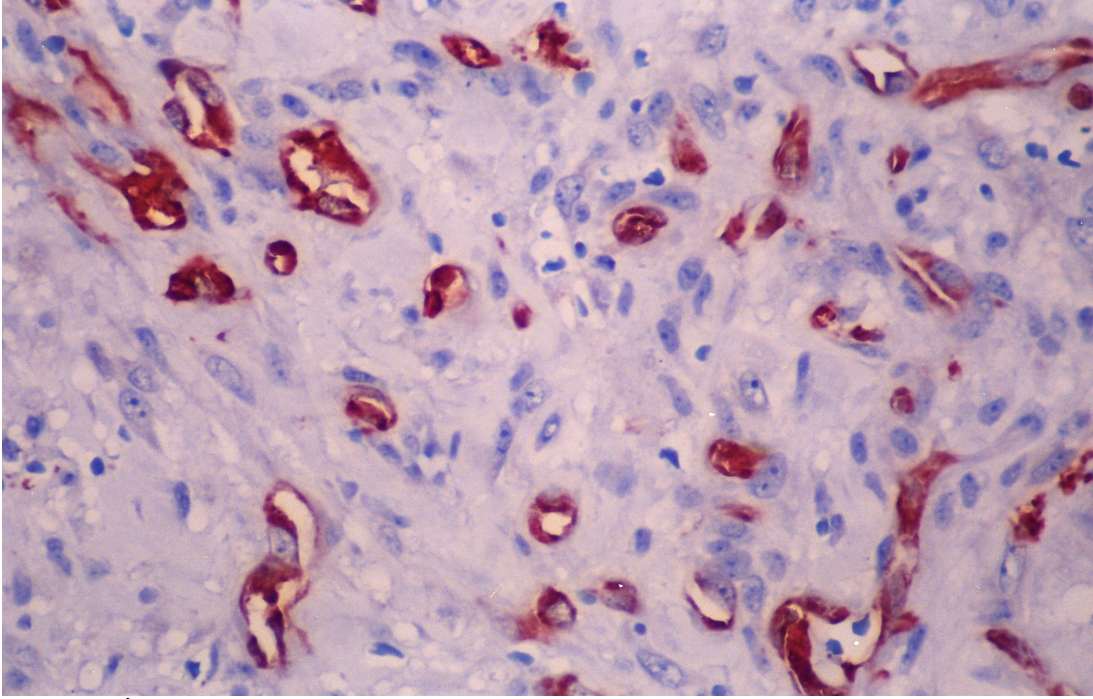
*İstatistiksel olarak anlamlı ilişki



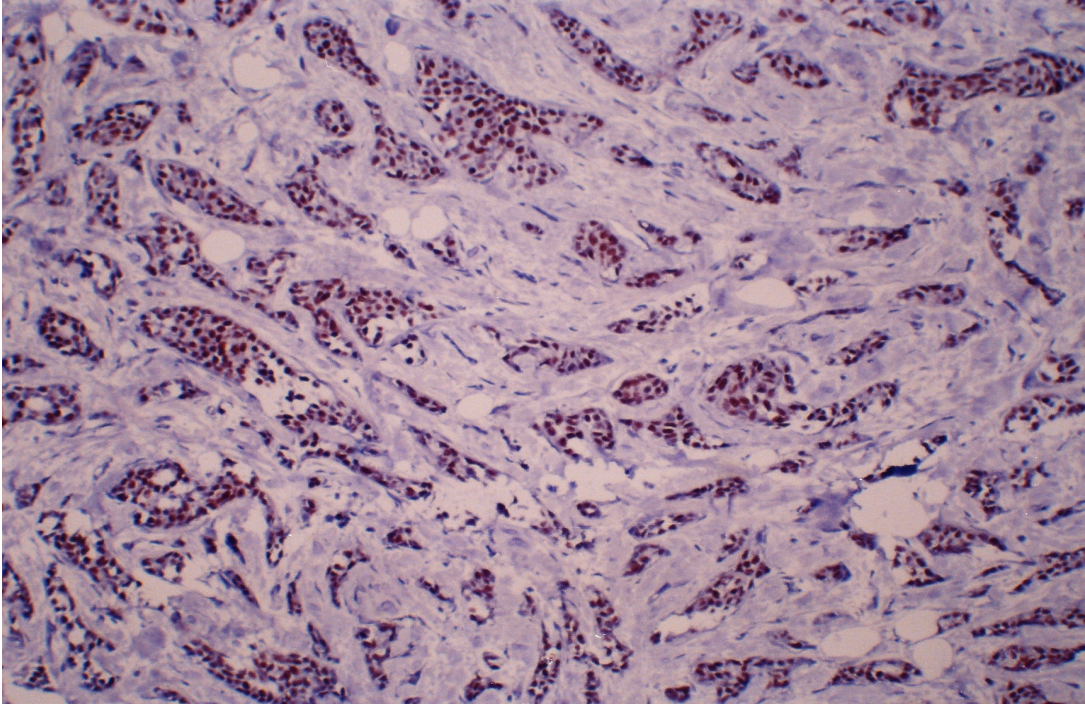
Şekil 1: Fibroblast sitoplazmasındaki aktin yapıları. Hücre gövdesindeki lamellipodilerde ve stres fiberlerinde çok sayıda aktin bantları izlenmektedir. Floresan mikrograf.



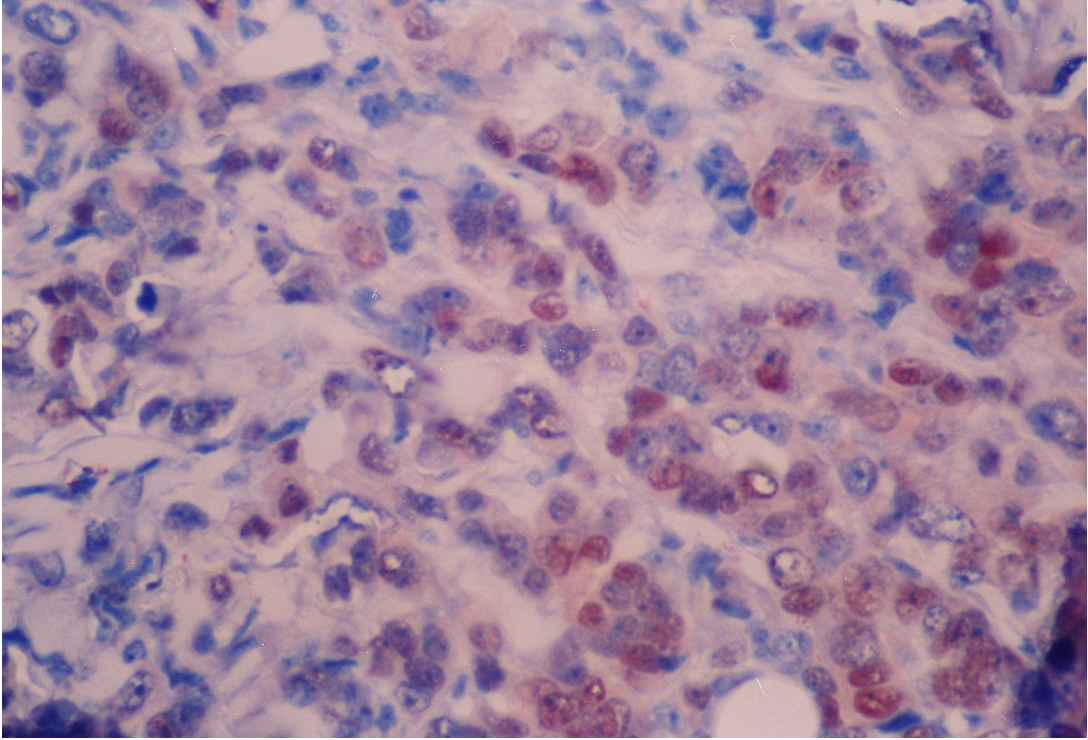
Şekil 2: Fibroblast üzerindeki aktin yapıları. Hücre membranından dışa doğru uzanan filopodi, lamellipodi ve ruffle yapıları. Elektron mikrograf.



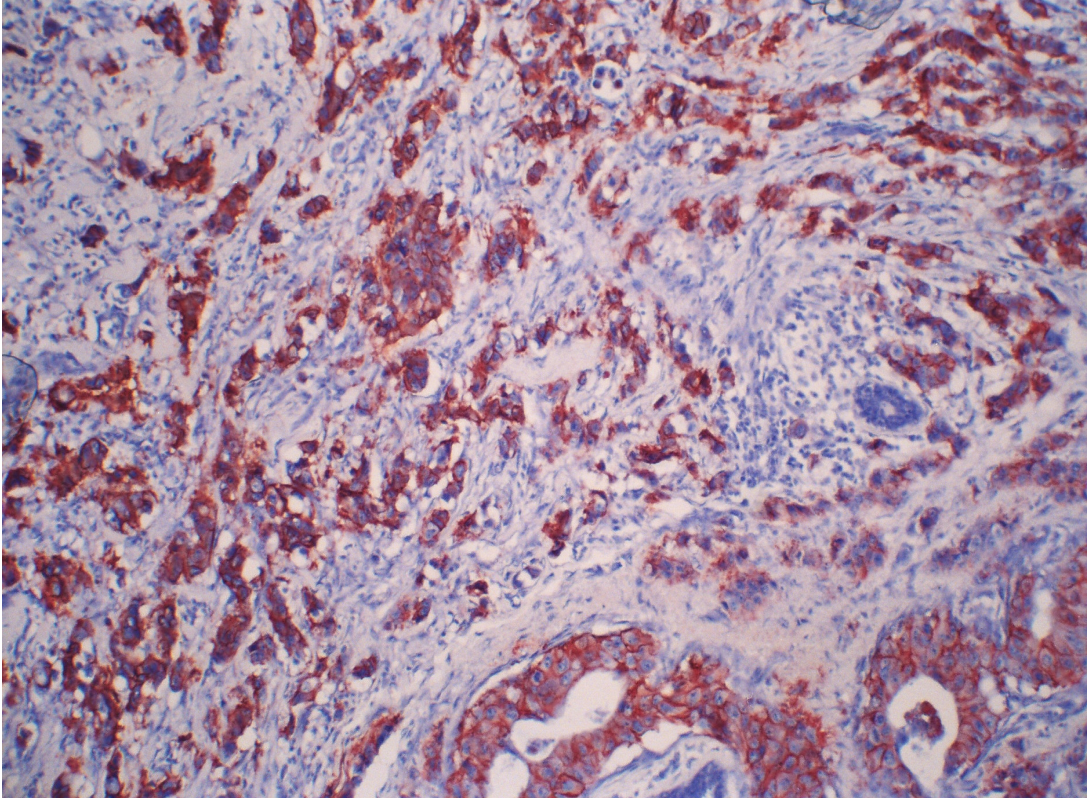
Şekil 3: İnvaziv duktal karsinomda kapiller damarlarda *fascin* pozitifliği. Kapiller endotel hücrelerinde *fascin* ile pozitif boyanma görülmektedir. Antihuman *fascin* antikorunun immünohistokimyasal boyası x 400 (Biyopsi no: 165/00)



