

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BAZAL VE LUMİNAL TİP MEME KARSİNOMLARININ
İMMÜNFENOTİPİK ANALİZİ VE
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Hüseyin TİMUÇİN

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ayhan KOYUNCU

**SİVAS
2008**

İÇİNDEKİLER

| | |
|-----------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| ÖZET..... | iv |
| İNGİLİZCE ÖZET..... | v |
| TABLOLAR..... | vii |
| ŞEKİLLER..... | viii |
| GİRİŞ..... | 1 |
| GENEL BİLGİLER | |
| Meme Anatomisi..... | 3 |
| Meme Kanseri İnsidansı..... | 11 |
| Etyoloji ve patogenezi..... | 12 |
| Meme Kanseri Risk Faktörleri..... | 13 |
| Klinik ve Tanı..... | 15 |
| Prognostik faktörler..... | 21 |
| Tedavi..... | 33 |
| GEREÇ VE YÖNTEM..... | 38 |
| BULGULAR..... | 40 |
| TARTIŞMA..... | 52 |
| SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 60 |
| KAYNAKLAR..... | 63 |

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır ve hoşgörülerini ile beni daima daha iyi bir hekim olmaya teşvik eden, hekimliğimi tüm yönleri ile geliştirmem ve Cerrahi Sanatının prensiplerini öğrenmemde bana destek olup yetişmemde emeği geçen başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ayhan KOYUNCU hocam olmak üzere Uzmanlık eğitimim süresince hekimlik sanatının bilgi ve inceliklerini öğrendiğim değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Metin ŞEN, Doç. Dr. Cengiz AYDIN, Doç. Dr. Ömer TOPÇU, Doç. Dr. Mustafa TURAN, Doç. Dr. Kürşat KARADAYI'ya klinikte birlikte çalıştığım Uzm. Dr. Atilla KURT ve tüm Asistan, Hemşire ve Personel arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlanmasında çok büyük emeği geçen Patoloji AD hocalarımdan Sayın Prof. Dr. Şahande ELAGÖZ ve tüm patoloji kliniği çalışanlarına, istatistiksel değerlendirmelerimde desteğini esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a

Her zaman sevgi ve desteklerini yanımda hissettiğim aileme, Sevgili Hasan, Meryem ve Azra'ya sonsuz teşekkürler ediyorum...

Bu proje Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı Tarafından T-356 Numaralı Tıpta Uzmanlık Projesi Olarak Desteklenmiştir.

ÖZET:

Bazal ve Luminal Tip Meme Karsinomlarının İmmüfenotipik Analizi ve Prognostik önemi:

Triple negatif meme kanserlerinin çoğunun basal tipte meme kanseri olduğu bilinmektedir. Çalışmanın amacı triple negatif tümörlerde basal ve lüminal belirleyicilerin ekspresyonunu incelemek ve özellikle basal tip meme karsinomlarında histopatolojik tip tanısında bu belirleyicilerin rutin incelemede kullanılıp kullanılmayacağına karar vermektir. Bu amaçla bu çalışmada 45 meme kanserli olguda immünhistokimyasal olarak Epidermal growth faktör (EGFR), sitokeratin5/6 (CK5/6), sitokeratin14 (CK14), sitokeratin19(CK19), beta-katenin, E-kadherin ve P-kaderin ekspresyonunu göstermek ve majör prognostik belirleyici olan östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve c-erB-2 ile karşılaştırarak meme kanseri subtipleri ve prognostik önemini ortaya koymak amaçlandı. Çalışma grubundaki olgulara ait %10 'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen hemotoksilen-eozin (H&E) boyalı preparatlar ,önceki tanılarına bakılmaksızın retrospektif olarak östrojen reseptörü (ER) ,progesteron reseptörü (PR) , ve c-erB2 'nin sitokeratin 5/6 (CK 5/6) ,sitokeratin 14 (CK14) ,sitokeratin 19 (CK19), beta katenin , e-kadherin , p-kadherin ve epidermal growth faktör reseptör (EGFR) ile olan ilişkisi araştırıldı.

Çalışmamızda CK 5/6 için 1-9 hücre pozitif P kadherin için 0-3 hücre negatif -3>+ CK 5/6 antikorunun değerlendirilmesinde 1-9 hücredeki sitoplazmik pozitiflik 'pozitif' olarak kabul edildi. Diğer antikorlarda ise 4182-5185 boyanmaları şiddetli ve yaygınlığı göz önüne alınarak 0=negatif , <%10 =1+ , %10 - %50 = 2+ , > %50 = 3+ olarak değerlendirildi. İnsitu karsinom odakları değerlendime dışı bırakıldı.kontrol grubu olarak EGFR antikoru için plasenta dokusu , E-kadherin , P-kadherin ve Beta-katenin için meme invaziv duktal karsinom olgusu seçilir iken , CK19 ve CK14 için çevre normal meme dokusu otokontrol olarak kullanıldı. CK5/6 antikoru için ise plevra dokusu pozitif kontrol olarak alındı.

Triple negatif meme kanserli hastalarda basal ve luminal immünhistokimyasal belirleyiciler olan EGFR, CK5/6, CK14, CK19, beta-katenin, E-kadherin ve P-kaderin ekspresyonunun incelenmesi yaşam süresini etkileyen ve tedavi şeklinin planlanmasında yer alan majör prognostik faktörler olan ER,PR ve c-erB-2 ile arasında anlamlı bir ilişkisi tespit edilemediğinden bunların güvenilir bir prognostik belirleyici olarak kullanılması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulabileceği kanısına varıldı. Ancak prognostik faktör olabileceği düşünülen ve çalışmada kullanılan bu yedi belirleyiciye ait sonuçların, teknik şartların standardize edildiği koşullarda ve uzun süreli klinik takipleri bulunan geniş serilerde çalışılarak doğrulanmasının, prognoz açısından daha sağlıklı sonuçlar ortaya koyabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler:Meme kanseri, EGFR, CK5/6, CK14, CK19, beta-katenin, E-kadherin ve P-kaderin , basal tip ,triple negatif tip , prognostik faktörler

ABSTRACT

The immunophenotypic analysis and prognostic importance of basal and luminal breast carcinomas

The most of triple negative breast carcinomas has been knowning to be basal type breast carcinoma. The aim of this study, examine the expression of basal and luminal predictors and the conclude to whether using or not these determinants on rutin investigation in the hystological type diagnosis of the especially basal type breast carcinomas. For this reason, we aimed that show expressions of the cytokeratin 5/6 (CK 5/6), cytokeratin 14 (CK14), cytokeratin 19 (CK19), beta-cathenin, e-cadherin, p-cadherin and reseptor of epidermal growht factor(EGFR), and that exhibit the prognostic importance and subtypes of breast carcinomas, thereby compare with estrogen reseptor, progesterone reseptor and c-erB-2 whic are major prognostic determinants. In the haematoxylon-eosin dyed preparates which that, pertain to cases in the study group, fixated with 10 % formaldehyde solution and obtained from paraffine blocks prepared with rutin tissue tracing, regardless of previous diagnoses, estrogen reseptor (ER), progesterone reseptor (PR) and c-erB-2 relationship with cytokeratin 5/6 (CK 5/6), cytokeratin 14 (CK14), cytokeratin 19 (CK19), beta-cathenin, e-cadherin, p-cadherin and reseptor of epidermal growht factor(EGFR), and its prognostic importance was investigated.

In our study, cytoplasmic positivity was accepted as “positive” in the 1-9 cells to assessment of -3>+CK5/6 antibody which in 0-3 cells negative for P-cadherin and in 1-9 cells pozitve for CK5/6. As to other antibody, 0=negative, <%10=(+), %10-%50=(++), >%50=(+++)) was estimated, thereby that considering the severity and extensively of 4182-5185 dyed. The centers of insitu carcinoma was excluded from this evaluation. The periphery normal breast tissue was use as otocontrol for CK-19 and CK-14, while the placenta tissue was selected for EGFR antibody as control, and case of invasive breast carcinoma was selected for E-cadherin, P-cadherin and β -cathenin.

In the patients with tripple negative breast carcinoma, examination of EGFR, CK5/6, CK14, CK19, beta-cathenin could not be detected its relationship with E-cadherin and P-caderin which are immunohystochemical determinants, ER, PR and c-erB-2 which major prognostic factors influencing time of survival and take part in planning of treatment procedure. Therefore, it was concluded to be they are could not be use as a reliable prognostic determinant. However, concluded to that confirming of results of these seven determinants which suppose to may be prognostic factor and are used in the study,by its working, may present the more reliable results in terms of prognosis. Furthermore, many study should be conducted with respect to that these determinants are whether used or not in the hystopathological diagnosis of basal type, than expression of basal and luminal type determinants, and determination the association with survival independently other prognostic factors, and they are whether accessory to directing treatment or not.

Key words; Brest carcinoma, EGFR, CK5/6, CK14, CK19, beta-cathenin, E-cadherin and P-cadherin basal type tripple negatif type, prognostic factors.

TABLolar

- Tablo 1:** Hastaların tümör çapına göre dağılımı:
- Tablo 2:** Olguların metastatik lenf noduna göre dağılımı
- Tablo 3:** Çalışma grubundaki hastaların ameliyat şekline göre dağılımı
- Tablo 4:** Olguların evrelere göre dağılımı
- Tablo 5:** Sentinal lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların dağılımı
- Tablo 6:** Hastaların lenfovasküler invazyon yönünden dağılımı
- Tablo 7:** Hastaların östrojen reseptör durumuna göre dağılımı
- Tablo 8:** Hastaların progesteron reseptör durumuna göre dağılımı
- Tablo 9:** Hastaların c-ERB2 durumuna göre dağılımı
- Tablo 10:** Hastaların triple-negatif grup yönünden dağılımı
- Tablo 11:** Hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı
- Tablo 12:** Hastaların EGFR yönünden ekspresyon durumu
- Tablo 13:** Triple-negatif grup içerisinde yer alan ve olmayan hastaların EGFR ekspresyon yönünden karşılaştırılması
- Tablo 14:** Hastaların ck5/6 ekspresyon durumları yönünden dağılımı
- Tablo 15:** Triple-negatif grup içerisinde olan ve olmayan hastaların CK 5/6 ekspresyonu yönünden karşılaştırılması
- Tablo 16:** Hastaların CK 14 ekspresyon durumu
- Tablo 17:** Triple-negatif grup içerisinde olan ve olmayan hastaların CK 14 ekspresyonu yönünden karşılaştırılması
- Tablo 18:** hastaların CK 19 ekspresyon durumları
- Tablo 19:** Triple-neg grubu içerisinde bulunan ve bulunmayan hastaların CK19 ekspresyonu yönünden karşılaştırılması
- Tablo 20:** Hastaların β -katenin ekspresyon durumları
- Tablo 21:** Triple-neg grubu içerisinde olan ve olmayan hastaların β -katenin ekspresyonu yönünden karşılaştırılması
- Tablo 22:** Hastaların P-kadherin ekspresyon durumları
- Tablo 23:** Triple-neg grubunda olan ve olmayan hastaların P-kadherin ekspresyonu yönünden karşılaştırılması
- Tablo 24:** Hastaların E-kadherin ekspresyon durumu
- Tablo 25:** Triple-neg grubunda olan ve olmayan hastaların E-kadherin ekspresyonu yönünden karşılaştırılması

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1: Meme dokusu tabakaları

ŞEKİL 2: Memenin Arterleri

ŞEKİL 3: Memenin Derin Lenfatikleri

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen ' Tez Yazım Kılavuzuna' göre hazırlanmıştır.

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (1). Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18'i meme kanseri nedeniyle oluşmakta ve meme kanserine bağlı ölümler akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır, bazı yayınlarda erken tanı, gelişmiş tedavi ve takip yöntemleri sayesinde kolon kanserinden sonra üçüncü sırada yer aldığı bildirilmiştir(1,2,3,) Modern tedavilere rağmen tüm meme kanserli hastaların 1/2-1/3' ü ölmektedir (4) Son yıllarda meme kanserinin öncelikle tanısında ve bunu takiben tedavisinde yaşanan bilgi değişiklikleri ve ilerlemeler; hastaların sağkalımlarına, hastaliksız yaşama sürelerine önemli katkılarda bulunmuşlardır.

Yeni cerrahi yaklaşımlar, adjuvan ve neoadjuvan kimyasal tedavi, radyoterapi ve hormonoterapi gibi değişik tedavi seçeneklerinin bulunması hangi tedavi modelinin hangi hastaya uygulanacağı sorusunu da beraberinde getirmiştir. Böylece hastaların evrelendirilmesi, sağkalımla ilgili çeşitli klinik, histopatolojik ve immunohistokimyasal parametreler, moleküler incelemeler önem kazanmıştır..