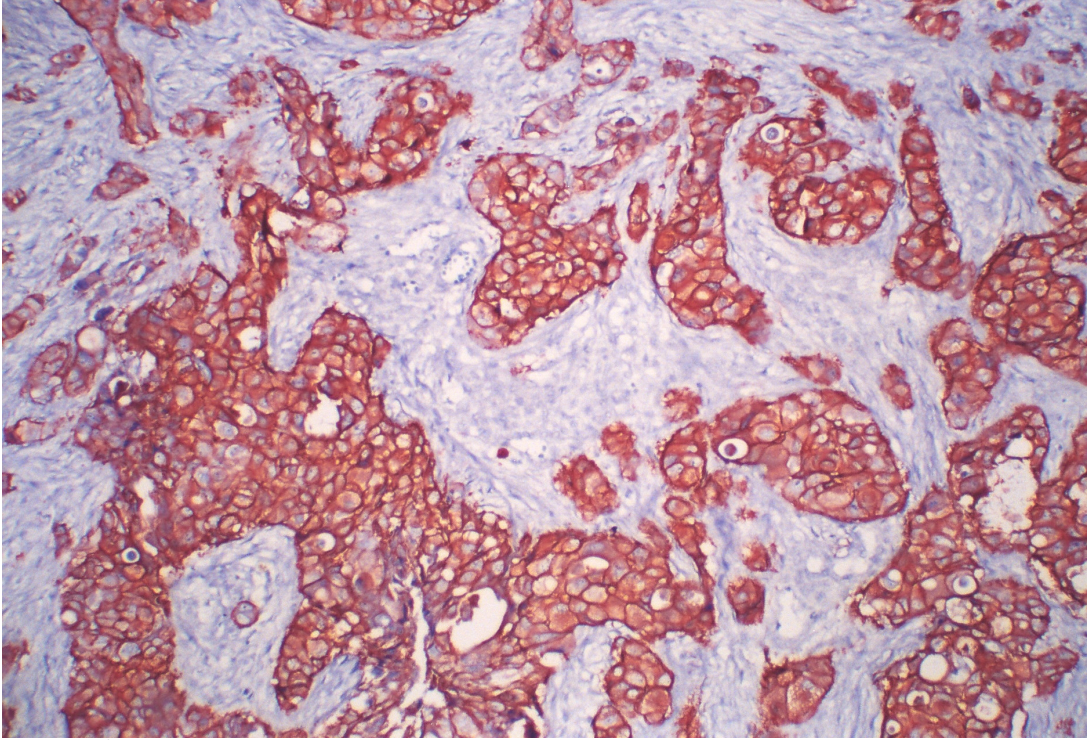
Şekil 4: İnvaziv duktal karsinomda (grade I) östrojen reseptör pozitifliği. Tümöral hücrelerde nükleer boyanma izlenmektedir. Anti-estrogen reseptör klon 1D5 immünohistokimyasal boyası x 100



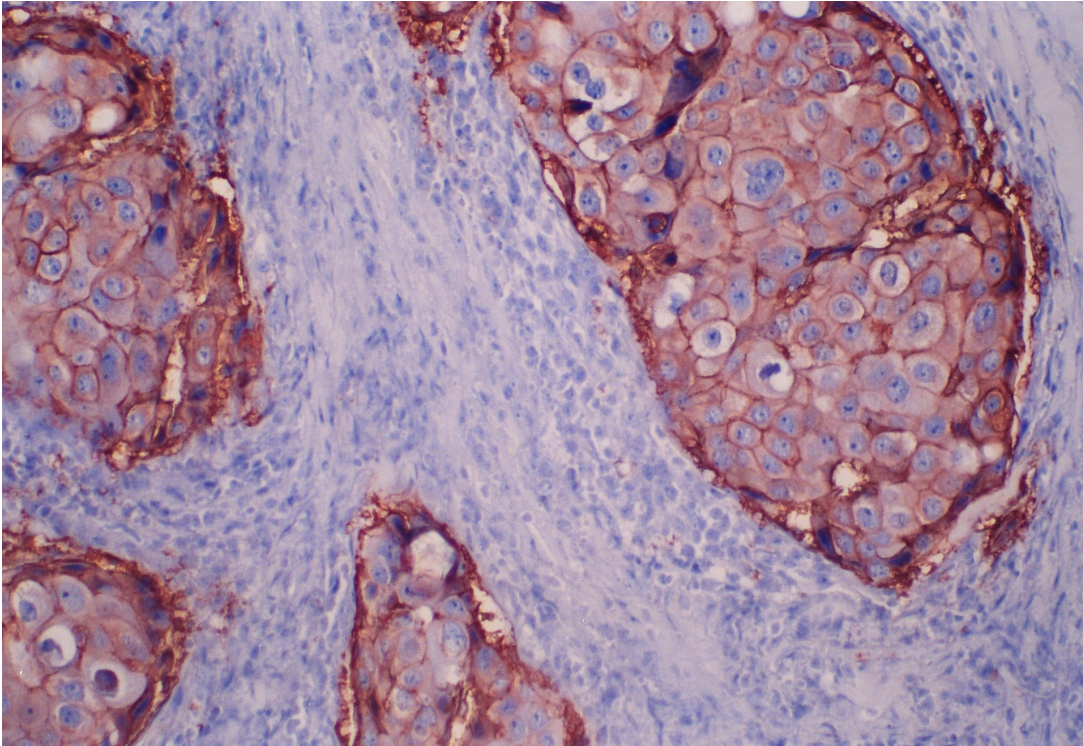
Şekil 5: İnvaziv duktal karsinomda (grade II) progesteron reseptör pozitifliği. Tümöral hücre nüvelerinde pozitif boyanma görülmektedir. Anti-progesterone reseptör klon PR-1 immünohistokimyasal boyası x 400 (Biyopsi no: 6718/99)



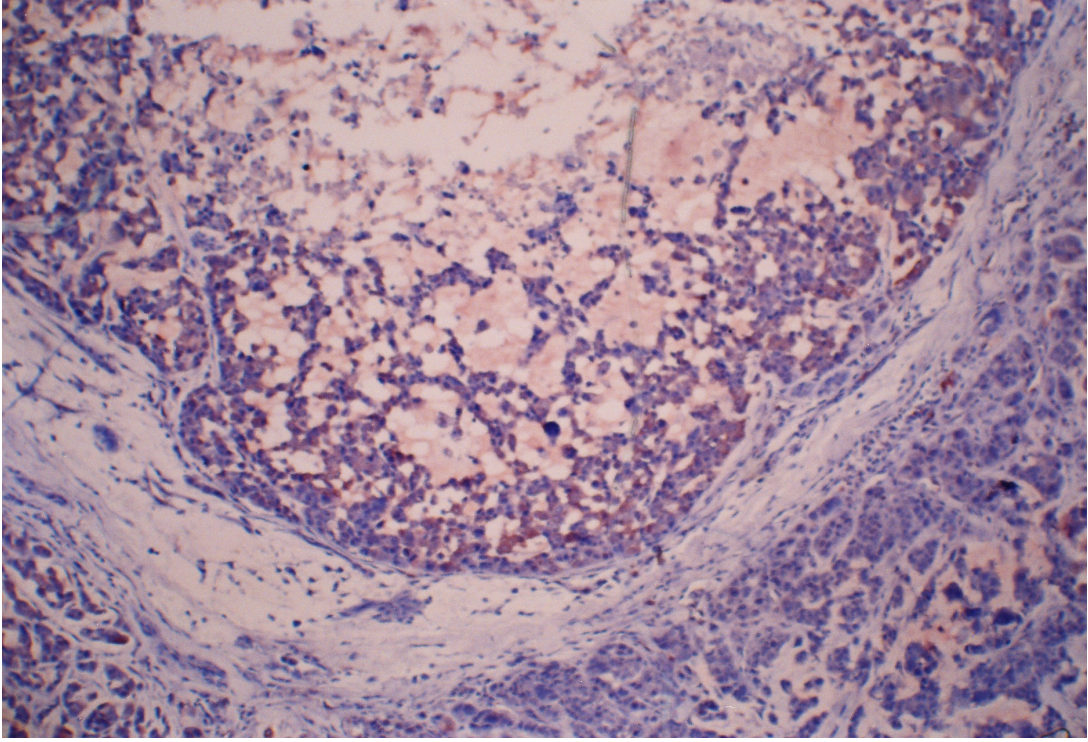
Şekil 6: İnvaziv duktal karsinomda (grade I) c-erbB-2 pozitifliği. Tümöral hücrelerde geniş alanlarda boyanma skoru +3 olarak değerlendirilen c-erbB-2 ile boyanma izlenmektedir. Anti-c-erbB-2 (HER-2/neu) klon Ex-4 immünohistokimyasal boyası x 100 (Biyopsi no: 1428/00)



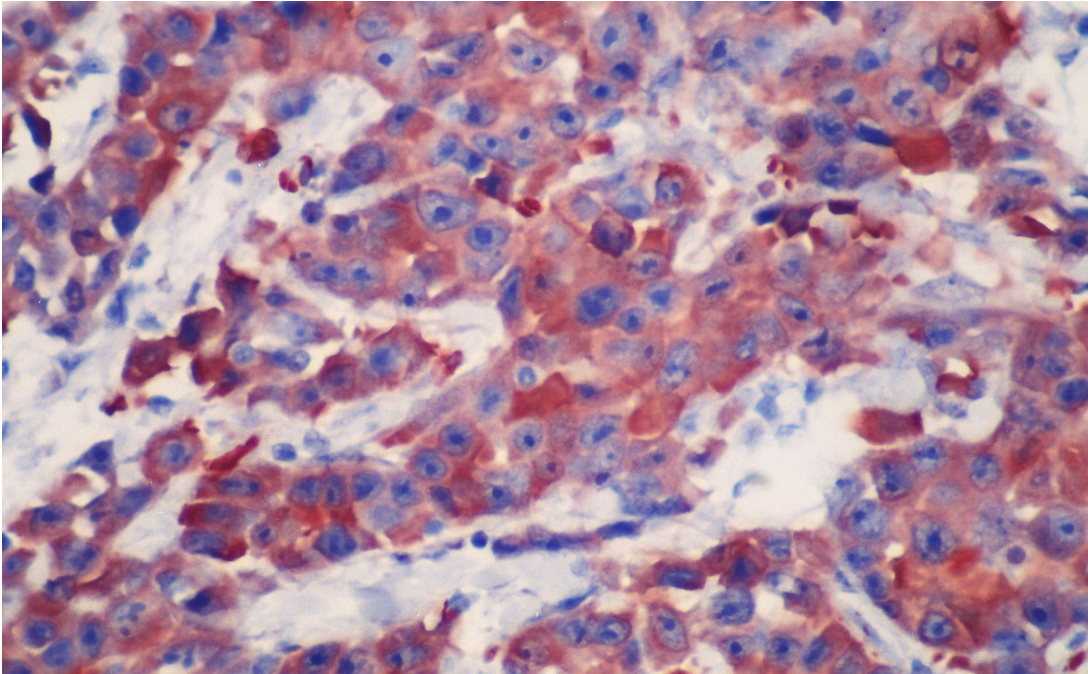
Şekil 7: İnvaziv duktal karsinomda (grade II) c-erbB-2 pozitifliği. Tümöral hücrelerde c-erbB-2 boyanma skoru +3 olarak değerlendirilen boyanma görülmektedir. Anti-c-erbB-2 (HER-2/neu) klon Ex-4 immünohistokimyasal boyası x 100 (Biyopsi no: 2999/98)



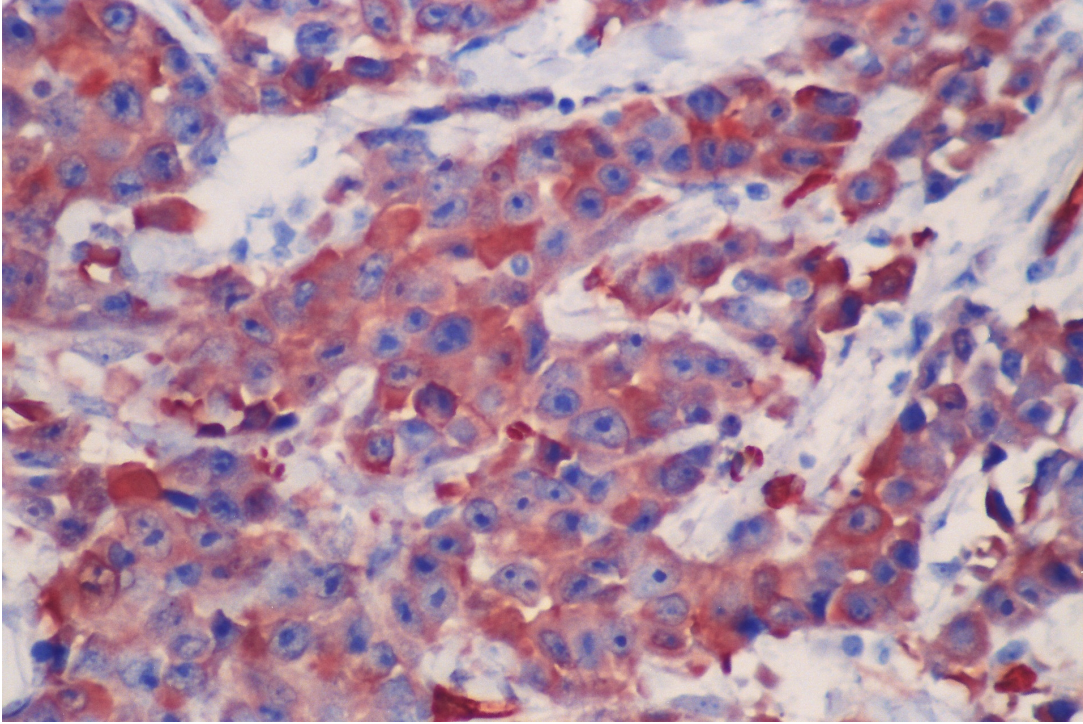
Şekil 8: İnvaziv duktal karsinomda (grade II) c-erbB-2 pozitifliği. Tümöral hücrelerde c-erbB-2 ile tam olan kuvvetli membranöz boyanma izlenmektedir. Anti-c-erbB-2 (HER-2/neu) klon Ex-4 immünohistokimyasal boyası x 200 (Biyopsi no: 2866/00)