Meme karsinomları, spesifik morfolojik ve immünhistokimyasal özellikleri ve klinik davranışları yönünden pekçok farklı biyolojik antiteyi kapsayan heterojen bir malignitedir. Yıllardır invaziv meme karsinomları yalnızca histolojik tip, grade ve hormon reseptörleri göz önünde bulundurularak sınıflandırılmış, ancak son zamanlarda bu sınıflamanın prognozu belirlemede yeterli olamadığı dikkati çekmiştir. Bu düşünceden yola çıkarak, Stanford grubu ekspresyon profiline göre sınıflamaya öncülük etmiş ve meme karsinomlarını, bu özelliklerine bakarak Luminal-A, Luminal-B, normal meme benzeri, ERB B2 overekspresyonlu ve bazal tip olmak üzere 5 gruba ayırmıştır.(5,6). Bunlardan özellikle bazal tip olanın, klinik davranış, farklı metastatik patern ve tedaviye yanıt açısından diğerlerinden farklı olduğu ve agresiv klinik gidiş gösterdiği dikkati çekmiştir. Sürpriz olmayarak bu subgrubu nedeniyle ortaya atılan patobiyolojik bulmaca ve teropatik mücadele son birkaç yıldır onkologlar, patologlar ve cerrahların dikkatini çekmiştir. Bazal tip meme karsinomu, sadece bir isimlendirilmedi, çünkü bu tümörün neoplastik hücreleri normalde memenin bazal tabakasında bulunan bazal/myoepitelyal hücrelerinde bulunun genleri eksprese ederler ki bunlar CK5/6, CK14, CK17, vimentin, p63, p-cadherin...vb. Bu tümörler genellikle ER,PR ve ERB B2 negatif tümörler oldukları için “triple negative tumor” olarak da isimlendirilirler, ancak bu benzeşme her zaman taban tabana örtüşme sağlamamaktadır. Büyük ilgi odağı olmalarına rağmen, hala

geleneksel olarak kabul edilmiş bir tanımlamaları ve bu tümörlerin nasıl tanı alacağı (İmmünohistokimyasal veya mikroarray polimeraz zincir reaksiyonu) konusunda bir ortak yaklaşım yoktur. Adjuvan kemoterapiye cevap verdikleri tespit edilmiş olmasına rağmen, hala sağkalım kötüdür ve tedavileri daha agresiv yeni yaklaşımları gerektirmektedir.

Çalışma grubundaki olgulara ait doku örneklerinden %10 'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklar kullanıldı. Bu bloklardan elde edilen 5mikron'luk kesitler hazırlandı ve hemotoksilen-eozin (H&E) boya ile boyandı. ,önceki tanılarına bakılmaksızın retrospektif olarak östrojen reseptörü (ER) ,progesteron reseptörü (PR) , ve c-erbB2 'nin sitokeratin 5/6 (CK 5/6) ,sitokeratin 14 (CK14) ,sitokeratin 19 (CK19), beta katenin, e-kadherin, p-kadherin ve epidermal growht faktör reseptör (EGFR) ile olan ilişkisi araştırıldı.

Bu çalışmadaki amacımız Türk toplumunda bazal benzeri meme karsinomunun sıklığını ve histomorfolojik özelliklerini belirlemek, klasik prognostik parametreler , hormon reseptörleri ve cerb B2 ile ilişkisini saptamak ve yeni tedavi protokollerine ışık tutmaktır.

GENEL BİLGİLER

MEME ANATOMİSİ;

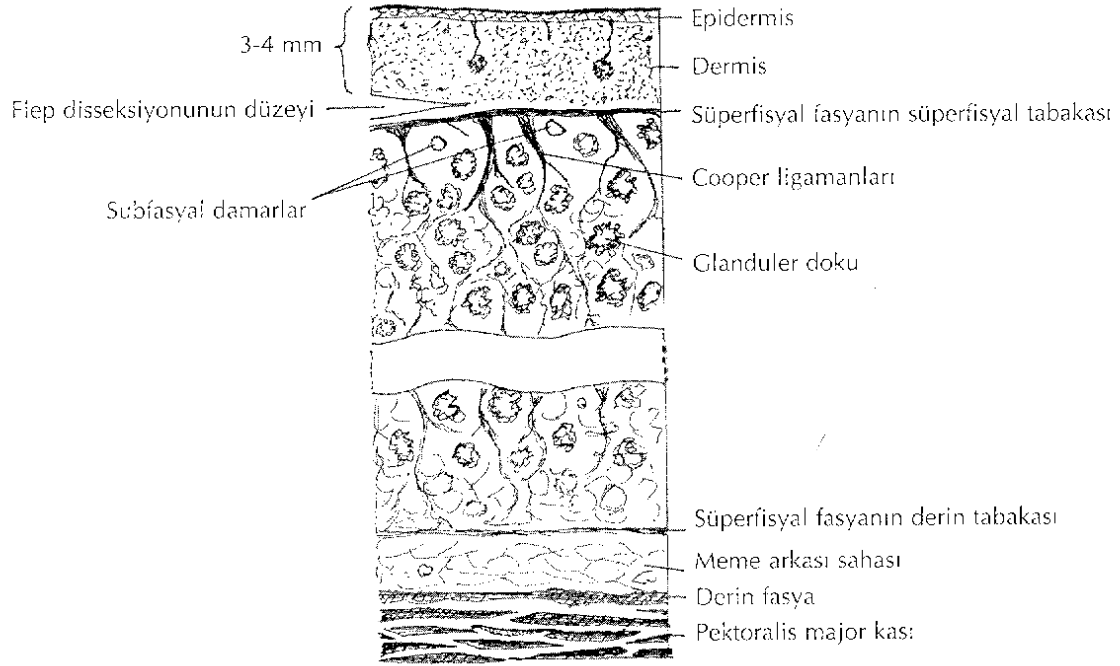
Erişkin bir kadında meme glandı, genellikle ön göğüs duvarının yüzeysel pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur (5). Memeler 2. ile 7. kaburgalar arasında yer alırlar. İçte sternumun kenarından dışta ön ve yan orta aksiller çizgiye kadar uzanırlar.

Memenin üst-dış kadranı diğer kadrana nazaran çok daha fazla glandüler elaman içerdiği için bu kadranda benign ve malign meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun koltuk altına doğru bir uzantısı vardır. Buna “Spence'nin aksiller kuyruğu” denilir. Bu yapı derin fasyayı Langer deliği olarak adlandırılan bir aralıktan geçerek aksillaya kadar uzanır. Memede oluşan tüm fizyolojik olaylar koltuk altı kuyruğunda da kendini gösterir.

Memenin yukarı aşağı çapı ortalama 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı 5-7 cm.dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gram, laktasyonda ise 400-500 gram kadardır (5). Memenin çapları ve sınırları kadından kadına değişebileceği gibi aynı kadında da gebelik, emzirme, şişmanlama, zayıflama ve yaşlılık nedeniyle farklılık gösterebilir.

Memelerin hemen hemen orta bölümüne rastlayan kısmında meme başı ve areola bulunur. Bu bölge meme derisinden daha fazla pigment içerdiğinden rengi koyudur. Rengin koyuluğu östrojen seviyesinin yükselmesi ile artar (6). Meme başlarında gelişmiş cilt papillaları ve yağ bezleri vardır. Kıl folikülü bulunmaz. Areolada ise kıl folikülleri, yağ bezleri, ve aksesuar areolar bezler (Montgomery bezleri) bulunur. Montgomery bezleri areolada küçük kabartılar halinde görülürler.

Meme glandı, aksillaya doğru uzanan kısmı hariç yüzeysel fasyanın yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur (ŞEKİL1).



ŞEKİL 1: Meme dokusu tabakaları

Memede meme dokusundan çevreye doğru uzanan diğ gibi fibröz çıkıntılar mevcuttur. İlk defa Sir Astley Cooper tarafından tarif edildiği için bu fasial septalar Cooper ligamanları olarak isimlendirilmişlerdir (7). Bu ligamanlar yüzeyde, yüzeyel fasyanın yüzeyel tabakası ve cilde, derinde de yüzeyel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışıkır.(8) Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz ligamanlarda kılalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Bu durum özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir.

Eriskin bir kadında meme dokusu dallanan tubuloalveolar glandlardan meydana gelen 15–20 adet lobdan oluşur. Bu tubuloalveolar glandlar aslında dermise ait modifiye ter bezleridir. Lobların her biri 2–4 mm çaplı birer laktifer duktus ile sonlanır. Bunlar meme başında 0,4–0,7 mm çaplı birer orifise açılırlar. Her bir duktus areola altında dilate bir bölüm içerir. Bunlara laktifer sinüs adı verilir. Laktifer duktuslar dallanarak subsegmental ve terminal duktuslara dönüşürler. Terminal duktuslar gevsek bir bağ dokusu stroma ile çevrelenmişlerdir. Memenin fonksiyonel olarak en aktif bölümü olan terminal duktal-lobüler ünite (TDLU) kısa terminal duktus bölümünden ve asinüsten (alveol) meydana gelir. Laktifer duktuslar orifislerine yakın bölümlerde stratifiye skuamöz epitelyum ile döşelidirler. Duktusu döşeyen epitel, laktifer sinüs içerisinde iki sıralı kuboidal hücrelerden oluşan bir yapıya dönüşür. Duktus sisteminin geri kalanı tek sıralı kolumnar ya da kuboidal epitel hücreleri ile

döşelidir. Epitel hücreleri bazal membran üzerinde yerleşim gösterirler. Bazal membranın iç tabakası bazal lamina adını alır.(9)

Meme dokusunda tubulo alveolar glandların sekretuar hücreleri, duktusların epitel ve myoepitel hücreleri bazal lamina üzerindedirler. Myoepitel hücreleri, epitel hücreleri ile bazal membran arasında bir tabaka oluştururlar. Bu hücreler sekretuar bölgelerde de mevcut olmakla birlikte geniş duktuslarda daha belirgindirler.

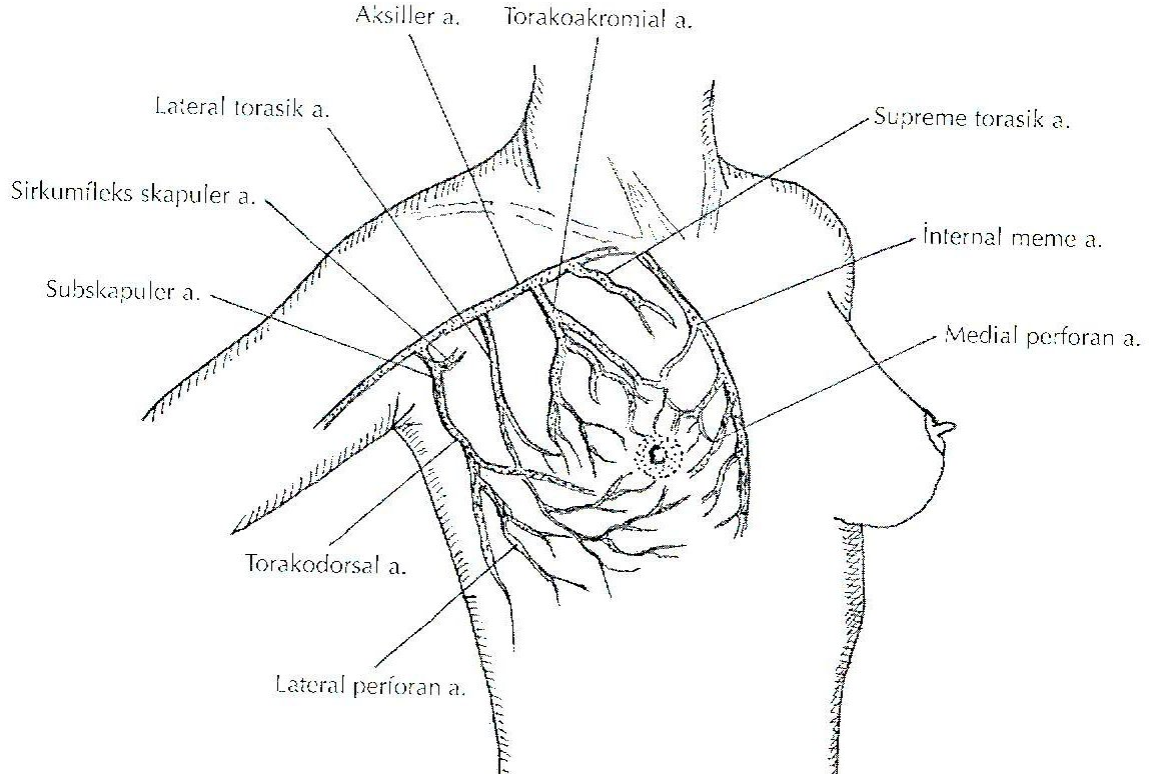
Memenin sekretuar kısmı yaşa bağlı olarak ve gebelik ile laktasyon dönemlerinde değişim gösterir. İnaktif glandda, glandüler komponent azdır. Bu bölüm hemen hemen sadece duktal elemanlardan oluşur. Menstrual siklus sırasında, inaktif meme dokusu hafif derecede değişime uğrar. Siklusun erken dönemlerinde duktuslar lümen içermezler, kordlar şeklinde uzanırlar. Östrojen uyarısı altında, ovülasyon döneminde sekretuar hücreler yüksek kolumnar şekle dönüşürler, asinüs lümenlerinde az miktarda sekresyon görülmeye başlar ve bağ dokusunda sıvı ve lipid birikimi meydana gelir. Daha sonra, hormonal uyarı gerilediğinde gland inaktif haline geri döner.(9)

Memenin arterleri;

Meme kanlanması iyi olan ve bir çok kaynaktan beslenen bir organdır.