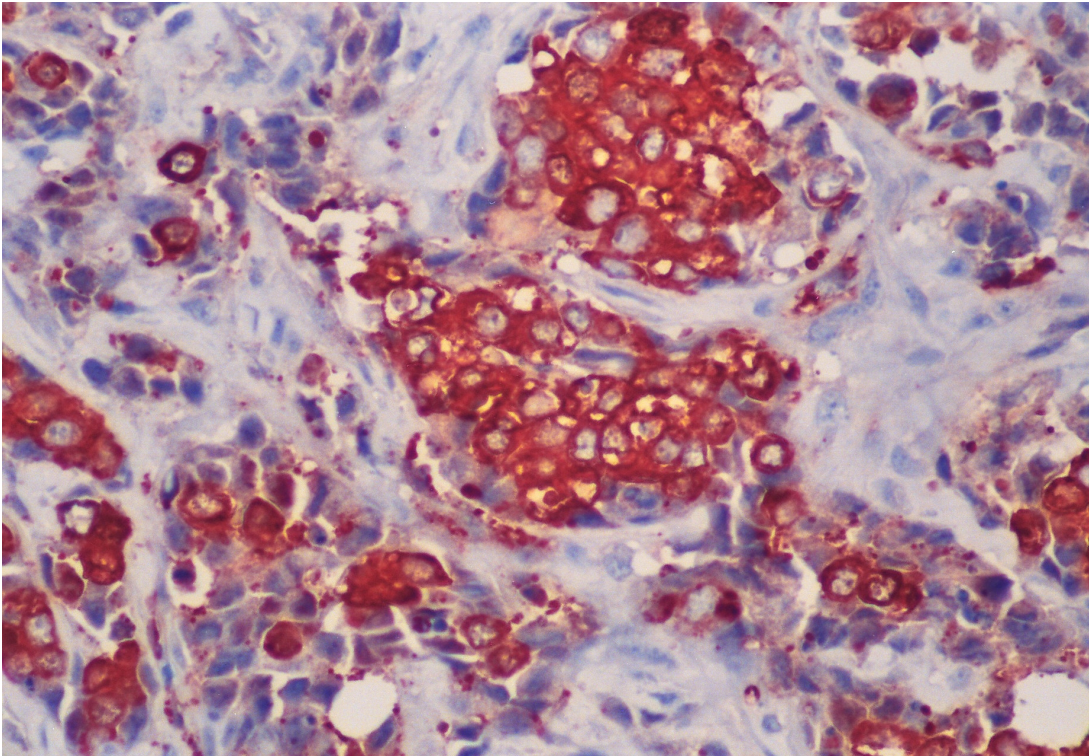
Şekil 9: Müsinöz komponentli invaziv duktal karsinomda (grade II) *fascin* pozitifliği. Tümöral hücrelerde *fascin* ile kuvvetli-orta şiddette boyanma görülmektedir. Antihuman *fascin* antikoruna immünohistokimyasal boyası x 100 (Biyopsi no: 757/99)



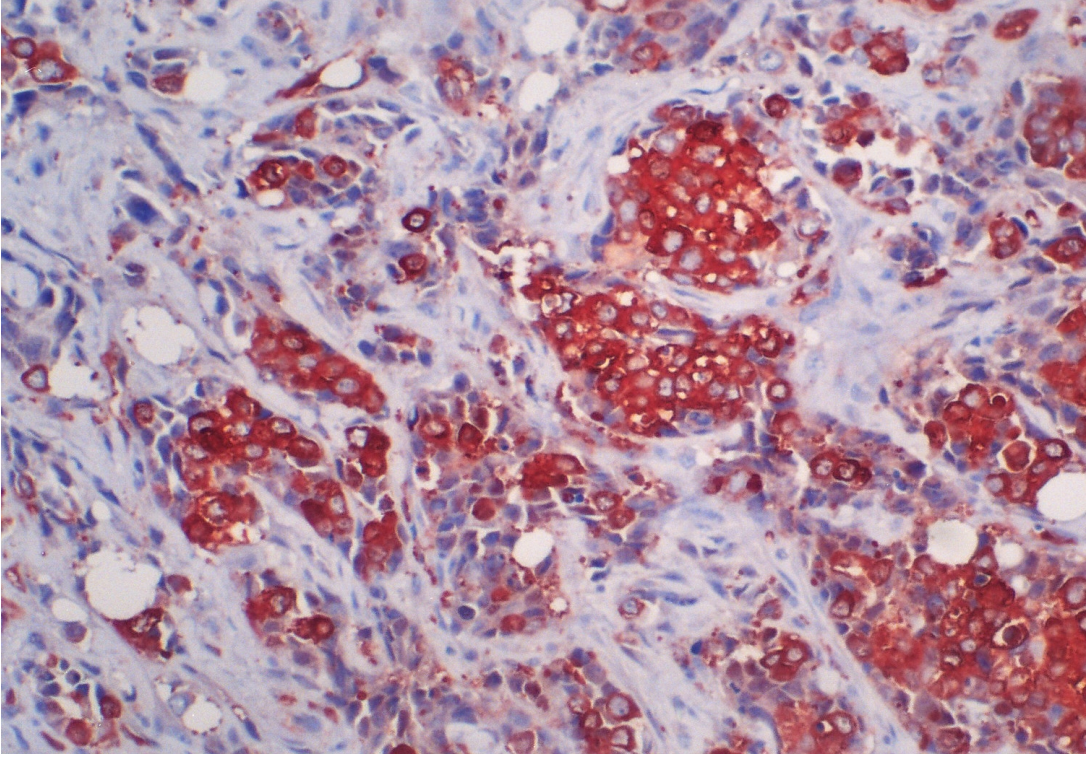
Şekil 10: İnvaziv duktal karsinomda (grade I) *fascin* pozitifliği. Tümöral hücrelerde kuvvetli (+3) olmak üzere *fascin* ile boyanma görülmektedir. Antihuman *fascin* antikoruna immünohistokimyasal boyası x 400 (Biyopsi no: 6233/99)



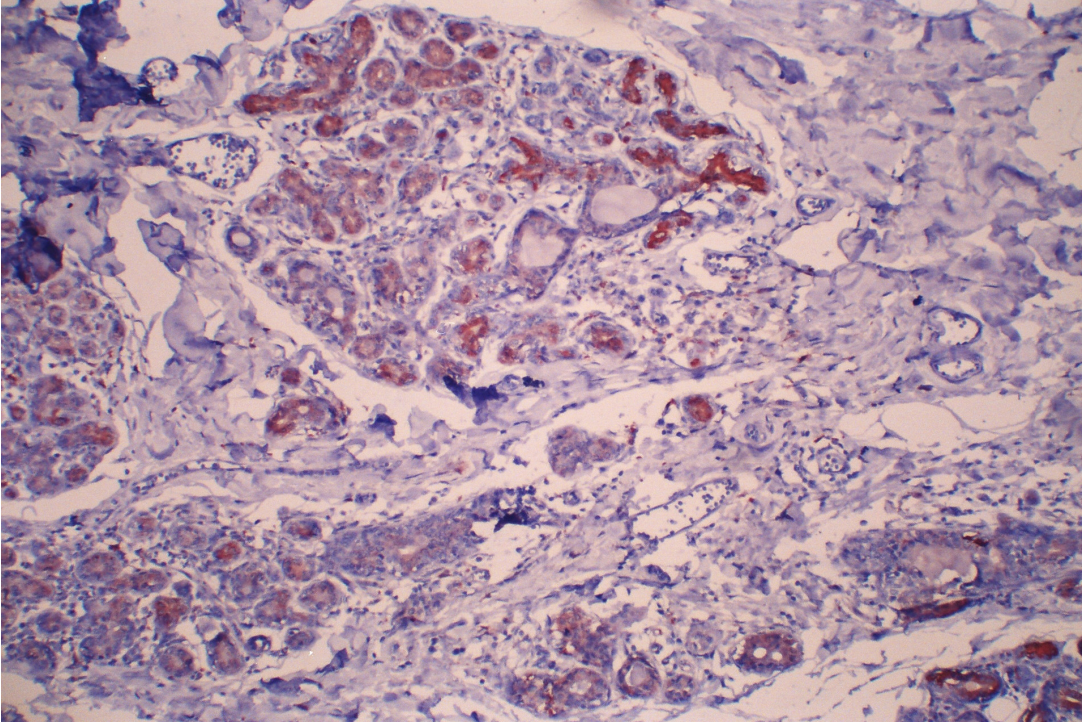
Şekil 11: İnvaziv duktal karsinomda (grade I) *fascin* pozitifliği. Tümöral hücrelerde kuvvetli (+3) olmak üzere *fascin* ile boyanma görülmektedir. Antihuman *fascin* antikoruna immünohistokimyasal boyası x 400 (Biyopsi no: 6233/99)



Şekil 12: İnvaziv duktal karsinomda (grade III) *fascin* pozitifliği. Tümöral hücrelerde *fascin* ile pozitif boyanma izlenmektedir. Antihuman *fascin* antikoruna immünohistokimyasal boyası x 400 (Biyopsi no: 165/00)



Şekil 13: İnvaziv duktal karsinomda (grade III) *fascin* pozitifliği. Tümöral hücrelerde *fascin* ile pozitif boyanma izlenmektedir. Antihuman *fascin* antikoru immünohistokimyasal boyası x 200 (Biyopsi no: 165/00)



Şekil 14: İnvaziv duktal karsinomda (grade I) normal asinüs epitel hücrelerinde *fascin* pozitifliği. Antihuman *fascin* antikoru immünohistokimyasal boyası x 100 (Biyopsi no: 6233/99)

TARTIŞMA

Meme kanseri, kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır ve kansere bağlı ölümlerin %17'sinden sorumludur (90). Bu sebepten dolayı meme kanserleri ile ilgili etyolojik ve prognostik çalışmalar önem taşımaktadır.

İnvaziv duktal karsinom, meme karsinomlarının %65-80'ini oluşturan en yaygın meme tümörü grubudur (115, 141). Bu nedenden çalışmamıza alınan 100 olgudan 91'inin tanısı invaziv duktal karsinomdur.

Meme kanserinde klinik, patolojik özellikleri temel alan, hastalığın tedavisi ve biyolojik davranışını etkileyen çok sayıda prognostik faktör vardır. Bunlardan en önemlileri; tümör çapı, aksiller lenf nodu metastazı ve metastatik lenf nodu sayısı, tümörün tipi ve histolojik derecesi, östrojen ve progesteron reseptör varlığı ve c-erbB-2 onkoproteininin ekspresyonudur (130).

Tawfik ve ark.¹³³ nın çalışmalarındaki bulgudan farklı olarak, çalışmamızda tümör boyutu ile tümörün histolojik derecesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu istatistiksel olarak tespit edilememiştir (P=0.072).

Gill ve ark.⁴¹ meme kanserlerinde yaptıkları çalışmalarında, daha büyük tümörlerde metastatik lenf nodu varlığının daha yaygın olduğunu öne sürmüşlerdir. Benzer olarak çalışmamızda tümör boyutu ile metastatik lenf nodu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (P<0.001). Benzer bir şekilde tümör boyutu ile metastatik lenf nodu sayısı arasında da istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmıştır (P<0.001).