Memenin arteriel kanlanmasını sağlayan damarlar ve bunların dalları şunlardır (8,5):

- 1.İnternal mamarien arterin ön perforan dalları
- 2.Lateral torasik arter (Eksternal meme arteri)
- 3.Torako akromial arterin pektoral dalı
- 4.En üst torasik arter (Supreme torasik arter)
- 5.Posterior interkostal arterlerin lateral dalları
- 6.Subskapuler arter
- 7.Torakodorsal arter



ŞEKİL 2: Memenin Arterleri

Memenin yaklaşık %60'ı (özellikle medial ve santral kısımları) internal mamarian arterin ön perforan dalları ile beslenir (10). Subklavian arterin bir yan dalı olan internal mamarian arterin 1.,2.,3., ve 4. ön perforan dalları sternumun kenarı yakınında buldukları interkostal aralıkların düzeyinde göğüs duvarını delerler ve pektoralis major kasını geçerek meme glandının iç kenarına ulaşırlar.

Memenin yaklaşık % 30'u özellikle üst ve dış kadrantlar lateral torasik arterden kan alır (10). Bu arter aksiller arterin ikinci kısmından çıkar ve memenin lateral kısmına ulaşır. Torakoakromial arterin pektoral dallarıda memenin kanlanmasında rol oynar. Torakoakromial arter pektoralis minörün üst kenarı hizasında aksiller arterden çıkar. Aksiller arterin en üst torasik dalı (supreme torasik arter) genellikle göğüs duvarının kanını verir, ancak memeye giden dalları da mevcuttur. Posterior interkostal arterlerin lateral perforan dalları da memeye kan verirler.

Subskapuler arter, aksiller arterin en büyük dalıdır. Lateral göğüs duvarında aşağıya doğru ilerlerken torakodorsal arter adını alır. Bu arter latisimus dorsi ve serratus kaslarını besler. Mastektomi esnasında bu arteriel dallarda ve onlara eşlik eden venlerde bir kanama olursa bunun kontrol edilmesi çok zor olacaktır. Bundan dolayı bu bölgeye "kanlı köşe" ismi verilmiştir . Torakodorsal arter memenin kanlanmasında önemli bir rol oynamaz ,

Ancak sıklıkla metastaz içeren santral ve skapular lenf nodülleri ile çok yakın ilişkileri olduğundan aksiller disseksiyon sırasında bu artere dikkat edilmelidir.

Memenin venleri arterlerin dağılımına uymakta ve onlara eşlik etmektedir.Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar metastatik karsinom embolilerinin de yolculuğunu dolayısıyla da meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler.

Memenin Sinirleri:

Memenin inervasyonu başlıca 2.,3.,4.,5.,ve 6. interkostal sinirler ile sağlanır.(11,12) Aksiller disseksiyon sırasında genelde skapuler ve santral lenf nodlarından geçerek yol aldığı için korunması pek mümkün olmayan torakodorsal sinirin esasen kesilmesinin de pek fazla sakıncası yoktur.Özellikle dikkat edilecek sinir ise serratus anterior kasını inerve eden nervus torasikus longus'tur.(Bell siniri) Aksiller disseksiyon esnasında bu sinir korunmalıdır.Kesilmesi serratus anterior'un felcine ve "skapula alata " durumunun ortaya çıkmasına neden olur (8).

Memenin Lenfatik Sistemi:

İki grup altında incelenebilir:

- 1.Yüzeysel lenfatikler (Deri lenfatikleri)
2. Derin lenfatikler (Parankimal lenfatikler)

Memenin Yüzeysel Lenfatikleri:

Meme glandının üzerindeki derinin lenfatikleridir.Meme embriyolojik olarak ektodermden köken alır.Bundan dolayı lenfatik yapısı diğer bölgelerdeki deri eklerinininkine uymaktadır.Bu bölgede başlıca iki adet lenf ağı bulunmaktadır:

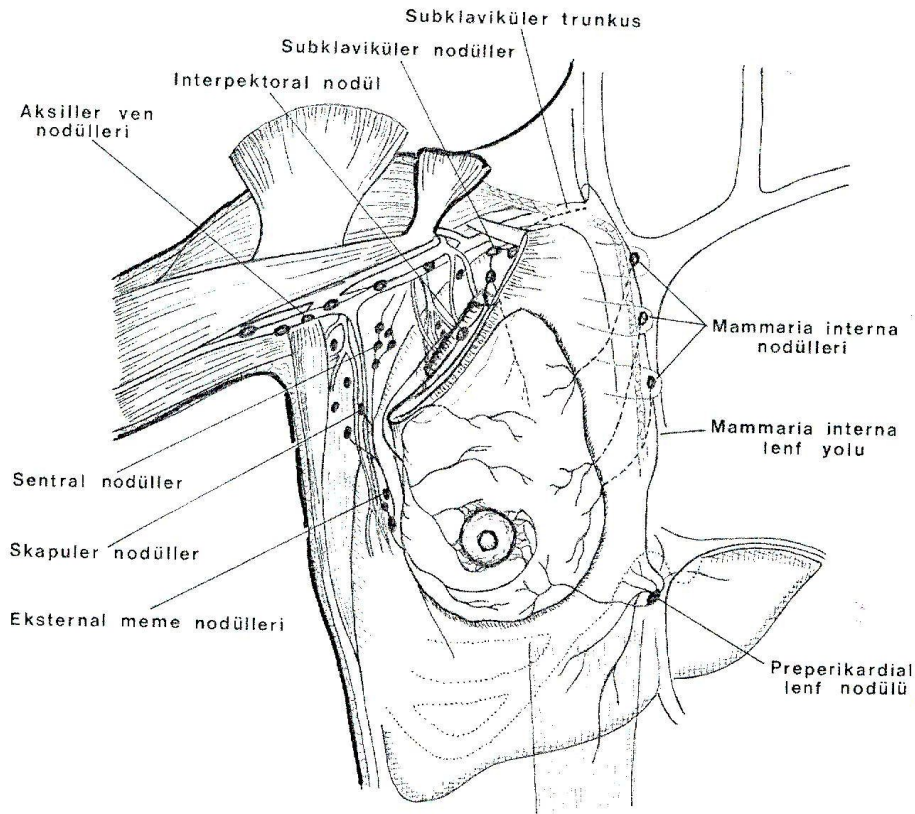
- a) Subepitelyal veya papiller peksus
- b) Subdermal lenfatik peksus

Subepitelyal peksusda kapak yoktur ve lenf akımı herhangi bir yönde olabilir.Subdermal peksusda kapak mevcuttur ve akım tek yönlüdür. Areolanın altında subareolar peksus (Sappey peksusu) bulunur.Memenin yüzeysel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler vasıtası ile aksiller lenf nodüllerine drene olurlar.

Memenin Derin Lenfatikleri:

Laktifer duktusların lenf damarları meme lobüllerinin civarında ince bir şebeke oluştururlar. Bu şebekeden çıkan bir çok toplayıcı lenfatik trunkus mevcuttur. Bu trunkusların yani memedeki lenfatik yayılımının esas yönü hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. En son Halsell lenfanjiografi ile meme içindeki lenfatiklerin sentrifugal olarak areolar bölgeden aksilaya doğru seyrettiğini göstermiştir (13).

Bugün kabul edilen görüş meme içindeki lenf akımının derin subkutanöz ve intramammar lenfatik damarlardan sentrifugal olarak aksiller ve internal meme lenf nodüllerine doğru olduğudur.



ŞEKİL 3: Memenin Derin Lenfatikleri

Hultbarn ve arkadaşları meme içine radyoaktif altın (Au 198) injeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını tayin etmişler memedeki lenfin yaklaşık % 97'sinin aksiller nodüllere ve % 3'nün internal meme zincirine aktığı kanaatine varmışlardır (14).

Aksiller Lenf Nodülleri

Aksiller lenf nodülleri sayısı 20 ile 40 arasında değişen(13), çoğu aksiller arter ve dalları etrafında toplanan memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturan yapılardır. Aksiller lenf nodülleri 6 grupta incelenir(15-16).

1. Eksternal mammae grubu (anterior ya da pektoral grup): Lateral torasik damarlar ile birlikte pektoralis majör kasının dış kenarı altında bulunur. Genellikle memenin dış-yan kısımlarından gelen lenf damarlarını alırlar. Bu lenf nodüllerinden çıkan efferent lenfatikler büyük ölçüde santral lenf nodüllerine ve kısmen de subklaviküler lenf nodüllerine giderler.

2. Skapuler grup (posterior veya subskapuler grup): Aksilla arka duvarının alt kenarında, toraks yan duvar ile musculus latissimus dorsi arasında uzanırlar. Skapuler nodüller memenin alt ve dış kısmının lenfatik drenajını sağlarlar ve efferent lenfatikler ile santral ve subklaviküler lenf nodüllerine giderler. Bu grubun üst bölümündeki lenf nodülleri arasından interkostobrachial sinirler geçer.

3. Santral grup: Aksilla merkezindeki yağ dokusu içinde gömülüdürler. Deriye yakın olduklarından en kolay palpe edilen gruptur. Çok defa diğer grupların lenfi santral nodüllere direne olduğu için, metastazlar da en sık bu nodüllerde oluşur. Santral nodüller aksiller lenf nodülleri içinde en önemli gruptur.

4. İnterpektoral grup (Rotter nodülleri): Pektoralis majör ve minör kasları arasında, thorakoakromial damarların pektoral dalları boyunca bulunur, efferentleri santral ve subklaviküler lenf düğümlerine gider.

5. Aksiller ven grubu (lateral grup): Aksiller venin lateral kısmı boyunca ve bu venin iç tarafında veya arkasında bulunurlar. Kolun lenfatik drenajını alırlar.

6. Subklaviküler grup (apikal grup): Musculus pektoralis minorün üst bölümünün medialinde, aksiller venin kenarı boyunca aksilla apeksinde bulunur. Subklavian nodüllere, diğer aksiller lenf nodülü gruplarından gelen efferent damarlar açılırlar, bu efferent yollar subklavian trunkusu oluşturur. Bu da internal juguler vene, subklavian vene veya ikisinin birleşme yerine dökülür. Sol tarafta ise ductus thoracicus ile birleşir.

Mammaria interna Lenf Yolu

Mammaria interna lenf yolu, diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden kaynağını alır, retrosternal bölgede kotlarla sternumun birleşme yerinin 2-3 cm dışında internal mammarian arter ve venin yanında ve 1-6. intercostal aralıkta bulunurlar. Endotorasik fasya ile çevrilmişlerdir. Lenf nodülleri 3-8 arası değişen sayıda, 1-3 mm boyutunda olup, ilk iki interkostal aralıkta vasküler yapıların medialinde, diğerlerinin lateralinde bulunurlar, preperikardial lenf nodüllerine, ligamentum falsiform ve rotundum yoluyla karacigerin ön ve üst kısmından, meme glandının alt iç kadranından, diafragmanın ön kısmından, rectus abdominis kasının üst kısmından ve rektus kılıfından toplayıcı lenfatikler yoluyla gelir.

Mammaria interna lenf nodüllerinden çıkan lenf damarları yukarı yönde seyrederek bronkodiastinal trunkusa ulaşır. Sağ taraftakiler jugulosubklavian köşeye, soldakiler ise ductus thorasicusa dökülür. Substernal bölgede her iki mammaria interna grubu birbiri ile ilişkilidir. Memenin lenf drenajı genellikle bölgesel lenf nodüllerine olmaktadır, tümör hücrelerinin lenf yollarını tıkaması sebebiyle aşağıdaki durumlarda olduğu gibi farklı yönlerde drenaj olabilir.

Tümör hücreleri, memenin alt iç ve dış kadranının lenfatiklerinin rectus kası lenfatikleri ile ilişkisinden dolayı göbeğe, ligamentum rotundum aracılığıyla karaciğere, linea alba yoluyla periton ve karın boşluğuna yayılım yapabilir. Ayrıca meme cildi lenfatiklerinin karşı taraf lenfatik sistemi ile subepitelyal pleksus aracılığıyla olan ilişkisi nedeniyle bir taraftaki tümör diğer meme ve aksillaya yayılabilir.

MEME KANSERİ

İNSİDANS:

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve 40-44 yaş arası kadınlarda kanser ölümlerinin başlıca nedenidir. Kadınlarda görülen tüm kanserlerin % 32'sini meme kanseri oluşturur ve tüm kanserlere bağlı ölümlerin % 19'undan sorumludur. Bir kadının yaşamı boyunca meme kanserine yakalanma şansı en az 10 da 1 dir. Yeni değerlendirmelere göre belki de daha yüksektir. Amerikan Kanser Derneği'nin tahminine göre, 9 kadından birinde yaşamı boyunca meme kanseri ortaya çıkmaktadır; bu oranın, yüzyılın sonunda 7 de 1 olacağı ileri sürülmüştür(17). Çok nadir olmakla beraber erkeklerde de görülebilir. Meme kanserinin görülme erkek kadın oranı 1/100-125 dir.

Meme Kanseri tüm ülkelerde bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde 2006'da ~240.000 yeni meme kanseri tanısı konulacağı ve ~40.000 kadının da meme kanserinden öleceği tahmin edilmektedir(18)

Meme kanseri dünya çapında bir epidemiyolojik problemdir. Mortalite oranları en fazla 27.7/100000 ile İngiltere ve Galler'den verilmektedir. Amerika'da 22.0/100000 ve en düşük mortalite oranları 2.6/100000 ile Güney Kore'den bildirilmektedir. Endüstriyel ülkelerde yaşayan kadınlarda gelişmemiş ülkelerde yaşayan kadınlara oranla meme kanseri daha fazla görülmektedir. (17).

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ;

Meme kanseri biyolojik ve klinik açıdan heterojen özellikler göstermektedir. Meme kanserinde oluşan denetimsiz hücre çoğalması genellikle genomik instabilite belirtileri ve belirli epitelyal özelliklerin ortadan kalkması gibi değişiklikler sergilemektedir. Bu yüzden kanser gelişimine neden olan moleküler mekanizmaların ve her hastanın tümörünün özelliklerinin belirlenmesi ve buna en uygun tedavi yönteminin uygulanması büyük önem taşımaktadır.

Bugün ,meme kanserinin etyolojisinde rol oynayan faktörlerin tümü bilinmese de ,bu konuda yapılan deneysel,epidemiyolojik ve klinik araştırmalar sonucu elde edilen veriler, pek çok noktayı açığa çıkarmıştır.En önemli risk faktörleri arasında yaş ,genetik yatkınlık ve aile hikayesi ,hormonal, nutrisyonel ,morfolojik etkenler ve radyasyon yer almaktadır.(28)

MEME KARSİNOMUNDA RİSK FAKTÖRLERİ;

1.Coğrafi etkiler :ABD ve batı ülkelerinde meme kanseri insidansının 4-7 kat fazla oluşu, bu ülkelere dışarıdan göç edenlerde de birkaç jenerasyon sonrasında kanser oranının artması yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının (yağdan zengin, alkol alımı..vb) etyolojide rol oynadığı düşüncesini desteklemiştir. Radyasyona maruz kalanlarda DNA hasarına bağlı olarak 10-15 yıllık bir süre içerisinde meme kanseri riskinde % 20-30'a varan artışlardan bahsedilmektedir.(19,20)

2.Yaş: 20 yaş altında seyrek, fakat menapoza doğru sürekli bir artış, ardından daha yavaş bir artış gözlenmektedir. Yaş ve kanser arasındaki ilişkinin önemi genellikle kabul edilmekte ise de, memede fizyolojik yaşlanma süreci ile meme kanseri riski arasındaki ilişki iyi incelenmemiştir.

3.Cinsel olgunluk süresi: Erken menarj ve geç menapozda risk artar. 13 yaşından önce adet görmeye başlayan bir kadında meme kanseri rölatif riski, daha sonra adet görmeye başlayan kadınlarınkinin iki katıdır. Doğal olarak menapoza 55 yaşından sonra giren kadınlarda riskin, 44 yaşından önce menapoza girenlerinkinin iki katı olduğu bildirilmiştir. Kadının ilk doğum yaptığı yaş da önemlidir. ilk doğumu 19 yaşın altında yapan kadın için meme kanseri riski,hiç doğurmayan kadının % 50'si kadardır.(21)

4.Genetik Faktörler; Meme kanserinde mutasyonlar onkojen ekspresyonunda artmaya ve tümör supresör genlerin fonksiyonlarında kayıplara yol açmaktadır.Bu genlerin en karakteristiklerinden biri epidermal büyüme faktör reseptör ailesinden cerb-B2'dir. İnsan meme kanserlerinde en çok değişikliğe uğrayan gen p53 olup siklin bağımlı kinazların inhibitörlerini aktive ederek hücre siklus progresyonunu inhibe eder. Sitokinler ve siklinler hücre siklusunda hücrenin G1 fazından S fazına geçişinde rol oynarlar.

5. Obesite: Artan risk yağ depolarındaki östrojen sentezine bağlanmaktadır.

6. Alkol: Meme kanseri riski ile en güçlü bağlantı alkol alınmasıdır. Çeşitli çalışmalardan alınan sonuçlara göre günlük alkol alım miktarının artışı ile rölatif risk de artar. 30 yaşından önce alkol almanın, bir kadının meme kanserine yakalanması riski bakımından daha sonraki yaşlarda alkol kullanmaktan daha önemli olduğu ileri sürülmüştür.(22)

7. Oral kontraseptifler: Kesinliğe kavuşmuş bir risk artışı yoktur. Belirgin artış olmaması son zamanlarda kullanılan yeni kuşak oral kontraseptiflerdeki östrojen ve progesteronun dengeli içeriğine bağlanmaktadır.35 yaş altında 10 yıldan fazla oral kontraseptif kullanan kadınlarda riskin 1.3 kat arttığı ileri sürülmektedir.(23)

8. Atipik epitelyal hiperplazi ile birlikte olan fibrokistik değisikliklerde risk 4,4 kat artar. Selüler proliferasyon bulunan kadınlar için riskin orta derecede (1,6 kat) artmış olduğu kabul edilmektedir. Nonproliferatif lezyonlarda, meme kanseri riski genel popülasyondaki kadınlarınkinden fazla değildir. Meme kanseri aile öyküsü olan bir kadında proliferatif süreç atipik hiperplazi ile birlikte ise riskin dramatik bir biçimde (9 kat) arttığı bildirilmiştir (23,24).

9.Heredite; Anne ya da kızkardeşte meme kanseri öyküsü, riski 2-3 kat arttırır. ikinci derece bir akrabasında meme kanseri öyküsü olan kadın için risk iki kattan az artar. Birinci derece akrabalarından ikisinde meme kanseri görülen, birinci derece akrabasında bilateral meme kanseri görülen ya da birinci derece akrabasında meme kanseri 40-45 yaşından önce ortaya çıkan kadınlarda risk daha da artar. Meme ve over karsinomları ile ailesel ilişki gösteren, belirgin otozomal dominant geçişli seyrek yüksek riskli aileler vardır. Genellikle meme kanserlerinin % 10-15'i aile öyküsüyle ilgilidir, bunların da küçük bir kısmında, dominant geçen meme kanserine eğilim genleri söz konusudur.

Aile öyküsü olan meme kanserli kadınların 1/3 ünde BRCA-1gen mutasyonu saptanmıştır.BRCA-1 geninin over ve meme kanserlerine eğilimi arttırdığı otozomal dominant geçiş gösterdiği bildirilmektedir.Her 200 kadından birinde bu genin mutasyona uğradığı bulunmuştur.Mutasyona uğrayan BRCA-1 geni taşıyanlarda, 70 yılda meme kanser gelişme riskinin %85 olduğu belirtilmektedir.Meme ve over kanserleri ile ilişkili olan bu gen tüm yaş gruplarındaki meme kanserli kadınların %4 de 30 yaşından önce meme kanserine yakalananların %33 de ,40-45 yaşları arasındaki kadınların %13 de 80 yaş ve üzerindeki meme kanserlerinin %1 de bulunur (28,29,30).

10. Daha önce meme kanseri geçirmiş olmak: İnvaziv kanser nedeni ile mastektomi yapıldıktan sonra diğer meme izlenirken, bu memede de bir kanser ortaya çıkma riski her yıl için % 0,5-1' dir.

11. Hormonal etkiler:Meme kanseri oluşumu ile ilgili bilinen hormonal risk faktörlerinin, memenin östrojene ve muhtemelen progesterinlere kümülatif maruz kalması ile ilgili olduğu sanılmaktadır (25,26). Normal meme epiteli östrojen ve progesteron reseptörlerine sahiptir. Östrojen ve Progesteron reseptörleri duktal ve lobuler hücrelerde luminal bölgede yer almaktadır . Meme tümörlerinin % 60-70'i ER (+) olduğu halde ancak bunların yarısı ile üçte ikisi hormonal tedaviye yanıt verir. Buna karşılık ER(-) hastaların da bir bölümü hormon tedavisinden yararlanırlar. Bunun nedeni bilinmediği gibi normal ve malign hücrelerdeki reseptörlerin yapısal ve işlevsel açıdan aynı özellikleri taşıyıp taşımadığı da henüz bilinmemektedir.

Endokrin tedaviye yanıt açısından önemli rol oynayan PR ekspresyonu,östrojen hormonu ve reseptörünün etkileşimi ile regüle edilmektedir. Normal insan meme epitelinde PR'nün ER'ne bağımlı olup olmadığı ve luminal hücrelerde bu iki reseptörün birlikte bulunup bulunmadığı netleşmemiştir. PR(+) kanserlerin %70'i hormonal tedaviye cevap verirken PR(-) kanserlerin de % 25-30 kadarı hormonal tedaviden yararlanır (27).

Büyüme promotorları (transforme edici GF, epidermal GF, trombositen derive GF, fibroblast GF) ve büyüme faktör inhibitörleri meme kanser hücreleri tarafından salgılanır ve bunlar tümör progresyonunun otokrin mekanizmasında görev alırlar. Bu büyüme faktörlerinin oluşumu östrojene bağımlıdır ve dolanan hormonlar, kanser hücrelerince salgılanan hormon reseptörleri ve tümör hücreleri tarafından oluşturulan otokrin büyüme faktörleri arasındaki interaksiyonların meme kanser progresyonunda görev aldığını düşündürmektedir.

12,Radyasyon;Özellikle pubertal dönem ile 30 yaş arasında iyonize radyasyona maruz kalanlarda meme kanser gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir. Japonya'da atom bombası sonrası radyasyona maruz kalan kadınlarda lenfoma veya başka bir tümör nedeniyle çocukluk çağında radyoterapi gören kadınlarda meme kanser riskinin 2-4 kat arttığı bildirilmiştir.(28,30).

KLİNİK VE TANI;

Meme kanseri sol memeyi sağ memeye göre biraz daha sık tutar Hastaların %4-10' nunda iki taraflı birincil tümörler vardır ya da birincinin ardından ikinci birincil tümör gelişir. Meme içinde tümörlerin yerleşim oranları aşağıda belirtildiği gibidir:

| Tutulan bölge | Yüzde |
|----------------------|--------------|
| Üst dış kadran | 50 |
| Santral bölüm | 20 |
| Alt dış kadran | 10 |
| Üst iç kadran | 10 |
| Alt iç kadran | 10 |

Klinik olarak meme kanseri ,ele gelen kitle, meme başı akıntısı, meme başında çekilme veya ülserasyon, meme derisinde kızarıklık, ülser, ödem, portakal kabuğu görünümü ve klinik bulgu olmadan tesadüfen saptanan yolu ile karşımıza çıkmaktadır.(31,32). Kendi

kendine meme muayenesi, mammografi ve klinik meme muayenesi meme kanserinin erken tanısı için önerilen başlıca erken tanı yöntemleri olarak tanımlanır.