Aksiller lenf nodlarında metastaz ve metastatik lenf nodu sayısı, hastalıksız sağ kalım ve total sağ kalımı gösteren en önemli prognostik faktördür. Dört ve 4'ün üzerinde lenf nodu tutulumunda prognoz kötüdür (90). Gill ve ark.⁴¹ 2006 yılında, meme karsinomları ile ilgili çalışmalarında grade ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda da metastatik lenf nodu varlığı ile grade arasında istatistiksel olarak pozitif ilişki tespit edilmiştir (P=0.005). Ek

olarak grade ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($P<0.001$).

Tümör invazyonundaki mekanizmalardan birisi hücre motilitesinin güçlenmesidir (94). Hücre motilitesinde önemli bir faktör olan ve hücre periferik mikrofilament iskeletindeki değişikliklerde önemli bir rol alan *fascin*, malign fenotipin temel taşlarından birisidir (151). Aktin bağlayıcı proteinler grubundan olan *fascin*, 55 kDa ağırlığında globüler bir proteindir ve F-aktin'in iyi sıralanmış paralel bantlara agregasyonunu sağlar (2, 3, 70). *Fascin* ile reaksiyona giren antikolar, *fascin*'in aktin ile bağlanmasını önleyerek hücre yayılımı ve migrasyonunu inhibe ederler (2, 3, 70).

Fascin esas olarak normal mezenkimal, endotelyal, dendritik ve nöronal hücrelerde bulunur (4, 17, 24, 56, 70) Çok düşük düzeylerde normal epitelde eksprese olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (42, 45, 54, 58, 96, 97).

Yoder ve ark.¹⁵² normal meme duktus epitelinin *fascin* ile ekspresyon göstermediğini ancak myoepitel hücrelerin sıklıkla zayıf-orta yoğunlukta *fascin* ekspresyonu gösterdiğini tespit etmişlerdir. Son çalışmalardan birisinde de, *fascin* ekspresyonu bazı duktus ve asinüslerdeki myoepitel hücrelerinde sıklıkla zayıf-orta derecede pozitif olarak rapor edilmiştir (111). Aynı çalışmada birkaç asinüs lüminal hücrelerinde *fascin* ekspresyonu izlenmiştir. Çalışmamızda da yer yer asinüs ve duktus epitel hücrelerinde *fascin* ekspresyonu görülmüştür.

Günümüze kadar olan raporlarda yüksek derecede *fascin* ekspresyonu meme, over, kolon, cilt, akciğer, pankreas, bilier duktus, mesane, endometriyum, serviks, özefagus, mide karsinomları ile astrositom, lenfoma ve sarkomlarda bildirilmiştir (32, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 54, 58, 61, 62, 74, 75, 96, 97, 98, 112, 129).

Karsinom hücrelerinde *fascin* ekspresyonunun, in vitro gözlemlerle desteklenmiş güçlü hücre motilitesi ve artmış metastatik potansiyel nedeniyle daha agresif bir klinik gidişe önderlik edebildiği öne sürülmüştür (12, 58). Ek olarak bazı çalışmalarda sellüler protrüzyonlar ve artmış hücre motilitesi gösteren tümör

hücrelerinin yüksek derecelerde *fascin* ekspresyonu gösterdiği tespit edilmiştir (40, 44, 45, 54, 83, 100, 142).

Literatürde meme kanserlerindeki *fascin* ekspresyonunu araştıran yalnız dört çalışma vardır (44, 45, 111, 152). Meme karsinomlarında *fascin* ekspresyonunu araştıran bu çalışmalardan 3'ünde, *fascin* ekspresyonu ile östrojen ve progesteron reseptör varlığı arasında ters bir ilişki olduğu izlenmiştir (45, 111, 152). Çalışmamızda da aynı ilişki istatistiksel olarak saptanmıştır (östrojen için $P=0.002$ ve progesteron için $P=0.007$). Meme kanserlerinde *fascin* ekspresyonunu araştıran 4. çalışmada ise östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu incelenmemiştir (44). Hormon reseptör negatif meme karsinomlarında artmış *fascin* ekspresyonuna önderlik eden moleküler mekanizmalar bilinmemektedir (45).

Yoder ve ark.¹⁵² *fascin* ile tümör boyutu arasında herhangi bir ilişki tespit edememişlerdir. Çalışmamızda da *fascin* ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($P=0.913$).

Meme karsinomlarında yapılan 2 çalışmada *fascin* pozitif tümörlerin daha yüksek histolojik tümör derecesine sahip oldukları saptanmıştır (111, 152). Bizim çalışmamızda da, *fascin* pozitif tümörlerde daha yüksek histolojik tümör derecesi anlamlı bir ilişki olarak ortaya çıkmıştır ($P<0.001$). Ancak Grothey ve ark.⁴⁵ meme karsinomlarında *fascin* ile histolojik tümör derecesi arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır.

Pelosi ve ark.^{96,97} küçük hücreli olmayan akciğer karsinomları ile tipik ve atipik pulmoner karsinoidlerde yaptıkları araştırmalarında, *fascin* immünreaktivitesi ile yüksek histolojik tümör derecesi arasında anlamlı bir ilişki izlemişlerdir. Ek olarak Peraud ve ark.⁹⁸ ile Roma ve ark.¹¹² astrositomlarla ilgili çalışmalarında, *fascin* pozitifliği ile yüksek tümör histolojik derecesi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır.

Endometrioid karsinomlarla ilgili bir çalışmada, daha az diferansiye endometrioid karsinomlardaki total epitelyal *fascin* skorunun daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (61).

Son zamanlarda renal hücreli karsinomlarda yapılan bir çalışmada *fascin* ekspresyonuyla, nükleer grade, tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu arasında belirgin bir korelasyonun olduğu, uzak metastaz ile herhangi bir korelasyonun bulunmadığı ileri sürülmüştür (59).

Kolon adenokarsinomları ile ilgili bir çalışmada, evre III-IV adenokarsinomlardaki *fascin* ekspresyonunun, azalmış sağkalım süresi ile belirgin korelasyon gösterdiği saptanmış olup, tümör *fascin* immünreaktivitesi ile yaş, cinsiyet ve TNM evresi arasında bir ilişki izlenmemiştir (50).

Yoder ve ark.¹⁵² ile Grothey ve ark.⁴⁵ nın meme karsinomlarında yaptıkları çalışmalarında *fascin* ekspresyonu ile metastatik lenf nodu sayısı arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Çalışmamızda da *fascin* ekspresyonu ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (P=0.347). Ayrıca *fascin* ekspresyonu ile metastatik lenf nodu varlığı arasında da istatistiksel olarak pozitif bir ilişki tespit edilmemiştir (P=0.344).

Evre I pulmoner adenokarsinomlarda *fascin* ekspresyonunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve diffüz kuvvetli *fascin* pozitifliğinin yüksek grade ve karşı tarafa metastaz veya uzak metastaz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (97).

Fascin ekspresyonu ile c-erbB-2 onkoproteini arasında anlamlı bir ilişki, Rodriguez-Pinilla ve ark.¹¹¹ ile Yoder ve ark.¹⁵² yaptığı çalışmaların sonuçlarına benzer olarak bizim çalışmamızda da izlenmemiştir (P=0.507). Ancak Grothey ve ark.^{44,45} *fascin* ekspresyonu ile c-erbB-2 onkoproteini arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır. Grothey ve ark.⁴⁴ bu son iki çalışmadan birisinde, meme karsinomu hücre kültüründe membran reseptör tirozin kinaz HER2 (c-erbB-2) ekspresyonu yoluyla, *fascin* ekspresyonunun regüle edilebildiğini ileri sürmüştür. Stabil olarak HER2 transferi uygulanan MDA-MB435 tümör hücreleri, *fascin* mRNA (messenger ribonükleik asit) ve protein düzeylerinde belirgin bir artış göstermişlerdir. Korele olarak bu hücrelerin motilitesi de artmış olarak izlenmiştir (44).

Grothey ve ark.⁴⁵ meme karsinomlarında *fascin* ile menapoz durumu arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır. Bu çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda

fascin ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (P=0.211).

Fascin boyanma yoğunluğu ile grade arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (P=0.379). *Fascin* boyanma yoğunluğu ile tümör boyutu arasında da istatistiksel olarak pozitif bir ilişki saptanmamıştır (P=0.175). Benzer şekilde *fascin* boyanma yoğunluğu ile metastatik aksiller lenf nodu varlığı ve sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (sırasıyla P=0.477 ve P=0.807).

Meme kanserlerinde tümörün histolojik derecesi ile hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptör) arasında kuvvetli bir ilişki vardır (90). Östrojen ve progesteron reseptör varlığı meme karsinomunda önemli bir prognostik ve prediktif faktördür. Östrojen ve progesteronu eksprese eden tümörler daha az agresif fenotipe sahiptir ve bu olgularda hastalıksız sağkalım ve tam sağkalım süreleri daha uzundur (65).

İn vitro deneylerde hormon reseptör negatif meme karsinomlarında hücre motilitesinin ve invazivliğinin arttığı izlenmiştir ve östrojen pozitif tümör hücrelerinin invazyon ve metastazının tamoksifen gibi östrojen antagonistleri ile bloke edilebildiği gösterilmiştir (63, 94, 110, 135).

Stierer ve ark.¹²⁸ primer meme karsinomlarında östrojen reseptör ekspresyonu ile tümör çapı arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Ancak progesteron reseptör ile tümör çapı arasında belirgin bir korelasyon bulamamışlardır. Çalışmamızda, östrojen reseptör ekspresyonu ile evrelemede prognozu belirleyen önemli bir faktör olan tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (P=0.445). Ayrıca progesteron reseptör ekspresyonu ile tümör boyutu arasında da belirgin bir ilişki çalışmamızda saptanmamıştır (P=0.230).

Östrojen reseptör ekspresyonu ile evrelemede bir diğer önemli faktör olan metastatik lenf nodu varlığı arasında, Nishimura ve ark.⁸⁵ ile Stierer ve ark.¹²⁸ nın çalışmalarına benzer olarak bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (P=0.102). Ancak çalışmamızda metastatik lenf nodu varlığı ile progesteron reseptör ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir

($P=0.002$). Progesteron reseptör negatifliği izlenen tümör grubunda, diğer gruba göre daha yüksek oranda metastatik lenf nodu varlığı izlenmiştir.

Çalışmamızda hormon reseptörü negatif olan olgularda, reseptör pozitif olan olgulara göre daha fazla sayıda metastatik lenf nodu izlenmiştir. Östrojen reseptör ekspresyonu ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak belirgin bir ilişki tespit edilmiştir ($P=0.021$). Benzer şekilde progesteron reseptör ekspresyonu ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında da istatistiksel olarak önemli bir ilişki izlenmiştir ($P<0.001$).

Nishimura ve ark.⁸⁵ ile Stierer ve ark.¹²⁸ yaptıkları çalışma sonuçlarına benzer olarak çalışmamızda, tümör histolojik derecesi arttıkça tümöral hücrelerde östrojen ve progesteron reseptör negatifliği tespit ettik. Östrojen reseptör ekspresyonu ile tümör histolojik derecesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($P=0.003$). Aynı zamanda istatistiksel olarak önemli bir ilişki, progesteron reseptör ekspresyonu ile tümör histolojik derecesi arasında da izlenmiştir ($P<0.001$).

Stierer ve ark.¹²⁸ çalışmalarında postmenapozal kadınlarda, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde östrojen reseptör negatifliği izlemişlerdir. Bizim çalışmamızda östrojen reseptör ekspresyonu ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($P=0.040$). Ancak bu ilişki, Stierer ve ark.¹²⁸ nın çalışmalarından farklı olarak, hasta yaşı yüksek olan grupta daha yüksek oranda östrojen reseptör ekspresyonu izlenmesi şeklindedir. Progesteron reseptör ekspresyonu ile hasta yaşı arasında, Stierer ve ark.¹²⁸ nın çalışmasına benzer olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($P= 0.228$).

Daha fazla agresif fenotipe sahip olan östrojen ve progesteron reseptör negatif meme karsinomlarında c-erbB-2 onkoprotein pozitifliğinin izlenmesi (130), bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde desteklenmiştir (östrojen için $P=0.048$, progesteron için $P=0.043$).