Meme şikayetleri olan bir hastanın hikayesini alırken bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Bu nedenle premenstruel rahatsızlık, meme başı akıntısı ve meme başında son zamanlarda ortaya çıkan bir çekilmenin olup olmadığı sorulmalıdır. Aynı şekilde ailede meme kanseri varlığı araştırılmalıdır. Çocukların sayısı, emzirme öyküsü, ilk adet başlangıç tarihi, ilk gebelikteki yaşı, menstruasyon durumu ve son adetini gördüğü tarih dikkatle kaydedilmelidir.

Fizik muayene inspeksiyonla başlar. Bu amaçla hasta, yüzü hekime dönük olacak şekilde oturtulur. Memelerde asimetri, ödem, kızarıklık, deride ve meme başında çekilme araştırılır. Meme derisinde çekilme varsa hastanın öne doğru eğilmesi sağlandığında bu çekilmenin daha da artıp artmadığı saptanır. Hasta yine oturur durumda iken aksilla ve supraklavikuler bölgenin palpasyonu yapılır ve bulgular kaydedilir. Daha sonra hasta sırtüstü yatırılır ve muayene edilecek tarafın omuz altına küçük bir yastık konarak yükseltilir.

Memenin iç kadrantları muayene edilirken o tarafın kolu başın üzerine, dış kadrantların palpasyonu yapılırken de kol hastanın yanına getirilir. Eğer bir kitle palpe edilirse yeri, büyüklüğü, kıvamı, fikse olup olmadığı araştırılarak kaydedilir. Ek olarak kitlenin yüzeyinin karakteri (düzgün, kaba veya nodüler oluşu) ve bu kitlenin çevre meme dokusu ile ilişkisi saptanmaya çalışılır. Tümöre ait retraksiyonu ortaya çıkarmak veya daha belirgin hale getirmek için de hastaya ellerini beline koyup sıkması söylenir. Bu durumda pektoral kasların kasılmasına bağlı olarak tümörün üzerindeki deride çukurlaşma görülür. Hastanın meme başından akıntı şikayeti varsa parmakla areola evresinde, saat istikametinde olacak şekilde, bastırarak bu akıntının tek veya birden fazla duktustan geldiği ortaya konur. Ayrıca gelen sıvıda kan olup olmadığı araştırılır, sitolojik çalışma yapılır.

Üç boyutlu meme yapılarının X ışını kullanarak iki boyutlu (kraniokaudal ve lateral) görüntülenmesi esasına dayanan mamografi memede ele gelen lezyonlara göre çok daha erken bir evrede olan, klinik olarak gizli durumdaki, palpe edilemeyen meme kanserlerini açığa çıkarır. Mammografi klinik muayenede benign ya da malign patolojik bulgunun bulunduğu ipsilateral memede de çekilmelidir. Böylece erken kanser ya da multisentrik, senkron malignansi odaklarının belirlenmesi sağlanmış olur. Palpe edilen kitle benign de olsa memenin herhangi bir bölgesinde erken kanser odağı bulunabilir. Mammografi meme kanseri belirtisi ve bulgusu olan olguların yanında, klinik olarak yüksek risk grubundaki kadınlarda, klinik muayeneleri ile birlikte yılda bir çektilmelidir. Memeye ilgili yakınması olsun ya da olmasın 40 yaş üstündeki tüm kadınlarda klinik muayeneye ek olarak yılda bir çektilmelidir.

Mammografide tanı için önemli olan iki çeşit görüntü vardır; bunlar kalsifikasyonlar ve özel biçimli artmış dansite bölgeleridir.

Mammografilerde izole belirgin kanallar, asimetric dansite artışı, meme yapısında distorsiyon, meme derisinde kalınlaşma ve önceden çekilen mammografilere göre artmış dansite gölgesi maligniteden kuşkulandıran belirtilerdir. Malignensi için karakteristik olan kalsifikasyonlardır. Kalsifikasyonlar nekrotik sellüler artıkların mineralizasyonu ile oluşmazlar. Lobuloduktal kompleksdeki artmış sellüler aktivite sonucu kalsiyum hidroksiapatit ya da trikalsiyum fosfat yapısındaki sekresyon ürünleridirler. Minimal erken kanser tanısı koyduran en değerli belirti, noktalar şeklinde serpintili küçük kalsifikasyon odaklarıdır. Böyle noktalar şeklinde serpintili kalsiyum odaklarının % 50'sinde kanser bulunur. Diğer % 50'sini ise adenozis, papillomatozis, duktal ektazi ve küçük kistlerin kalsifikasyonları oluşturur.

Ultrasonografi memedeki solid ve kistik kitleleri birbirinden ayırt edebilir, ancak 5 mm'den küçük kitleleri ve kalsifikasyonları gösterememesi erken meme kanseri tanısı koydurmadaki eksiklikleridir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi poliklinik şartlarında uygulanabileme kolaylığı taşıyan duyarlı bir yöntemdir. Kitle baş ve işaret parmakları arasında sabit bir hale getirildikten sonra kitlenin üzerindeki deriden kitleye girilir. Kistik ise sıvı boşaltılarak sitolojik incelemeler yapılır. Kitle solid ise enjektörün pistonu geri çekilerek aspirasyon materyali alınır ve bir lam üzerine yayılarak sitolojik muayeneye gönderilir. Ancak negatif sitolojik muayene meme kanseri ihtimalini ortadan kaldırmayabilir. İnce iğne aspirasyon biopsisi ile %5 yalancı negatiflik ve %0,5'in altında yalancı pozitiflik bildirilmektedir.

Cor biyopsi ile memeden uzunca silindirik doku örneği çıkarılır. En sık kullanılan iğne tru-cut iğnesidir. Bu yöntemin spesifikliğı %98, sensitivitesi %100 olarak bildirilmiştir. İİAB sadece sitolojik inceleme yapılabilirken cor biyopsi ile histolojik yorum ve hormon resöptörü de bakılabilir.

Meme biyopsisi lokal veya genel anestezi altında yapılabilir. Genel anestezi altında yapıldığında 'frozen section' yöntemi ile tanı konularak aynı seansta gerekli cerrahi tedavi uygulanabilir. Meme biyopsisi eksizyonel ve insizyonel olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Küçük kitlelerde eksizyonel, büyük kitlelerde ise insizyonel biyopsi tercih edilmelidir. Sadece mammografik olarak saptanan klinik olarak palpe edilemeyen lezyonlarda bir tel klavuz yardımı ile radyolojik olarak lokalizasyon sağlandıktan sonra cerrahi eksizyon yapılır.

MEME TÜMÖRLERİNDE HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Meme tümörlerinin histolojik sınıflaması 1982 yılında Dünya Sağlık rgt tarafından yapılmıştır. 2003'te örgüt yeni bir histolojik sınıflandırma yayınlamıştır (14).

Epitelial Tümörler

1-İnvaziv Duktal Karsinom

-Not Otherwise Specified (NOS)

-Mikst tip karsinom (%10-49'una NOS eşlik eder)

-Pleomorfik karsinom (%50'den fazla pleomorfik hücre içeren high grade duktal karsinom)

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

-Koryokarsinomatz zellikli karsinom (Beta HCG % 60 NOS alanda pozitif)

-Melanotik zellikli karsinom (Meme derisi tutulumu olmaksızın melanin varlığı)

2-İnvaziv lobuler karsinom

3-Tubuler karsinom

4-İnvaziv kribriform karsinom

5-Medüller karsinom

6-Müsinöz karsinom ve bol müsin içeren diğer tümörler

-Müsinöz karsinom

-Kistadenokarsinom ve kolumnar hücreli müsinöz karsinom

-Taşlı yüzük hücreli karsinom

7-Nöroendokrin tümörler

-Solid nöroendokrin hücreli karsinom

-Atipik karsinoid tümör

-Küçük hücreli/yulaf hücreli karsinom

-Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

8-İnvaziv papiller karsinom

9-İnvaziv mikropapiller karsinom

10-Apokrin karsinom

11-Metaplastik karsinomlar

-Saf epitelial metaplastik karsinom

*Skuamoz hücreli karsinom

*İğsi hücre metaplazili adenokarsinom

*Adenoskuamöz karsinom

- *Mukoepidermoid karsinom
- Mikst epitelyal/mezenkimal metaplastik karsinomlar
- 12-Lipitten zengin karsinom
- 13-Sekretuar karsinom
- 14-Onkositik karsinom
- 15-Adenoid kistik karsinom
- 16-Asinik hücreli karsinom
- 17-Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom
- 18-Sebase karsinom
- 19-İnflamatuar karsinom
- 20-Lobuler neoplazi
- Lobuler karsinoma insitu
- 21-İntraduktal proliferatif lezyonlar
- Sıradan (usual) duktal hiperplazi
- Düz (flat) epitelyal hiperplazi
- Atipik duktal hiperplazi
- Duktal karsinoma insitu
- 22-Mikroinvaziv karsinom
- 23-İntraduktal papiller neoplaziler
- Santral papillom
- Periferik papillom
- Atipik papillom
- İntraduktal papiller karsinom
- İntrakistik papiller karsinom
- 24-Benign epitelyal proliferasyonlar
- Adenosis
- *Sklerozan adenosis
- *Apokrin adenosis
- *Blunt duktus adenosis
- *Mikroglandüler adenosis
- *Adenomyoepitelyal adenosis
- 25-Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon

26-Adenomlar

- Tubuler adenom
- Laktasyon adenomu
- Apokrin adenom
- Pleomorfik adenom
- Duktal adenom

Myoepitelial Lezyonlar

- 1-Myoepiteliosis
- 2-Adenomyoepitelial adenosis
- 3-Adenomyoepitelioma
- 4-Malign myoepitelioma

Mezenkimal Tümörler

- 1-Hemanjiom
- 2-Anjiomatosis
- 3-Hemajioperisitom
- 4-Psödoanjiomatöz stromal hiperplazi
- 5-Myofibroblastom
- 6-Fibromatosis (agresiv)
- 7-İnflamatuvar myofibroblastik tümör
- 8-Lipom
- Anjiolipom
- 9-Granüler hücreli tümör
- 10-Nörofibrom
- 11-Schwannom
- 12-Anjiosarkom
- 13-Liposarkom
- 14-Rabdomyosarkom
- 15-Osteosarkom
- 16-Leiomyom
- 17-Leiomyosarkom

Fibroepitelial Tümörler

- 1-Fibroadenom
- 2-Phylloides tümör
- *Benign
- *Borderline
- *Malign
- 3-Periduktal stromal sarkom, low grade
- 4-Meme hamartomu

Meme Başı Tümörleri

- 1-Meme başı adenomu
- 2-Siringomatöz adenom
- 3-Meme başının Paget hastalığı

Malign Lenfoma

- 1-Diffüz large B hücreli lenfoma
- 2-Burkitt lenfoma
- 3-Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma, MALT tip
- 4-Foliküler lenfoma

Metastatik Tümörler

Erkek Meme Tümörleri

- 1-Jinekomasti
- 2-Karsinom
- İnvaziv
- İn situ

Meme kanserlerinin en sık rastlanan histolojik tipi invaziv duktal karsinom olup tüm meme kanserlerinin yaklaşık %75 ni oluşturur.(28,32) İnvaziv duktal karsinomda,tümöral doku makroskopi olarak iyi sınırlı olabileceği gibi çoğunlukla infiltratif sınırlı ve çevre dokulara ışınal uzantılar yapan kitleler şeklinde görülür.(28) .Tümörün kıvamı kesit yüzeyi,stroma miktarına bağlı olarak değişiklikler gösterir.Stroması bol olan tümörler(skiröz karsinom) sert kıvamlı ,gri-beyaz renkli ,çekintili bir kesit yüzeyine sahiptir ve stromada elastosis hakimse hafif sarımsı renkte görülürler.Ayrıca kesit yüzeyinde nekroz,kalsifikasyon veya elastosisi yansıtan tebeşirimsi beyaz çizgilenmeler izlenir. Buna karşın stroması az ,daha sellüler tümörler,sarımsı kahverenkli olup , daha yumuşak kıvamlıdır ve kesit yüzeyleri

kabarık görünümdedir. Bazı tümörlerde belirgin olarak kistik değişiklikler ,kanama ve nekroz izlenebilir.(31,32,33) .Tümörlerin büyüklüğü birkaç milimetreden 14 santimetreyi aşan boyutlara dek değişebilir. Tümör çapının makroskopik ölçümü prognostik açıdan önem taşımaktadır. Fiksasyon sonrasındaki ölçüm ,dokunun bir miktar küçülmesi nedeniyle tümörün gerçek büyüklüğü konusunda yanılgılara yol açabileceği için tümör çapının ölçümü taze materyalde yapılmalıdır. Tümörlerin bir çoğu asimetric şekilli olduklarından ölçümde genellikle en büyük çap baz alınır ki bu ölçümün yapılabilmesi için patoloğa materyalin sağlam biçimde teslim edilmesi gerekir.(33). Mikroskopik olarak invaziv duktal karsinomlar ekspansif şekilde görülebilecekleri gibi çevre meme ve yağ dokusuna yayılım gösteren infiltratif sınırlara sahip olabilirler. Histolojik olarak tümör ,elastik dokudan zengin yoğun fibröz stroma içerisinde yer alan yuvalanmalar ,kordonlar, tübüller ve düzensiz solid alanlar oluşturan ve bazı alanlarda ise tek tek dağılım gösteren tümöral hücrelerle karakterlidir.Tümör hücreleri genellikle iri hiperkromatik, bazılar veziküle nükleuslu ve belirgin nükleollü olup değişen derecelerde pleomorfizm ve mitotik figür gösterirler.