C-erbB-2 ekspresyonu yüksek histolojik grade, aksiller lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısı ile doğru orantılı, östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu ile ters orantılıdır (130). Ayrıca bir çalışmada östrojen reseptör pozitif

olup, c-erbB-2 onkoproteinini aşırı eksprese eden hastalarda, tamoksifen tedavisine karşı direnç geliştiği izlenmiştir (120).

Hasta yaşı ve c-erbB-2 amplifikasyonu bazı araştırmacılar tarafından çalışılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (134, 139 ve 67). Ancak Rilke ve ark.¹⁰⁸ c-erbB-2 gen amplifikasyonu ile artan hasta yaşı arasında anlamlı bir ilişki göstermişlerdir. Çalışmamızda hasta yaşı ile c-erbB-2 onkoprotein arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (P=0.676).

Korkolis ve ark.⁶⁷ nın sonuçlarına benzer olarak çalışmamızda c-erbB-2 onkoprotein ekspresyonu ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (P=0.985). Ancak Radovic ve ark.¹⁰⁴ 5 cm'den daha büyük tümörlerde c-erbB-2 onkoprotein ekspresyonunda azalma saptamışlardır.

Grothey ve ark.^{44,45} meme kanserlerinde yaptıkları bir çalışmada *fascin* ekspresyonu ile c-erbB-2 onkoprotein arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır. Ancak daha sonra yapılan 2 çalışmada *fascin* ekspresyonu ile c-erbB-2 arasında belirgin bir korelasyon bulunamamıştır (111, 152). Çalışmamızda, yapılan bu son 2 çalışmadaki sonuçlara benzer olarak, c-erbB-2 onkoprotein ekspresyonu ile *fascin* arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (P=0.507).

Meme kanserleri ile ilgili birçok çalışmada, c-erbB-2 onkoprotein ekspresyonu ile metastatik lenf nodu varlığı ve metastatik lenf nodu sayısı arasında doğru orantılı bir ilişki tespit edilmiştir (82, 134,144). Çalışmamızda da c-erbB-2 onkoprotein ekspresyonu ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (P=0.049). Ancak çalışmamızda Korkolis ve ark.⁶⁷ nın çalışmalarındaki sonuçlarına benzer olarak, c-erbB-2 onkoprotein ile metastatik lenf nodu varlığı arasında istatistiksel olarak pozitif bir ilişki tespit edilmemiştir (P=0.692).

Selvarajan ve ark.¹²² ile Radovic ve ark.¹⁰⁴ c-erbB-2 onkoprotein ile grade arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır. Tsuda ve ark.¹³⁹ 176 olguluk retrospektif çalışmalarında, c-erbB-2 onkoprotein ile histolojik grade arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Histolojik grade arttıkça, c-erbB-2 onkoprotein ekspresyonu da artmaktadır. Bu da tümörün agresifliğini göstermektedir (139). C-erbB-2 onkoprotein

pozitifliği gösteren karsinomlarda saptanan yüksek histolojik grade, bizim çalışmamızda tespit edilememiştir. C-erbB-2 onkoprotein ekspresyonu ile yüksek histolojik grade arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki saptanmamıştır (P=0.198). C-erbB-2 onkoprotein boyanma yoğunluğu ile grade arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (P=0.141). İstatistiksel olarak c-erbB-2 onkoprotein boyanma yoğunluğu ile tümör boyutu, metastatik lenf nodu varlığı ve sayısı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla P=0.992, P=0.483 ve P=0.106).

Çalışmamızda hasta yaşı ile *fascin*, progesteron reseptör, c-erbB-2 onkoprotein, metastatik lenf nodu varlığı ve sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla P=0.211, P=0.228, P=0.676, P=0.439, P=0.615). Ancak çalışmamızda hasta yaşı ile östrojen reseptör ekspresyonu arasında, Stierer ve ark.¹²⁸ nın çalışmalarındaki benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmiştir (P=0.040). Ayrıca hasta yaşı ile tümör histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (P=0.035). Bu ilişki grade I ve grade II grupları arasında ortaya çıkmış olup grade I olgularda hasta yaşının grade II olgulardan daha yüksek olduğu şeklindedir. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Iwasaki ve ark.⁵⁷ histolojik grade arttıkça, aksiller metastatik lenf nodu varlığının da arttığını ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda da metastatik lenf nodu varlığı ile grade arasında istatistiksel olarak doğru orantı tespit edilmiştir (P=0.005). Ayrıca metastatik lenf nodu sayısı ile grade arasında da istatistiksel olarak doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır (P<0.001).

Aksiller metastatik lenf nodu izlenmeyen olguların değerlendirilmesinde prognostik faktörler yeterli bilgi sağlamamaktadırlar. Bu noktada erken evre meme kanserlerinde yeni prognostik ve terapotik stratejilere ihtiyaç olduğu düşünülebilir. Meme kanser fenotiplerinin moleküler ve sellüler temellerini anlamaya ve klinik davranış ile agresiflik mekanizmalarında rol oynayan yeni moleküler hedeflerin ortaya konulmasına daha fazla gereklilik olduğu açıktır. Daha agresif klinik gidişe neden olan *fascin* ekspresyonunun, terapotik amaç için yeni bir moleküler hedef

olduğu öne sürülmektedir (142). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular da bu görüşü desteklemekle birlikte, bu konuda yapılacak daha çok sayıda araştırma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

SONUÇ

1- Osmangazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1996-2002 yılları arasında invaziv meme karsinomu tanısı almış, yaşları 31 ile 81 arasında (ortalama 52 ± 11) değişen 100 olguya ait preparatlar ve parafin bloklardan elde edilen kesitlere uygulanan immünohistokimyasal boyalar incelenmiştir.

2- Olguların patolojik tanıları: İnvaziv duktal karsinom (91/100), mikst duktal-lobüler karsinom (4/100), invaziv lobüler karsinom (2/100), tübülobüler karsinom (2/100) ve tübüler karsinom (1/100) şeklinde rapor edilmiştir.

3- Cerrahi operasyon olarak 71 hastaya eksizyonel biyopsi ve bunu takiben modifiye radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon, 6 hastaya frozen işlemi takiben modifiye radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon, 11 hastaya insizyonel biyopsi ve bunu takiben modifiye radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon, 4 hastaya eksizyonel biyopsi ve takiben simple mastektomi ve aksiller diseksiyon, 4 hastaya frozen işlemi takiben simple mastektomi, 3 hastaya eksizyonel biyopsi ve 1 hastaya eksizyonel biyopsiyi takiben lumpektomi ve aksiller diseksiyon uygulanmıştır

4- Tümör 66 hastada (%66) 2 cm üzerinde bir boyuta sahip iken, 34 hastada (%34) 2 cm'e eşit veya daha küçük boyuttadır.

5- Metastatik aksiller lenf nodu, 91 invaziv duktal karsinomlu olgunun 54'ünde (%59.3), 2 invaziv lobüler karsinomlu olgudan 1'inde, tübülobüler karsinomlu 2 olgunun 1'inde, mikst duktal-lobüler karsinomlu 4 olgunun 3'ünde ve tübüler karsinomlu tek olguda izlenmiştir.

6- İnvaziv duktal karsinom olgularında modifiye Bloom-Richardson'a göre grade: 53'ünde grade II, 24'ünde grade I ve 14'ünde grade III olarak rapor edilmiştir. İnvaziv duktal karsinomdan farklı bir tanıya sahip olgulardan 3'üne tümör histolojik derecelendirmesi uygulanmıştır. Geriye kalan 6 olguya grade verilmemiştir.

7- Çalışma grubuna alınan invaziv meme karsinomlu 100 olgunun 12'sinde *fascin* immünreaktivitesi pozitif olarak kabul edilmiştir. Pozitif olguların tümündeki

patolojik tanı invaziv duktal karsinomdur. Bu olgulardan birisi müsinöz komponentli invaziv duktal karsinom olup, *fascin*, müsinöz alanlarda da pozitif olarak izlenmiştir.

8- *Fascin* ekspresyonu ile tümör boyutu arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (P=0.913).

9- *Fascin* ekspresyonu ile metastatik lenf nodu varlığı arasında istatistiksel olarak pozitif bir ilişki tespit edilmemiştir (P=0.344).

10- *Fascin* ekspresyonu ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (P=0.347).

11- *Fascin* pozitif olguların 7'si (yaklaşık olarak %58.3) modifiye Bloom-Richardson grade III, 4'ü (yaklaşık olarak %33.3) grade II ve 1 olgu da (yaklaşık olarak %8.3) grade I tümör histolojik derecesine sahiptir. Tümör diferansiyasyonunun azalması (grade artışı) ile *fascin* ekspresyonunda artış izlenmesi, ortaya çıkan anlamlı ilişkilerden birisidir ve tümör histolojik derecesi ile *fascin* ekspresyonu arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (P<0.001). *Fascin* boyanma yoğunluğu ile tümör histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (P=0.379).

12- *Fascin* için pozitif olan karsinom grubunda, diğer gruba göre daha fazla östrojen ve progesteron reseptör negatifliği izlenmiştir. İstatistiksel olarak *fascin* pozitifliği ile östrojen ve progesteron reseptör negatifliği arasındaki bu ilişki anlamlıdır (östrojen için P= 0.002, progesteron için P= 0.007).

13- İstatistiksel olarak *fascin* ile c-erbB-2 onkoprotein ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (P=0.507).

14- *Fascin* ekspresyonu ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (P=0.211).

15- Östrojen reseptör ekspresyonu ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (P=0.445). Ayrıca progesteron reseptör ekspresyonu ile tümör boyutu arasında da belirgin bir ilişki saptanmamıştır (P=0.230).

16- Östrojen reseptör ekspresyonu ile metastatik lenf nodu varlığı arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($P=0.102$). Ancak metastatik lenf nodu varlığı ile progesteron reseptör ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($P=0.002$). Progesteron reseptör negatif grupta, pozitif gruba göre daha yüksek oranda metastatik lenf nodu varlığı izlenmiştir.

17- Östrojen reseptör ekspresyonu ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak belirgin bir ilişki tespit edilmiştir ($P=0.021$). Aynı zamanda progesteron reseptör ekspresyonu ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmiştir ($P<0.001$). Östrojen ve progesteron reseptör negatif olan grupların, pozitif olan gruplara göre daha fazla sayıda aksiller metastatik lenf noduna sahip oldukları izlenmiştir.

18- Östrojen ve progesteron reseptör varlığı izlenen (tümöral hücrelerin %5'inden fazlasında) tümörlerde tümör histolojik derecesinin daha düşük olduğu izlenmiştir. Östrojen reseptör ekspresyonu ile tümör histolojik derecesi arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($P=0.003$). Benzer şekilde progesteron reseptör ekspresyonu ile tümör histolojik derecesi arasında da istatistiksel olarak önemli bir ilişki tespit edilmiştir ($P<0.001$).

19- Östrojen reseptör ekspresyonu ile *fascin* arasındaki ilişki anlamlıdır ($P= 0.002$). Aynı zamanda progesteron reseptör ekspresyonu ile *fascin* arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($P= 0.007$). Bu ilişki östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu izlenmeyen tümörlerde, daha yüksek oranda *fascin* pozitifliğinin izlenmesi şeklindedir.

20- Östrojen reseptör ekspresyonu ile c-erbB-2 onkoprotein arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($P=0.048$). Progesteron reseptör ekspresyonu ile c-erbB-2 onkoprotein arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($P= 0.043$). C-erbB-2 onkoprotein pozitifliğinin izlendiği olgularda östrojen ve progesteron reseptör negatifliği izlenmiştir.

21- Östrojen reseptör ekspresyonu ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($P=0.040$). Bu ilişki hasta yaşı yüksek olan grupta daha yüksek

oranda östrojen reseptör ekspresyonu izlenmesi şeklindedir. Ancak progesteron reseptör ekspresyonu ile hasta yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (P=0.228).

22- C-erbB-2 onkoproteini ekspresyonu ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (P=0.985).