Tübüller ve hücre kümeleri çevresinde myoepitelyal hücreler ve bazal lamina yoktur. Bu tümörler, selülerite derecesi, stromal reaksiyonların yaygınlığı ,nekrozun varlığı veya yokluğu,inflamatuvar infiltrasyonun varlığı ve miktarına göre çeşitli histolojik görünümlere sahip olabilirler.İnvaziv duktal karsinomların yaklaşık %20 de yoğun lenfoplasmositik infiltrat görülebilir.Olguların büyük bir bölümünde in situ duktal karsinom alanları bulunabilir.bazı tümörlerde in situ komponent hem duktal hemde lobüler karakterde olabilir. Skuamöz veya apokrin metaplazi ile berrak hücre değişiklikleri görülebilir.Olguların %60 'ında kalsifikasyon tespit edilir. Nadiren psammom cisimcikleri ve granülamatöz inflamasyon bulunabilir. Periferik sinirler çevresine ,lenfatik ve kan damarlarına invazyonlar oluşturabilir.(28,32,33)

Histolojik grade'leme, rutin histopatolojik incelmanın bir parçası olarak uygulanmaktadır.Bloom ve Richardson tarafından 1957 yılında önerilen 1991 yılında Elstone tarafından modifiye edilen sistem, en çok kullanılan grade' leme yöntemidir.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER:

Meme kanserinde tanıdan sonraki doğal seyir hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Aynı tümör çapına sahip olan ve takip edilen hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkmakta iken diğerleri sağlıklı olarak yaşamaya devam etmektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış

farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır:

- Tümör çapı
- Aksiller lenf gangliyonu tutulumu
- Histolojik tümör tipi, histolojik grade
- Hormon reseptörleri (Östrojen ve Progesteron reseptörleri)
- Tümör proliferasyon hızı (mitoz sayısı, Timidin işaretleme indeksi, S-faz reaksiyonu, immün histokimyasal işaretleyiciler)
- Moleküler prognostik faktörler (enzimler, cerb- B2, onkosüpresör genler)

Bunlardan bazılarının (tümör çapı, koltuk altı tutulumu, tümörün histolojik özellikleri, hormon reseptörleri) prognoz belirlemedeki rolü çok iyi bilinmesine rağmen , bazıları (c-erbB2, tümör baskılayıcı genler) ise henüz araştırılmaktadır.

Tümör çapı: Tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür (34). Tümör çapının klinik ve patolojik ölçümleri arasında büyük çelişkiler saptanabilmektedir. Bu nedenle patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve esas alınması gerektiği vurgulanmıştır (35). Tümör çapı aksiller nod tutulumunu da etkiler. Çap büyüdükçe aksiller tutulumun yanında tutulan nod sayısında da artış söz konusudur. Aksiller tutulum gösteren küçük çaplı tümörlerin prognozu, büyük çaplı olanlara göre daha iyidir. Tüm nodal tutulum kategorilerinde tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kısalmaktadır (36).

Özellikle aksiller tutulum göstermeyen primer meme tümörlü hastalarda tümörün meme içindeki lokalizasyonu da prognostik önem taşımaktadır. Medial tümörlere göre lateral lokalizasyonlu tümörlerin aksiller metastaz yapma olasılığı daha fazladır. Tümör çapı, tümör dinamiği yanında tanıda gecikmeyi de ifade eder. Tümörlerin büyüdükçe agresif olma özelliği yanısıra daha agresif oldukları içinde çabuk büyümeleri söz konusudur.

Aksiller lenf gangliyonu tutulumu: Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf gangliyonlarının metastaz içerip içermediği, eğer içeriyorsa tutulan lenf gangliyonlarının sayısıdır (37). Aksiller lenf gangliyonlarında metastaz yoksa 10 yıllık hastaliksız yaşam süresi %70-80 arasındadır. Bu oran aksillası pozitif olan hastalarda %30'lara kadar düşer (38,39).

Birçok klinik çalışmada aksiller tutulumuna göre hastalar :

- a) Negatif nod
- b) 1-3 pozitif nod
- c) 4 veya daha fazla pozitif nod gibi gruplara ayrılmıştır.

Araştırmaların hemen tamamında hastalığın seyri ve tutulan nod sayısı arasında direkt bir ilişki saptanmıştır (40). İnvaziv tümörlerin aksine, in-situ (non-invaziv tümörlerde) aksiller tutulum oranı çok düşüktür. (%2-3 oranında). Hastaların yaşam süreleri ile tutulan nod sayısı arasında sıkı bir ilişki vardır. Tutulan nod sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Hastaliksız yaşam süresinin de tutulan nod sayısı ile ilişkisi vardır.

Aksilla negatif olan hastalarda 10 yılda nüks oranı %20 iken, 4 veya daha fazla nod pozitif olanlarda nüks %71'dir. 13 veya daha fazla sayıda nod pozitifliği nüksü %87'e çıkarmaktadır. Bu bilgilere dayanarak denilebilir ki tutulan nod sayısı arttıkça tedavide başarısızlık oranı da artmaktadır (41).

Ayrıca lenf nodu tutulumu tümörün büyüklüğü ile de ilgilidir. Tümör çapı büyüdükçe tutulum riski artar. Nodal tutulumun, tümör reseptör durumu ve proliferasyon ölçümü gibi biyolojik işaretleyicilerden bağımsız olduğu, dolayısıyla tümörün kronolojik yaşı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (42). Aksillada yaygın tutulum olan olgularda hastalık nüks olasılığı yüksek olmakla kalmayıp, tutulum göstermeyenlere göre çok daha erken görülmektedir (43). Çok sayıda nodal tutulum gösteren olguların hastaliksız yaşam süresinin kısılmasının (erken nüks) daha süratli tümör büyümesi veya ameliyatta geride tümör bırakma olasılığındaki fazlalıktan ya da her iki nedenden birden olabileceği gösterilmiştir (43).

Aksiller disseksiyon materyali, mastektomi yapılan hastalarda meme ile birlikte, meme koruyucu cerrahi yapılanlarda ise aksilla üzerine uygulanan ayrı bir kesi ile çıkarılır. Pektoralis minör kasının dış yanındaki (Level 1) ve arkasındaki (Level 2) lenf ganglionlarının çıkarılması aksiller disseksiyon için yeterlidir. Bu işlemle 10 tane lenf ganglionunun çıkarılması ve değerlendirilmesi aksilla tutulumu konusunda bize yeterli bilgileri sağlamaktadır. Aksillada Level 1 düzeyindeki lenf ganglionlarında metastaz yok ise, Level 2 ve Level 3 metastaz olması riski (skip metastaz) çok düşüktür (%1.3-5) Aksillanın tam disseksiyonu (Level 1,2,3) ile birlikte hastanın sağ kalımını çok fazla etkilememektedir. Bununla birlikte tam disseksiyon yapılan hastalarda birlikte radyoterapi de almış ise kol ödemi riski %36'a ulaşmaktadır.

Kesin bir evreleme için her ne kadar aksiller disseksiyon gerekli ise de, gerekmeyen hallerde yapılması morbiditeyi arttırmaktadır (37). Evreleme için gerekli disseksiyon genişliği nodal tutulumun olup olmadığını saptamak veya tutulan nod sayısını belirlemeye yöneliktir. Bunun için gerekli hallerde Level 1 ve Level 2 seviyelerinde yapılacak disseksiyonun, skip metastaz oranının %2-3 düşürdüğü ve yeterli prognostik bilgi verebileceği görüşü yaygındır (44)

Aksiller evrelemede güvenilirlik bakımından en az 10 nod disseke etmenin gerekliliği vurgulanmıştır. Ancak “sentinel nod” biopsi tekniğinin cerrahi pratikte yerini bulmasıyla birlikte aksiller disseksiyon hakkındaki klasik görüşler de değişim eğilimine girmeye başlamıştır. Bu görüşe göre meme kanser hücreleri anatomik bir sırayla aksiler nodları tutmakta yani genelde önceleri tümör yatağını drene eden 1-3 nod tutulmakta sonra diğerlerine geçmektedir. Bu nedenle sentinel nod pozitif olan olgularda diğerlerinin de pozitif olma olasılığı doğar. Sentinel nodların negatif olması halinde rutin aksiller disseksiyondan vazgeçilebilir (45) Histolojik olarak aksillası negatif olgularda sağkalım için en iyi prognostik gösterge tümörün büyüklüğüdür (34).

Histolojik tümör tipi ve prognoz:

Günümüzde meme karsinomlarının histopatolojik tipleri için dünyada tek bir sınıflama sistemi bulunmamakla birlikte genelde Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflaması farklı merkezlerde değiştirilerek kullanılmaktadır (46)

İnvaziv Duktal Karsinom: Herhangi bir özel tip morfoloji göstermeyen tüm invaziv karsinomlar bu gruba alınır. Bu nedenle duktal karsinoma tanısı genellikle diğerlerinin ekarte edilmesi ile konur. Memenin duktus epitelinden gelişen tümörlerdir. Tüm invaziv meme karsinomlarının %47-75'ini oluştururlar. En büyük oran Amerika Birleşik Devletlerinde görülürken, en düşük oran Japonya da bildirilmektedir. Morfolojik olarak duktal karsinomalar geniş bir grup içermekte olup bazıları yoğun bir stromal reaksiyon ile birlikte oldukları için sert kıvamlı ve çevreye infiltre görünümde kitleler oluştururlar. Histolojik olarak değişik derecelerdeki duktal elemanlar veya stromayı infiltre eden kordon yapılarından oluşmaktadırlar.

İnvaziv Lobuler Karsinom: İnvaziv lobuler karsinomların sıklığı %2-15 arasında değişmektedir (46,47). Bu tümörler duktal karsinomalar gibi düzensiz sınırlı olabileceği gibi palpasyonla iyi sınırlı kitleler de oluşturabilir. Oldukça yüksek oranda bilateral olma eğiliminde olup senkron (%3) ya da metakron (%20) gelişebilirler (48).

Klasik tipte lobuler karsinomalar ile invaziv duktal karsinomaların prognozu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (47,48).

Prognozu İyi Olan Özel Tipte Meme Karsinomları:

Tubuler Karsinom: Tüm meme karsinomlarının %2'sini mamografi ile tespit edilenlerin %8-20 'sini oluşturur (61,62).

İnvaziv Kribriform Karsinom: Küçük ,düzenli epitelyal hücrelerin adacıklar oluşturması ile karakterli olup, aksiller lenf nod metastazı ve nüks oranları invaziv duktal karsinoma göre anlamlı şekilde daha azdır.

Müsinöz Karsinom: Tüm meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturmakta olup genelde daha ileri yaşta görülürler (62). Mikroskopide stromada geniş müsin göletleri içinde yüzen iyi diferansiye yümör hücre grupları bulunur

Sekretuar Karsinom: İlk olarak çocuklarda tanımlanmış olmakla birlikte erişkinde de tüm yaşlarda bildirilmektedir (63). Çocuklarda iyi gidişli iyi diferansiye malignitelerdir.

Prognozu Kötü Olan Özel Tipte Meme Karsinomları:

Metaplastik Karsinom: Farklı derecede diferansiyasyon gösteren epitelyal ve sarkomatöz komponentlerin bir arada bulunması ile karakterize heterojen bir gruptur.Tüm meme karsinomlarının %0,5'inden azdır.

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom: Dünya Sağlık Örgütü tarafından ayrı bir grup olarak sınıflanmamıştır.Sıklıkla lobuler karsinoma eşlik edebilir.Pür formları oldukça agresif bir klinik gidiş göstermektedir.Peritoneal ve serozal yüzeylere metastaz sıktır (64-65).

İnflamatuar Meme Karsinomu: Görülme oranı %1-3 arasındadır.En agresif meme karsinomu olduğu düşünülmektedir.Daha çok post menopozal dönemde görülür.Klinik olarak memede diffüz genişleme ve deride eritemle birlikte ağrı hassasiyet ve lokal ısı artışı görülür.

Lipid-rich Karsinom: Agresif gidişli nadir bir tümördür (66). Genelde tanı konduğunda aksiller lenf nodu tutulumu mevcuttur.

Meduller Karsinom : Tüm invaziv karsinomaların %5-7 'sini oluşturan bu grubun önceleri çok iyi prognozlu olduğu düşünülmekteydi (67). Ancak son çalışmalar sağkalımın daha iyi olmadığını göstermektedir.Genelde az diferansiye invaziv duktal karsinoma göre daha iyi seyirli olduklarını belirten çalışmalar nedeniyle orta dereceli prognoz gösteren grupta yer alırlar (68,69).

Meme kanserinde hormonal reseptörler ve prognoz:

Reseptör, bir hormona özel noktalarda bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve onun bilinen fizyolojik etkilerinden sorumlu; onları düzenleyen, intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki molekül ya da moleküllerdir.

Östrojen ve progesteron reseptörleri intrasellüler proteinler olup, konsantrasyon değişimine bağlı olarak, dolaşımdan hücre içine alınan, hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, spesifik olarak, nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirirler (70,71).

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin hücre içinde nükleus ve sitazolode lokalize olduğu gösterilmiştir. Ultrastrüktürel olarak ise, hormon reseptörlerinin nükleus içinde kromatin serpinileri arasında ya da nükleus membranının yakınında yer aldığı belirlenmiştir(72).

Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki yapmaktadır. Östrojen hormonunun mutajenik etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir. Kültür çalışmalarında da fonksiyonel östrojen reseptörü taşıyan meme kanser hücrelerinde mutajenik etkisi kanıtlanmıştır (73).

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin dokularda varlığını belirlemek için immunhistokimyasal, histokimyasal, biyokimyasal, otoradyografi gibi yöntemler bulunmaktadır. İmmünhistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerin reseptör durumunu saptamada benzer sonuçlar verdiğini (74) ancak immunhistokimyasal yöntemin seçici ve topografik üstünlüğü bulunduğu, prognoz yönünden daha yol gösterici olduğu belirtilmiştir (74,75).

İmmunhistokimyasal yöntemlerde, rutin olarak antiöstradiol antikoru kullanılır (75). Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) nükleer boyanma yapar. %30'dan fazla boyanma sınır değeri olarak kabul edilir. Bazı ekoller pozitifliği %5, bazıları da %10'dan fazla boyanma olarak kabul etmektedir (75).

Başta meme ve endometrium karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognostik önemi belirlenmiştir. ER ve PR pozitif tümörler hormonal sağaltıma yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler (76).

Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i ER pozitifdir (75). Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45-60'ı PR pozitifdir(75). ER ve PR pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal

dönemden daha fazladır.ER pozitif tümörlerde, hormon sağaltımına %55-60, ER negatif tümörlerde ise %8 yanıt alınmaktadır.Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal sağaltıma yanıt %75-80'e ulaşmaktadır (75). ER ,evre 1 ve2 meme kanserlerinde, sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilgili bulunmuş PR'nün ise sağkalım için ER'den daha belirleyici olduğu belirtilmiştir (75). İnsitu duktal karsinomalarda da nükleer derece arttıkça ER ve PR pozitifliğinin azaldığı saptanmıştır(77). ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktördür.ER ve PR pozitifliği hormonal sağaltıma yanıtı ve daha iyi prognozu gösterir.

Tümör profilerasyon hızı ve prognostik önemi:

Meme kanserinde benzer patolojik özelliklere sahip hastalarda farklı klinik davranışların anlaşılabilmesi için değişik biyolojik işaretleyicilerin prognostik önemi araştırılmıştır.Tümör profilerasyon hızı, nüks ya da metastaz riski yüksek olan ve adjuvan tedavi alması gereken (nod negatif) meme kanserli hastaların belirlenmesinde ve erken ya da ileri evre meme kanserli hastaların prognozunun tahmin edilmesinde yardımcı olabilir.

Tümör proliferasyon hızının prognostik değerlerini içeren bazı alt başlıkları bulunur.Bunlar mitotik indeks, immünohistokimyasal proliferasyon işaretleyicileri (Cyclin A, Ki-67),S-faz reaksiyonu, Thymidine labeling indeks, Bromodeoxyuridine (BrDu) labeling indeks gibi prognostik faktörlerdir.Bu faktörlerin çoğu hakkında günümüzde halen kapsamlı çalışmalar yürütülmektedir (78).

Moleküler prognostik faktörler:

Onkogenler protoonkogenlerden derivedirler. Protoonkogenlerin retroviral transfeksiyonla ya da in situ davranışlarını değiştiren ve böylece onları hücrel onkogenlere çeviren etkilerle onkojenik hale geldiği kabul edilmiştir.

Kanserin kontrolsüz bir biçimde daha önce var olan normal dokunun çoğalması ve çevreye yayılması olduğu temelinden hareketle, çoğalmayı ve diferansiasyonu kontrol eden protoonkogenlerin anormal ekspresyonunun kanser hücrelerinde bulunduğu ve karsinogenezisde rol oynadığı kaçınılmazdır.

Sellüler transformasyon,tümör büyümesi veya yayılımında yer alan onkogenlerin aşırı yapımı meme tümörlerinin önemli bir bölümünde gösterilmiştir.Bunlar içerisinde en yaygın olarak çalışılan c-erb-B2 olarak bilinen neuonkogenidir.

c-erb B2 onkoproteini: Yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktör (EGF) reseptörüne benzerlik gösteren protein ürünü, tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Yapılmış olan çalışmalar neu onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiasyonunun önemli bir medyatörü olduğunu

göstermiştir (79). Bu gen 17.kromozomda lokalizedir.c-erb B2 pozitifliği yüksek histolojik derece, ER ve PR negatif, lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır (79,80). Genel olarak sağkalımda bir azalma ile cerbB2 pozitifliği arasında bir ilişki mevcuttur.Bu ilişkiyi daha spesifik hasta gruplarında çalışıp saptayamamış çalışmalarda olmasına rağmen (81) c-erb B2 ‘nin amplifikasyonu ya da ekspresyonunun agresif meme kanserlerinde daha sık görüldüğü söylenebilmiştir.

Bu arada konservatif tedaviden sonra gelişen lokal nüks ile cerb B2 ilişkisi araştırılmış, lokal nüks oranının c-erb B2 pozitif tümörlerde negatiflere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (82). c-erb B2 değişikliklerini gösterebilmek için moleküler ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılmaktadır ancak bu metodlar tam olarak standardize edilememiş ve hangilerinin daha üstün olduğu konusunda henüz tam olarak fikir birliğine varılamamıştır.

Sonuç olarak; c-erb B2’nin prognostik (tedaviden bağımsız) ve prediktif (tedaviye bağımlı) sonuçlarının önemini ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

MEME KANSERİ KLASİFİKASYONUNDA YENİLİKLER

Meme kanserinde son zamanlarda yeni klasifikasyonlar yapılmaktadır. Bu sınıflamalar üzerinde görüş birliği ve yaygın kullanıma geçiş için yapılan tartışmalar sürmektedir.

Sınıflama sırasında dikkate alınan parametreler:

*Histopatolojik tümör tipi

*Histopatolojik diferansiasyon

*Tümörün yaygınlığı

-boyut, lenf noduna metastaz, uzak metastaz

*Biyolojik belirteçler

-ER, PR, cerb-B2

*Tümör genetiği

Gen Ekspresyon Profiline Göre

1-Luminal A

2-Luminal B

3-Normal meme benzeri

4-cerb-B2 overeksprese eden

5-Bazal benzeri

Luminal tümörler genellikle ER(+) olup özellikle luminal A tipinde CK8 ve CK18 ile pozitif boyanma izlenir. Prognoz Luminal tip'A da en iyidir ve endokrin tedavi yeterli bulunmaktadır. Luminal tip'B de prognoz biraz daha kötüdür ve tamoksifene yanıt Luminal A tipine göre daha az, ancak kemoterapiye yanıt iyidir. Bazal benzeri tümörlerde ER(-), cerb-B2(-), Vimentin(+) , EGFR(+),CK8/18(+) ,CK5/6(+) olup konvansiyonel kemoterapiye iyi yanıt verirler. Bazal like subtipi meme kanseri, tümörlerin %19 ' nu oluşturur ve kötü prognoza sahiptir.ER veya HER2 onkojenlerini hedefleyen tedavilerin bazal-like meme kanseri üzerine etkili olması beklenemez ,çünkü bu subtip tipik olarak proteinlerin hiçbirini eksprese etmez.

EVRELEME:

TNM SINIFLAMASI;

Cerrahi girişimden önce memedeki malign lezyonun lokalizasyonu, durumu ve yaygınlığını belirlemek için fiziksel muayene ve laboratuvar bulgularına göre klinik sınıflandırma yapılır. Klinik sınıflandırmanın amacı tedavi yöntemlerini kıyaslamak, standardize etmek ve prognozu belirlemektir. Klinik sınıflandırmaların tümünde aksilla lenf nodüllerini değerlendirmede yanılgılar olur. Klinik muayenede aksillada metastaz olmadığı sanılanların %40'ında aksillada mikroskopik metastazlar bulunur. Muayenede aksilla lenf nodüllerinde metastaz olduğu sanılanların da % 20-25'inde mikroskopik incelemede metastaz bulunmaz.

Meme kanserlerinde evreleme klinik ve patolojik olarak yapılır. Klinik evrelemede günümüzde, hemen her yerde UICC (Union International Contre Cancere) ve AJCC (American Joint Commitee on Cancer)'nin biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır.

Buna göre primer tümörü T, koltukaltı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir.

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümöre ait bulgular yok

Tis: İn situ karsinom, intraduktal karsinom, lobuler karsinoma in situ; ya da tümörsüz meme başının Paget hastalığı

T1: Tümör 0 ila 2 cm arasında

T1mic: Mikroinvazyon tümör en büyük çapı 0,1 cm'den küçük

T1a : Tümör 0,1-0,5 cm arasında

T1b : Tümör 0,5-1 cm arasında

T1c : Tümör 1-2 cm arasında

T2: Tümör 2-5 cm arasında

T3: Tümör 5 cm'den fazla

T4: Herhangi bir boyuttaki tümörde

T4a : Göğüs duvarına yayılım

T4b : Ödem (portakal kabuğu görünümü dahil), cilt ülserasyonu, ya da ipsilateral memede sınırlı satellit cilt nodülleri

T4c : 4a + 4b

T4d : İnflamatuar meme kanseri

BÖLGESEL LENF DÜĞÜMLERİ (N)

Nx : Bölgesel nodlar değerlendirilemiyor (Daha önce çıkartılmış olanlarda dahil)

N0 : Bölgesel nod metastazı yok

N1 : Mobil ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz ; meme içi, infraklavikuler ve “Rotter” nodları dahil

N2 : Bir diğerine ya da diğer yapılara fikse “konglomere” ipsilateral aksiler lenf nodlarına metastaz

-N2a: İpsilateral aksiller lenf nodlarının birbirlerine yada diğer yapılara metastazı

-N2b: İpsilateral aksiler lenf bezi metastazı olmadan , klinik olarak ipsilateral internal mammarian lenf nodlarına metastaz

N3 : İpsilateral internal mammarian lenf nodlarına metastaz

-N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nodları

-N3b: İpsilateral internal mammarial ve aksiler lenf nodları

-N3c: İpsilateral supraklavikular

LENF NODLARININ PATOLOJİK SINIFLAMASI (pN)

pNx : Bölgesel nodlar değerlendirilemiyor (Daha önce çıkartılmış olanlarda dahil)

pN0 : Bölgesel nod metastazı yok

pN1 : Mobil ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz

pN1a : Yalnızca mikrometastazlar 0,2 cm'den küçük

pN1b : Nodlara metastazlar 0,2 cm'den büyük

pN1bi :1-3 noda yayılım

pN1bii :4 veya daha fazla nodlara metastaz

pN1biii : 2 cm'den küçük nodlarda ekstrakapsüler invazyon

pN1biv : En büyük boyutuyla 2 cm'den fazla noda yayılım

pN2 : Bir diğerine ya da diğer yapılara fikse (conglomerate) ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz

pN3 : İpsilateral internal mamarian lenf nodlarına metastaz

UZAK METASTAZ

M0 : Uzak metastaz yok

M1 : Uzak metastaz var (İpsilateral supraklaviküler,servikal ya da kontralateral internal mamarian lenf nodlarına yayılım

| | | | |
|-----------|-------|-------|----|
| EVRE O | Tis | NO | MO |
| EVRE I | T1 | NO | MO |
| EVRE IIA | T0 | N1 | MO |
| | T1 | N1 | MO |
| | T2 | NO | MO |
| EVRE IIB | T2 | N1 | MO |
| | T3 | NO | MO |
| EVRE IIIA | T0 | N2 | MO |
| | T1 | N2 | MO |
| | T2 | N2 | MO |
| | T3 | N1,2 | MO |
| EVRE IIIB | T4 | Tüm N | MO |
| | TümT | N3 | MO |
| EVRE IV | Tüm T | Tüm N | MI |

TEDAVİ;

1960'lı yıllarda meme kanserinin tedavisi için kullanılan tek metod radikal mastektomi idi. Cerrahlar uzak metastaz geliştirme ihtimali yüksek olan hastaları ameliyat etmekten kaçınıyorlardı. Haagensen tarafından önerilen aşağıda sıraladığımız inoperabilite kriterleri kabul görmüştü.