23- C-erbB-2 onkoprotein ekspresyonu ile aksiller metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmiştir (P=0.049). C-erbB-2 onkoproteini pozitif olan grupta daha fazla sayıda aksiller metastatik lenf nodu izlenmiştir. Ancak c-erbB-2 onkoproteini ile metastatik lenf nodu varlığı arasında istatistiksel olarak pozitif bir ilişki tespit edilmemiştir (P=0.692).

24- C-erbB-2 onkoprotein ekspresyonu ile histolojik tümör derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (P=0.198). C-erbB-2 onkoprotein boyanma yoğunluğu ile tümör histolojik derecesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (P=0.141).

25- C-erbB-2 onkoprotein ekspresyonu durumu ile *fascin* arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (P=0.507).

26- C-erbB-2 onkoproteini ile hasta yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (P=0.676).

27- Tümör boyutu ile tümör histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (P= 0.072). Ancak boyut ile metastatik lenf nodu varlığı ve sayısı arasında istatistiksel olarak pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (P<0.001). Tümör boyutunun daha büyük olduğu olgularda daha yüksek oranda lenf nodu metastazı ve daha fazla sayıda metastatik lenf nodu olduğu saptanmıştır.

28- Metastatik lenf nodu varlığı ile tümör histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (P=0.005). Histolojik derecesi yüksek tümörlerde daha yüksek oranda metastatik lenf nodu varlığı tespit edilmiştir.

29- Metastatik lenf nodu sayısı ile tümör histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($P<0.001$). Histolojik derecesi yüksek tümörlerde daha fazla sayıda metastatik lenf nodu olduğu saptanmıştır.

30- Hasta yaşı ile tümör histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmiştir ($P=0.035$). Bu ilişki grade I ve grade II grupları arasında ortaya çıkmış olup grade I olgularda hasta yaşının grade II olgulardan daha yüksek olduğu şeklindedir.

31- Hasta yaşı ile *fascin*, progesteron reseptör, c-erbB-2 onkoproteini, metastatik lenf nodu varlığı ve sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $P=0.211$, $P=0.228$, $P=0.676$, $P=0.439$ ve $P=0.615$).

KAYNAKLAR

1. Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. *Am J Clin Pathol.* 1990 Oct;94(4):371-7.
2. Adams JC. Fascin protrusions in cell interactions. *Trends Cardiovasc Med.* 2004 Aug;14(6):221-6.
3. Adams JC. Roles of fascin in cell adhesion and motility. *Curr Opin Cell Biol.* 2004 Oct;16(5):590-6.
4. Adams JC, Clelland JD, Collett GD, Matsumura F, Yamashiro S, Zhang L.: Cell-matrix adhesions differentially regulate fascin phosphorylation. *Mol Biol Cell.* 1999 Dec;10(12):4177-90.
5. Barnes DM, Lammie GA, Millis RR, Gullick WL, Allen DS, Altman DG. An immunohistochemical evaluation of c-erbB-2 expression in human breast carcinoma. *Br J Cancer.* 1988 Oct;58(4):448-52.
6. Bashyam MD. Understanding cancer metastasis: an urgent need for using differential gene expression analysis. *Cancer.* 2002 Mar 15;94(6):1821-9.
7. Black MM, Speer FD. Nuclear structure in cancer tissues. *Surg Gynecol Obstet.* 1957 Jul;105(1):97-102.
8. 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 Sep;11(3):359-77.
9. Bloom HJG. Prognosis in carcinoma of the breast. *Brj cancer.* 1950; 4: 259-288.
10. Brien TP, Depowski PL, Sheehan CE, Ross JS, McKenna BJ. Prognostic factors in gastric cancer. *Mod Pathol.* 1998 Sep;11(9):870-7.
11. Bryan J, Kane RE. Separation and interaction of the major components of sea urchin actin gel. *J Mol Biol.* 1978 Oct 25;125(2):207-24.
12. Camp RL, Charette LA, Rimm DL. Validation of tissue microarray technology in breast carcinoma. *Lab Invest.* 2000 Dec;80(12):1943-9.

13. Cant K, Knowles BA, Mahajan-Miklos S, Heintzelman M, Cooley L. *Drosophila* fascin mutants are rescued by overexpression of the villin-like protein, quail. *J Cell Sci.* 1998 Jan;111 (Pt 2):213-21.
14. Capella C, Eusebi V, Mann B, Azzopardi JG. Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast. *Histopathology.* 1980 Nov;4(6):613-30.
15. Chambers AF, Naumov GN, Varghese HJ, Nadkarni KV, MacDonald IC, Groom AC. Critical steps in hematogenous metastasis: an overview. *Surg Oncol Clin N Am.* 2001 Apr;10(2):243-55.
16. Coady AT, Shousha S, Dawson PM, Moss M, James KR, Bull TB. Mucinous carcinoma of the breast: further characterization of its three subtypes. *Histopathology.* 1989 Dec;15(6):617-26.
17. Cohan CS, Welnhof EA, Zhao L, Matsumura F, Yamashiro S.: Role of the actin bundling protein fascin in growth cone morphogenesis: localization in filopodia and lamellipodia. *Cell Motile Cytoskeleton.* 2001 Feb;48(2):109-20.
18. Cross AS, Azzopardi JG, Krausz T, van Noorden S, Polak JM. A morphological and immunocytochemical study of a distinctive variant of ductal carcinoma in-situ of the breast. *Histopathology.* 1985 Jan;9(1):21-37.
19. d'Ardenne AJ, Kirkpatrick P, Wells CA, Davies JD. Laminin and fibronectin in adenoid cystic carcinoma. *J Clin Pathol.* 1986 Feb;39(2):138-44.
20. Deos PH, Norris HJ. Well-differentiated (tubular) carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 145 pure and mixed cases. *Am J Clin Pathol.* 1982 Jul;78(1):1-7.
21. Dixon AR, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. A comparison of the clinical metastatic patterns of invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Br J Cancer.* 1991 Apr;63(4):634-5.
22. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy SW. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology.* 1982 Mar;6(2):149-61.
23. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Robertson JF, Blamey RW. An evaluation of differences in prognosis, recurrence patterns and

receptor status between invasive lobular and other invasive carcinomas of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 1991 Jun;17(3):251-7.

24. Duh FM, Latif F, Weng Y, Geil L, Modi W, Stackhouse T, Matsumura F, Duan DR, Linehan WM, Lerman MI, et al.: "cDNA cloning and expression of the human homolog of the sea urchin fascin and *Drosophila* singed genes which encodes an actin-bundling protein". *DNA Cell Biol*. 1994 Aug;13(8):821-7.

25. Edwards RA, Bryan J. Fascins, a family of actin bundling proteins. *Cell Motil Cytoskeleton*. 1995;32(1):1-9.

26. Eggers JW, Chesney TM. Squamous cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic analysis of eight cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 1984 Jun;15(6):526-31.

27. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1992 Jun;20(6):479-89.

28. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov;19(5):403-10

29. Eusebi V, Lamovec J, Cattani MG, Fedeli F, Millis RR. Acantholytic variant of squamous-cell carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1986 Dec;10(12):855-61.

30. Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol*. 1992 Jun;23(6):655-62.

31. Eusebi V, Millis RR, Cattani MG, Bussolati G, Azzopardi JG. Apocrine carcinoma of the breast. A morphologic and immunocytochemical study. *Am J Pathol*. 1986 Jun;123(3):532-41.

32. Fan G, Kotylo P, Neiman RS, Brazier RM. Comparison of fascin expression in anaplastic large cell lymphoma and Hodgkin disease. *Am J Clin Pathol*. 2003 Feb;119(2):199-204.
33. Fang X, Burg MA, Barritt D, Dahlin-Huppe K, Nishiyama A, Stallcup WB. Cytoskeletal reorganization induced by engagement of the NG2 proteoglycan leads to cell spreading and migration. *Mol Biol Cell*. 1999 Oct;10(10):3373-87.
34. Fentiman IS, Millis RR, Smith P, Ellul JP, Lampejo O. Mucoïd breast carcinomas: histology and prognosis. *Br J Cancer*. 1997;75(7):1061-5.
35. Fidler IJ. Seed and soil revisited: contribution of the organ microenvironment to cancer metastasis. *Surg Oncol Clin N Am*. 2001 Apr;10(2):257-69.
36. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). *Cancer*. 1975 Jul;36(1):1-85.
37. 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 Mar;73(3):313-22.
38. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. *Pathol Annu*. 1980;15(Pt 1):239-51.
39. Friedman BA, Oberman HA. Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol*. 1970 Jul;54(1):1-14.
40. Gaertner EM, Tsokos M, Derringer GA, Neuhauser TS, Arciero C, Andriko JA. Interdigitating dendritic cell sarcoma. A report of four cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 2001 Apr;115(4):589-97.
41. Gill PG, Luke CG, Roder DM. Clinical and pathological factors predictive of lymph node status in women with screen-detected breast cancer. *Breast*. 2006 Oct;15(5):640-8. Epub 2006 Mar 6.
42. Goncharuk VN, Ross JS, Carlson JA. Actin-binding protein fascin expression in skin neoplasia. *J Cutan Pathol*. 2002 Aug;29(7):430-8.

43. Grogg KL, Macon WR, Kurtin PJ, Nascimento AG. A survey of clusterin and fascin expression in sarcomas and spindle cell neoplasms: strong clusterin immunostaining is highly specific for follicular dendritic cell tumor. *Mod Pathol*. 2005 Feb;18(2):260-6.
44. Grothey A, Hashizume R, Ji H, Tubb BE, Patrick CW Jr, Yu D, Mooney EE, McCrea PD. C-erbB-2/ HER-2 upregulates fascin, an actin-bundling protein associated with cell motility, in human breast cancer cell lines. *Oncogene*. 2000 Oct 5;19(42):4864-75.
45. Grothey A, Hashizume R, Sahin AA, McCrea PD. Fascin, an actin-bundling protein associated with cell motility, is upregulated in hormone receptor negative breast cancer. *Br J Cancer*. 2000 Oct;83(7):870-3.
46. Guvakova MA, Boettiger D, Adams JC. Induction of fascin spikes in breast cancer cells by activation of the insulin-like growth factor-I receptor. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002 Jun;34(6):685-98.
47. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RI, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer*. 1984 Jul;50(1):23-30.
48. Hashimoto Y, Ito T, Inoue H, Okumura T, Tanaka E, Tsunoda S, Higashiyama M, Watanabe G, Imamura M, Shimada Y. Prognostic significance of fascin overexpression in human esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2005 Apr 1;11(7):2597-605.
49. Hashimoto Y, Shimada Y, Kawamura J, Yamasaki S, Imamura M. The prognostic relevance of fascin expression in human gastric carcinoma. *Oncology*. 2004;67(3-4):262-70.
50. Hashimoto Y, Skacel M, Lavery IC, Mukherjee AL, Casey G, Adams JC. Prognostic significance of fascin expression in advanced colorectal cancer: an immunohistochemical study of colorectal adenomas and adenocarcinomas. *BMC Cancer*. 2006 Oct 9;6:241.
51. Hatanaka Y, Hashizume K, Kamihara Y, Itoh H, Tsuda H, Osamura RY, Tani Y. Quantitative immunohistochemical evaluation of HER2/neu expression

with HercepTestTM in breast carcinoma by image analysis. *Pathol Int.* 2001 Jan;51(1):33-6.

52. Holland R, Peterse JL, Millis RR, Eusebi V, Faverly D, van de Vijver MJ, Zafrani B. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol.* 1994 Aug;11(3):167-80.

53. Holland R, van Haelst UJ. Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. Additional observations on six cases. *Cancer.* 1984 May 1;53(9):1963-73.

54. Hu W, McCrea PD, Deavers M, Kavanagh JJ, Kudelka AP, Verschraegen CF. Increased expression of fascin, motility associated protein, in cell cultures derived from ovarian cancer and in borderline and carcinomatous ovarian tumors. *Clin Exp Metastasis.* 2000;18(1):83-8.

55. Ishikawa R, Sakamoto T, Ando T, Higashi-Fujime S, Kohama K. Polarized actin bundles formed by human fascin-1: their sliding and disassembly on myosin II and myosin V in vitro. *J Neurochem.* 2003 Nov;87(3):676-85.

56. Ishikawa R, Yamashiro S, Kohama K, Matsumura F.: Regulation of actin binding and actin bundling activities of fascin by caldesmon coupled with tropomyosin. *J Biol Chem.* 1998 Oct 9;273(41):26991-7.

57. Iwasaki Y, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Nanasawa T, Tsuda H. Axillary node metastasis from T1N0M0 breast cancer: possible avoidance of dissection in a subgroup. *Jpn J Clin Oncol.* 1998 Oct;28(10):601-3.

58. Jawhari AU, Buda A, Jenkins M, Shehzad K, Sarraf C, Noda M, Farthing MJ, Pignatelli M, Adams JC. Fascin, an actin-bundling protein, modulates colonic epithelial cell invasiveness and differentiation in vitro. *Am J Pathol.* 2003 Jan;162(1):69-80.

59. Jin JS, Yu CP, Sun GH, Lin YF, Chiang H, Chao TK, Tsai WC, Sheu LF. Increasing expression of fascin in renal cell carcinoma associated with clinicopathological parameters of aggressiveness. *Histol Histopathol.* 2006 Dec;21(12):1287-93.

60. Kabukcuoglu S, Oner U, Ozalp SS, Bildirici K, Yalcin OT, Colak E. The role of actin bundling protein fascin in the progression of ovarian neoplasms. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(2):171-6.
61. Kabukcuoglu S, Oner U, Ozalp SS, Dundar E, Yalcin OT, Colak E. Prognostic significance of fascin expression in endometrioid carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(5):481-6.
62. Kabukcuoglu S, Ozalp SS, Oner U, Acikalin MF, Yalcin OT, Colak E. Fascin, an actin-bundling protein expression in cervical neoplasms. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(6):636-41.
63. Kantor JD, Zetter BR. Cell motility in breast cancer. *Cancer Treat Res.* 1996;83:303-23.
64. Kinne DW. Staging and follow-up of breast cancer patients. *Cancer.* 1991 Feb 15;67(4 Suppl):1196-8.
65. Knight WA, Livingston RB, Gregory EJ, McGuire WL. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res.* 1977 Dec;37(12):4669-71.
66. Kohn EC. Development and prevention of metastasis. *Anticancer Res.* 1993 Nov-Dec;13(6B):2553-9.
67. Korkolis D, Ardavanis A, Yotis J, Kyroudi A, Gorgoulis V, Kittas C. HER-2/neu overexpression in breast cancer: an immunohistochemical study including correlations with clinicopathologic parameters, p53 oncoprotein and cathepsin-D. *Anticancer Res.* 2001 May-Jun;21(3C):2207-12.
68. Krausz T, Jenkins D, Grontoft O, Pollock DJ, Azzopardi JG. Secretory carcinoma of the breast in adults: emphasis on late recurrence and metastasis. *Histopathology.* 1989 Jan;14(1):25-36.
69. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic pathology. In: Çevikbaş U, translator editor. *Meme tümörleri.* 6 th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000.p.628-635.

70. Kureishy N, Sapountzi V, Prag S, Anilkumar N, Adams JC. Fascins, and their roles in cell structure and function. *Bioessays*. 2002 Apr;24(4):350-61.
71. Kurschat P, Mauch C. Mechanisms of metastasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000 Sep;25(6):482-9.
72. Lauffenburger DA, Horwitz AF. Cell migration: a physically integrated molecular process. *Cell*. 1996 Feb 9;84(3):359-69.
73. Lodish H, Berk A, Zipursky LS, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Molecular cell biology. In: Tenney S, Ahr K, Steyn R, Ueno K, editors. Cell motility and shape I: Microfilaments. 4 th ed. New York: W. H. Freeman and Company;2001.p.751-760.
74. Maitra A, Adsay NV, Argani P, Iacobuzio-Donahue C, De Marzo A, Cameron JL, Yeo CJ, Hruban RH. Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray. *Mod Pathol*. 2003 Sep;16(9):902-12.
75. Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Rahman A, Sohn TA, Argani P, Meyer R, Yeo CJ, Cameron JL, Goggins M, Kern SE, Ashfaq R, Hruban RH, Wilentz RE. Immunohistochemical validation of a novel epithelial and a novel stromal marker of pancreatic ductal adenocarcinoma identified by global expression microarrays: sea urchin fascin homolog and heat shock protein 47. *Am J Clin Pathol*. 2002 Jul;118(1):52-9.
76. Maluf HM, Zukerberg LR, Dickersin GR, Koerner FC. Spindle-cell argyrophilic mucin-producing carcinoma of the breast. Histological, ultrastructural, and immunohistochemical studies of two cases. *Am J Surg Pathol*. 1991 Jul;15(7):677-86.
77. Matarrese P, Fusco O, Tinari N, Natoli C, Liu FT, Semeraro ML, Malorni W, Iacobelli S. Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *Int J Cancer*. 2000 Feb 15;85(4):545-54.
78. McCann AH, Dervan PA, O'Regan M, Codd MB, Gullick WJ, Tobin BM, Carney DN. Prognostic significance of c-erbB-2 and estrogen receptor status in human breast cancer. *Cancer Res*. 1991 Jun 15;51(12):3296-303.

79. McDivitt RW, Boyce W, Gersell D. Tubular carcinoma of the breast. Clinical and pathological observations concerning 135 cases. *Am J Surg Pathol.* 1982 Jul;6(5):401-11.
80. Melamed MR, Robbins GF, Foote FW Jr. Prognostic significance of gelatinous mammary carcinoma. *Cancer.* 1961 Jul-Aug;14:699-704.
81. Merino MJ, Livolsi VA. Signet ring carcinoma of the female breast: a clinicopathologic analysis of 24 cases. *Cancer.* 1981 Oct 15;48(8):1830-7.
82. Mitra I, Redkar AA, Badwe RA. Prognosis of breast cancer: evidence for interaction between c-erbB-2 overexpression and number of involved axillary lymph nodes. *J Surg Oncol.* 1995 Oct;60(2):106-11.
83. Mosialos G, Yamashiro S, Baughman RW, Matsudaira P, Vara L, Matsumura F, Kieff E, Birkenbach M. Epstein-Barr virus infection induces expression in B lymphocytes of a novel gene encoding an evolutionarily conserved 55-kilodalton actin-bundling protein. *J Virol.* 1994 Nov;68(11):7320-8.
84. Nicolson GL. Organ specificity of tumor metastasis: role of preferential adhesion, invasion and growth of malignant cells at specific secondary sites. *Cancer Metastasis Rev.* 1988 Jun;7(2):143-88.
85. Nishimura R, Misumi A, Kimura M, Tokunaga T, Akagi M. Relationship between the content of estrogen and progesterone receptors and the pathological characteristics in human breast cancer. *Jpn J Surg.* 1982;12(3):191-7.
86. Norris HJ, Taylor HB. Prognosis of mucinous (gelatinous) carcinoma of the breast. *Cancer.* 1965 Jul;18:879-85.
87. Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 29 patients. *Am J Surg Pathol.* 1987 Dec;11(12):918-29.
88. Ono S, Yamakita Y, Yamashiro S, Matsudaira PT, Gnarr JR, Obinata T, Matsumura F. Identification of an actin binding region and a protein kinase C phosphorylation site on human fascin. *J Biol Chem.* 1997 Jan 24;272(4):2527-33.

89. Otto JJ, Kane RE, Bryan J. Formation of filopodia in coelomocytes: localization of fascin, a 58,000 dalton actin cross-linking protein. *Cell*. 1979 Jun;17(2):285-93
90. Özdamar ŞO, Zergeroğlu S. Temel patoloji. İç: Kuzey GM, editör. Meme kanseri. Ankara-İstanbul: Güneş kitabevi; 2007.s.723-742.
91. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ, Lee D, Stewart HJ. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology*. 1983 Jul;7(4):525-36.
92. Papotti M, Macri L, Finzi G, Capella C, Eusebi V, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the breast: a study of 51 cases. *Semin Diagn Pathol*. 1989 May;6(2):174-88.
93. Parl FF, Richardson LD. The histologic and biologic spectrum of tubular carcinoma of the breast. *Hum Pathol*. 1983 Aug;14(8):694-8.
94. Partin AW, Schoeniger JS, Mohler JL, Coffey DS. Fourier analysis of cell motility: correlation of motility with metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Feb;86(4):1254-8.
95. Pedersen L, Zedeler K, Holck S, Schiodt T, Mouridsen HT. Medullary carcinoma of the breast. Prevalence and prognostic importance of classical risk factors in breast cancer. *Eur J Cancer*. 1995 Dec;31A(13-14):2289-95.
96. Pelosi G, Pasini F, Frassetto F, Pastorino U, Iannucci A, Maisonneuve P, Arrigoni G, De Manzoni G, Bresaola E, Viale G. Independent value of fascin immunoreactivity for predicting lymph node metastases in typical and atypical pulmonary carcinoids. *Lung Cancer*. 2003 Nov;42(2):203-13.
97. Pelosi G, Pastorino U, Pasini F, Maisonneuve P, Frassetto F, Iannucci A, Sonzogni A, De Manzoni G, Terzi A, Durante E, Bresaola E, Pezzella F, Viale G. Independent prognostic value of fascin immunoreactivity in stage I nonsmall cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2003 Feb 24;88(4):537-47.
98. Peraud A, Mondal S, Hawkins C, Mastronardi M, Bailey K, Rutka JT. Expression of fascin, an actin-bundling protein, in astrocytomas of varying grades. *Brain Tumor Pathol*. 2003;20(2):53-8.

99. Peters GN, Wolff M. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Report of 11 new cases: review of the literature and discussion of biological behavior. *Cancer*. 1983 Aug 15;52(4):680-6.
100. Pinkus GS, Pinkus JL, Langhoff E, Matsumura F, Yamashiro S, Mosialos G, Said JW. Fascin, a sensitive new marker for Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. Evidence for a dendritic or B cell derivation? *Am J Pathol*. 1997 Feb;150(2):543-62.
101. Ponta H, Hofmann M, Herrlich P. Recent advances in the genetics of metastasis. *Eur J Cancer*. 1994;30A(13):1995-2001.
102. Puius YA, Mahoney NM, Almo SC. The modular structure of actin-regulatory proteins. *Curr Opin Cell Biol*. 1998 Feb;10(1):23-34.
103. Pupa SM, Bufalino R, Invernizzi AM, Andreola S, Rilke F, Lombardi L, Colnaghi MI, Menard S. Macrophage infiltrate and prognosis in c-erbB-2-overexpressing breast carcinomas. *J Clin Oncol*. 1996 Jan;14(1):85-94.
104. Radović S, Babić M, Dorić M, Balta E, Kapetanović E, Secić S. Correlation of the HER-2 protein expression and other clinicopathological features of ductal infiltrative breast cancer. *Bosn J Basic Med Sci*. 2005 Feb;5(1):3-7.
105. Raju U, Ma CK, Shaw A. Signet ring variant of lobular carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Mod Pathol*. 1993 Sep;6(5):516-20.
106. Rasmussen BB, Rose C, Christensen IB. Prognostic factors in primary mucinous breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1987 Feb;87(2):155-60.
107. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Mike V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer*. 1977 Oct;40(4):1365-85.
108. Rilke F, Colnaghi MI, Cascinelli N, Andreola S, Baldini MT, Bufalino R, Della Porta G, Menard S, Pierotti MA, Testori A. Prognostic significance of HER-2/neu expression in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *Int J Cancer*. 1991 Aug 19;49(1):44-9.

109. Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, Ellis I, Elston C. Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. *Hum Pathol.* 1995 Aug;26(8):873-9.
110. Rochefort H, Platet N, Hayashido Y, Derocq D, Lucas A, Cunat S, Garcia M. Estrogen receptor mediated inhibition of cancer cell invasion and motility: an overview. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1998 Apr;65(1-6):163-8.
111. Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Honrado E, Hardisson D, Calero F, Benitez J, Palacios J. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2006 Mar 1;12(5):1533-9.
112. Roma AA, Prayson RA. Fascin expression in 90 patients with glioblastoma multiforme. *Ann Diagn Pathol.* 2005 Dec;9(6):307-11.
113. Rosen PP. Adenoid cystic carcinoma of the breast. A morphologically heterogeneous neoplasm. *Pathol Annu.* 1989;24 Pt 2:237-54.
114. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. In: Rosen PP, editor. *Invasive ductal carcinomas.* 2 nd ed. Philadelphia: Lippincott williams & wilkins; 2001.p.325-364.
115. Rosen PP. The pathological classification of human mammary carcinoma: past, present and future. *Ann Clin Lab Sci.* 1979 Mar-Apr;9(2):144-56.
116. Rosen PP, Cranor ML. Secretory carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 1991 Feb;115(2):141-4.
117. Ross JS, Fletcher JA. HER-2/neu (c-erb-B2) gene and protein in breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 1999 Jul;112(1 Suppl 1):S53-67.
118. Ross JS, Sheehan C, Hayner-Buchan AM, Ambros RA, Kallakury BV, Kaufman R, Fisher HA, Muraca PJ. HER-2/neu gene amplification status in prostate cancer by fluorescence in situ hybridization. *Hum Pathol.* 1997 Jul;28(7):827-33.

119. Saaristo A, Karpanen T, Alitalo K. Mechanisms of angiogenesis and their use in the inhibition of tumor growth and metastasis. *Oncogene*. 2000 Dec 11;19(53):6122-9.
120. Saceda M, Grunt TW, Colomer R, Lippman ME, Lupu R, Martin MB. Regulation of estrogen receptor concentration and activity by an erbB/HER ligand in breast carcinoma cell lines. *Endocrinology*. 1996 Oct;137(10):4322-30.
121. Saishin Y, Shimada S, Morimura H, Sato K, Ishimoto I, Tano Y, Tohyama M. Isolation of a cDNA encoding a photoreceptor cell-specific actin-bundling protein: retinal fascin. *FEBS Lett*. 1997 Sep 8;414(2):381-6.
122. Selvarajan S, Wong KY, Khoo KS, Bay BH, Tan PH. Over-expression of c-erbB-2 correlates with nuclear morphometry and prognosis in breast carcinoma in Asian women. *Pathology*. 2006 Dec;38(6):528-33.
123. Sharma A, Pratap M, Sawhney VM, Khan IU, Bhambhani S, Mitra AB. Frequent amplification of C-erbB2 (HER-2/Neu) oncogene in cervical carcinoma as detected by non-fluorescence in situ hybridization technique on paraffin sections. *Oncology*. 1999;56(1):83-7.
124. Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol*. 1993 Nov;6(6):660-2.
125. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177-82.
126. Small JV, Rottner K, Kaverina I, Anderson KI. Assembling an actin cytoskeleton for cell attachment and movement. *Biochim Biophys Acta*. 1998 Sep 16;1404(3):271-81.
127. Sternberg SS, Atonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA. Diagnostic Surgical Pathology. In: Sternberg SS, editor. *Infiltrating carcinoma*. 3 rd ed. New York: Lippincott williams & wilkins; 1999.p.349-385.
128. Stierer M, Rosen H, Weber R, Hanak H, Spona J, Tüchler H. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone

receptors in primary breast cancer. Correlation of histopathology and prognostic factors. *Ann Surg.* 1993 Jul;218(1):13-21.

129. Swierczynski SL, Maitra A, Abraham SC, Iacobuzio-Donahue CA, Ashfaq R, Cameron JL, Schulick RD, Yeo CJ, Rahman A, Hinkle DA, Hruban RH, Argani P. Analysis of novel tumor markers in pancreatic and biliary carcinomas using tissue microarrays. *Hum Pathol.* 2004 Mar;35(3):357-66.

130. Tavassoli FA. *Pathology of the Breast.* 2nd. Ed., Honh Kong: Mc Graw-Hill Company, 1999

131. Tavassoli FA, Norris HJ. Breast carcinoma with osteoclastlike giant cells. *Arch Pathol Lab Med.* 1986 Jul;110(7):636-9.

132. Tavassoli FA, Norris HJ. Secretory carcinoma of the breast. *Cancer.* 1980 May 1;45(9):2404-13.

133. Tawfik O, Kimler BF, Davis M, Stasik C, Lai SM, Mayo MS, Fan F, Donahue JK, Damjanov I, Thomas P, Connor C, Jewell WR, Smith H, Fabian CJ. Grading invasive ductal carcinoma of the breast: advantages of using automated proliferation index instead of mitotic count. *Virchows Arch.* 2007 Jun;450(6):627-36. Epub 2007 Apr 26.

134. Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer.* 1994 May 1;73(9):2359-65.

135. Tong D, Czerwenka K, Sedlak J, Schneeberger C, Schiebel I, Concini N, Leodolter S, Zeillinger R. Association of in vitro invasiveness and gene expression of estrogen receptor, progesterone receptor, pS2 and plasminogen activator inhibitor-1 in human breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat.* 1999 Jul;56(1):91-7.

136. Tsang WY, Chan JK. Endocrine ductal carcinoma in situ (E-DCIS) of the breast: a form of low-grade DCIS with distinctive clinicopathologic and biologic characteristics. *Am J Surg Pathol.* 1996 Aug;20(8):921-43.

137. Tseng Y, An KM, Esue O, Wirtz D. The bimodal role of filamin in controlling the architecture and mechanics of F-actin networks. *J Biol Chem*. 2004 Jan 16;279(3):1819-26. Epub 2003 Nov 1.
138. Tseng Y, Fedorov E, McCaffery JM, Almo SC, Wirtz D. Micromechanics and ultrastructure of actin filament networks crosslinked by human fascin: a comparison with alpha-actinin. *J Mol Biol*. 2001 Jul 6;310(2):351-66.
139. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Hirota T, Tsugane S, Watanabe S, Terada M, Yamamoto H. Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of c-erbB-2 gene in breast carcinoma. A retrospective analysis of 176 cases. *Cancer*. 1990 Apr 15;65(8):1794-800.
140. Tubb BE, Bardien-Kruger S, Kashork CD, Shaffer LG, Ramagli LS, Xu J, Siciliano MJ, Bryan J. Characterization of human retinal fascin gene (FSCN2) at 17q25: close physical linkage of fascin and cytoplasmic actin genes. *Genomics*. 2000 Apr 15;65(2):146-56.
141. Tulinius H, Bjarnason O, Sigvaldason H, Bjarnadottir G, Olafsdottir G. Tumours in Iceland. 10. Malignant tumours of the female breast. A histological classification, laterality, survival and epidemiological considerations. *APMIS*. 1988 Mar;96(3):229-38.
142. Uehira K, Amakawa R, Ito T, Uehira T, Ozaki Y, Shimizu T, Fujimoto M, Inaba M, Fukuhara S. A Hodgkin's disease cell line, KM-H2, shows biphenotypic features of dendritic cells and B cells. *Int J Hematol*. 2001 Feb;73(2):236-44.
143. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol*. 1990 Mar;21(3):333-8.
144. Wallis YL, Macdonald F. Oncogenes. *J Clin Pathol: Mol Pathol*. 1999 Apr;52(2):55-63.
145. Wargotz ES, Deos PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *Hum Pathol*. 1989 Aug;20(8):732-40.

146. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-producing carcinoma. *Hum Pathol.* 1989 Jul;20(7):628-35.
147. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. III. Carcinosarcoma. *Cancer.* 1989 Oct 1;64(7):1490-9.
148. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer.* 1990 Jan 15;65(2):272-6.
149. Woodhouse EC, Chuaqui RF, Liotta LA. General mechanisms of metastasis. *Cancer.* 1997 Oct 15;80(8 Suppl):1529-37.
150. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Histological typing of breast tumours. *Tumori* 1982;68:181-198.
151. Yamashiro S, Yamakita Y, Ono S, Matsumura F. Fascin, an actin-bundling protein, induces membrane protrusions and increases cell motility of epithelial cells. *Mol Biol Cell.* 1998 May;9(5):993-1006.
152. Yoder BJ, Tso E, Skacel M, Pettay J, Tarr S, Budd T, Tubbs RR, Adams JC, Hicks DG. The expression of fascin, an actin-bundling motility protein, correlates with hormone receptor-negative breast cancer and a more aggressive clinical course. *Clin Cancer Res.* 2005 Jan 1;11(1):186-92.

ÖZET

Gençoğlu, M. İnvaziv meme karsinomlarının progresyonunda *fascin*'in rolü. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007. *Fascin*, hücre motilite ve adezyonunda önemli bir rol oynayan aktin bağlayıcı proteindir. Son çalışmalar tümör invazyonunda *fascin*'in önemli bir medyatör olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada invaziv meme karsinomlarında *fascin* ekspresyonu ile hasta yaşı, tümör boyutu, tümör histolojik derecesi (grade), aksiller lenf nodlarında metastaz varlığı ve sayısı, östrojen ve progesteron reseptör ve c-erbB-2 onkoproteini ekspresyonu arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. Ayrıca tüm parametrelerin kendi aralarındaki ilişkiyi ortaya koymak üzere istatistiksel analizleri yapılmıştır. Olguların özellikleri ve klinikopatolojik bulguları hastane kayıtlarından ve Patoloji Anabilim Dalı arşivinin 1996-2002 yılları arasındaki raporlarından temin edilmiştir. Doku spesmenleri primer meme kanserli 100 kadın olgudan elde edilmiştir. WHO klasifikasyonuna göre bu tümörler histolojik olarak; invaziv duktal karsinom (n=91, %91), mikst duktal-lobüler karsinom (n=4, %4), invaziv lobüler karsinom (n=2, % 2), tübüllobüler karsinom (n=2, %2) ve tübüler karsinom (n=1, %1) şeklinde kategorize edilmiştir. *Fascin* ekspresyonu bu tümörlerden 12'sinde (%12) pozitif olarak izlenmiştir. *Fascin* ekspresyonu ile tümör histolojik derecesi arasında belirgin bir ilişki ($P<0.001$) izlenmiş olup, *fascin* ekspresyonu daha çok yüksek tümör histolojik derecesine sahip tümörlerde saptanmıştır. *Fascin* pozitif olguların 11'inde (%91,6) östrojen ve progesteron reseptörü negatifti. *Fascin* ekspresyonu ile hormon reseptör negatifliği arasında belirgin bir korelasyon izlenmiştir (östrojen için $P=0.002$, progesteron için $P=0.007$). Çalışmamızda *fascin* ekspresyonu ile hasta yaşı, tümör boyutu, lenf nodu metastazı, metastatik lenf nodu sayısı ve c-erbB-2 onkoprotein ekspresyonu arasında belirgin bir korelasyon bulunmamıştır ($P>0.05$).

Anahtar kelimeler: *fascin*, invaziv meme karsinomu, immünohistokimya

ABSTRACT

Gençoğlu, M. The role of fascin in the progression of invasive breast carcinomas. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, PhD thesis in Medicine, Eskisehir, 2007. Fascin is an actin-bundling protein that plays an important role in cell motility and adhesion. Current studies showed that fascin is an important mediator in tumor invasion. In this study we analysed the relation between the expression of fascin and age of case, tumor size, tumor grade, axillary lymph nodes status and numbers , oestrogen and progesterone receptor status and c-erbB-2 oncoprotein in invasive breast carcinomas. In addition, the relation among all these parameters were analyzed statistically. Patient characteristics and clinicopathologic finding were obtained from hospital records and from the Pathology Department files between 1996 and 2002. Tissue specimens were obtained from 100 female patients with primary invasive breast cancer. The tumors were histologically categorized as invasive ductal carcinomas (n=91, %91), mixt ductal-lobular carcinomas (n=4, %4), invasive lobular carcinomas (n=2, %2), tubulolobular carcinomas (n=2, %2) and tubular carcinoma (n=1, %1) according to the World Health Organization classification. Twelve of these tumors (%12) were positive for fascin expression. Fascin expression correlated significantly with tumor grade ($P<0.001$). Oestrogen and progesterone receptors were negative in the eleven of fascin positive cases (%91,6). Fascin expression showed a remarkable correlation with hormone receptor negativity (for oestrogen $P=0.002$, for progesterone $P=0.007$). In our study no significant correlation was found between fascin expression and age of case, tumor size, lymph nodes metastasis, numbers of lymph nodes involved and c-erbB-2 oncoprotein expression ($P>0.05$).

Key words: fascin, invasive breast carcinoma, immunohistochemistry