- 1: Meme derisinde yaygın ödem
- 2: Meme derisinde satellit nodüller
- 3: İnflamatuvar tipte meme karsinomu
- 4: Parasternal tümör nodülü
- 5: Kanıtlanmış supraklavikular metastaz
- 6: Kol ödemi
- 7: Uzak metastaz
- 8: Aşağıda sıralanmış herhangi iki ya da daha fazla lokal yayılım bulgusu
 - a) Deri ülserasyonu
 - b) Meme derisinin 1/3 den azını tutan deri ödemi
 - e) Tümörün göğüs duvarına fiksasyonu
 - d) 2,5 cm ya da daha fazla transvers çapta aksiller lenf nodu tutulumu
 - e) Aksiller lenf nodlarının deriye ya da aksillanın derin yapılarına fiksasyonu

Bu kriterlerin geliştirildiği tarihte hastaların 1/4 den fazlası cerrahi tedavi dışında bırakılıyordu. Bugün hastaların % 10 dan fazlası böyle ileri evrede karşımıza çıkıyor ancak kombine tedavilerin yardımı ile bu hastaların da büyük çoğunluğu basit genişletilmiş prosedürlerden yararlanabiliyor. Modern adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin başarısı tedaviye yaklaşımı değiştirdi. Hastaların büyük çoğunluğunda (% 80) sistemik metastazlara rağmen lokal-rejional kontrol sağlanabilmektedir.

Operabl meme kanserinde radyoterapinin yeri ameliyat sonrasıdır. Ancak radyoterapi endikasyonunun titizlikle konması ve boş yere kullanılmaması gerekir. Çünkü radyoterapi ancak bir kere kullanılacak bir silahtır. Gereksiz yere kullanılacak olursa ileride gerektiği zaman kullanılma olasılığı elimizden kaçmış olur. Postoperatif radyoterapi endikasyonu aksilla lenf nodülü metastaz durumuna göre konulmalıdır. Eğer aksilla lenf nodüllerinden bir ya da daha çoğunda ileri derecede metastaz varsa ya da birden çok lenf nodüllerinde ufak metastazlar varsa postoperatif radyoterapi uygulanmalıdır. Burada lenf nodüllerindeki metastazın derecesi ile beraber bu metastaz gösteren nodüllerin lokalizasyonu da göz önünde tutulmalıdır. Örneğin aksiller grupta bir tek lenf nodülünde metastaz bulunduğu zaman

radyoterapi yapmakta, fakat santral grupta iki ya da daha çok küçük metastaz bulunduğu durumlarda radyoterapiden vazgeçebilmekteyiz. Özetleyecek olursak postoperatif radyoterapi endikasyonu lenf nodülü metastazı ve bu lenf nodüllerinin lokalizasyonuna göre konmaktadır. Preoperatif olarak radyoterapi kullanılmasının yararlı olduğu ileri sürülmektedir. Bu şekilde inoperabl olan bir meme kanserinin operabl olabileceği de belirtilmektedir. Ancak bu görüşün geçerliliği cerrahi açıdan tartışmalıdır(49).

Ameliyat sırasında intravenöz olarak kemoterapötik ajanların kullanılması veya ameliyat alanının gene bu kemoterapötik solüsyonlarla yıkanması teorik olarak tümör implantasyonunu önleyebilir. Ancak bunun değerini gösterecek yeterli delillere sahip değiliz.

Meme kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Meme kanserinde anatomopatolojik tipler çeşitli, klinik gidiş çok değişken, yayılma yolları oldukça serbest ve çeşitli, gerçek evresini belirlemek güç ve karmaşık, tedavi amacı ile feda edilen dokular da çok büyüktür. Meme kanseri fizyolojik özellikleri ve açığa çıkardığı tümör-konakçı cevapları yönüyle heterojendir.

Operabl meme kanserinde tedavi, tek ya da multipl olsun primer neoplazmı ortadan kaldırmak, kanser hücrelerinin duktuslardaki uzantılarını, interpektoral grup dahil aksilla lenf nodüllerindeki metastazları ortadan kaldırmak için uygulanır. Meme kanserinin cerrahi tedavisi, uzak metastazlar oluşmadan önce primer tümör ve yayıldığı bölgesel lenf nodülleri tümüyle çıkarılırsa başarılı olur.

‘Erken meme kanseri’ gösterilebilen metastazları olmayan, memedeki 2 cm den küçük kanser kitlesidir. Eğer tümörün çapı 1 cm den küçükse buna ‘minimal meme kanseri’ denir. Noninfiltratif intraduktal kanser ve noninfiltratif lobular kanserler de minimal kanserlerdir. Mammografik taramalar sonucu ve fibrokistik hastalıklarda yapılan biyopsilerde tesadüfen bulunurlar. Noninfiltratif meme kanserlerinde %50 invaziv kanser gelişme riski vardır. Bunlarda aksillaya metastaz çok ender olur. Eger aksillada metastaz varsa, genellikle fark edilmemiş infiltratif kanser odağı vardır. Lobuler karsinom olgularının çoğunda tümör her iki memede birden bulunur ve %20 oranında invaziv kanser gelişmesi riski taşır. İnvazif kanser gelişmesi için gereken süre genellikle 15-20 yıldır.

Meme karsinomlu olguların yaklaşık % 70’inde tümör, hacmini her 2 ile 9 ayda bir iki katına çıkarır. Kanser tek hücreden başlayıp memede palpasyonla fark edilebileceği 1 cm çapa gelene değin 30 ikilenme zamanı geçmesi gerekir. Bu durumda en hızlı büyüyen tümörde bile, tümörün klinik olarak palpe edilebilmesi için en az bes yıllık bir süre geçmesi gerekir. Tümörün büyüme hızı sabit değildir. Tümör içinde olan nekrozlar ve hastadaki hormonal değişiklikler büyüme hızına etkilerse de ilk 30 ikilenme zamanı içinde büyüme hızı oldukça sabit kalır. Yaklaşık 20. iki katına çıkma süresinde tümör kitlesi kendi kan

damarlarına kapiller ağına sahip olur. Böylece doku aralığına dökülüp lenfatik dolaşımına geçen kanser hücreleri doğrudan kan dolaşımına da geçmeye başlarlar. Klinik gözlemlerden elde edilen ampirik bilgilere göre meme kanseri 0,5 cm çapa ya da 27. iki katına çıkma süresine ulaşmadıkça metastatik hücrelerin implantasyonu başarılı olmaz. Aksillada klinik olarak metastatik lenf nodülü bulunmadığı sanılan durumlarda %40 oranında mikroskopik metastazlar bulunur. Memede ele kitle gelmeyen karsinom olgularında da aksillada %20 oranında mikroskopik metastazlar bulunur.

Meme kanserleri aksilladaki lenf nodüllerine kademeli olarak, önce en dıştaki lenf nodüllerinden başlayarak metastaz yapmazlar. Metastazlar, aksillada önce santral lenf nodüllerinin alt bölümünü sonra da vena aksillaris grubunu ve aksilla apeksini tutarlar. Bu nedenle aksilla lenf tutulumunu değerlendirmek için yapılan level I örnekleme yönteminde %10' un üzerinde yanılma payı vardır ve bu yöntemin geçerliliği yoktur.

Meme dokusunun pektoralis major kasının fasyası ile birlikte kasın içine girdiği gösterilmiştir. Memeden gelen lenfatikler kas dokusunu geçerek ilerlerler. Radikal mastektomi spesimenlerinde bu lenfatiklerde %18,5 oranında metastaz bulunmuştur. Pektoralis major ve minor kasları arasında torakoakromial damarların civarında bulunan Rotter lenf nodüllerinde %19 oranında metastazlar bulunur. Memenin retroareolar ve medial bölümünde yerleşen tümörlerinde, yerleşim yerine bağlı olmaksızın çapı 2 cm den büyük tümörlerde, aksilla lenf nodüllerinin tutulması durumunda ve yaşı 40' ın altında olanlarda %20 oranında mammaria interna lenf nodüllerinde en sıklıkla da 2. interkostal aralıkta bulunan lenf nodüllerinde metastazlar olur. Aksillada lenf nodülleri tutulmamış olanların %1-5' inde mammaria interna lenf nodüllerinde metastaz olur.

Meme kanseri tedavisinde, bölgesel lenf nodüllerinin korunması lokal rekürrenslerin ve uzak metastazların oluşmasını önlemez. Hastanın immun cevabı tek başına lokal lenf nodüllerinin varlığına bağlı değildir. Meme kanseri oldukça yavaş geliştiğinden, tümör tanısı konana değin konakçının tüm retiküloendotelial sistemi kanser hücrelerine sensitif duruma gelir. Meme kanserinde, kanserlerin tümü klinik olarak belirgin duruma gelmezler. 70 yaşın üzerinde başka bir nedenle ölen kadınların memesinde bulunan latent meme kanserleri, aynı yaş grubundaki kadınlarda belirlenen insidansdan 19 kat daha çoktur.

Multisentrisite, aynı memede esas tümörden başka kanser odakları olmasıdır. Meme kanserli hastaların yaklaşık %50 den çoğunda memede palpe edilemeyen birden çok karsinom odağı bulunur. Meme kanseri için radikal mastektomi yapılanlarda %14 oranında meme başında mikroskopik kanser tutulması olur. Memenin Paget hastalığının klinik insidansı ise %

2,5 dur. Meme kanserinde, multisentrik kanserlerden ayrı olarak esas tümörden de yayılma olur. Meme dokusu içindeki bu yayılma duktuslar, damarlar ve stroma yolu ile olur.

Yapılan radikal mastektomi ameliyatlarının histopatolojik evrelendirilmesinde, hastaların % 20'sinde primer tümör sınırlı boyutlardadır ve bölgesel lenf nodüllerine metastaz yoktur. Olguların % 50'sinde kanserin herhangi bir yöntemle kür sağlanamayacak derecede ilerlemiş olduğu görülür. Aksillada tutulan lenf nodülü sayısı arttıkça prognoz kötüleşir. Aksillada sekiz ve daha çok sayıda lenf nodülü tutulmuş olanlarda prognoz çok kötüdür. Bunların gerçekte ameliyat edilmemeleri gerekir. Fakat bu gruba giren hastaları klinikte belirleyip diğerlerinden ayırmanın imkânı yoktur. Olguların %30'unda aksilla metastazları sınırlı sayıda olur, primer tümör de rezeksiyon sınırları içindedir. Böylece ameliyat edilen hastaların sadece %50'si gerçekte cerrahi tedaviden yararlanabilecek durumda olanlardır. Tümörün primer odaktan bölgesel lenf nodüllerine yayılımını ameliyat öncesi gösterebilen yöntemler(örneğin sentinel lenf nodu biopsisi) geliştirilene değin klasik enblok rezeksiyon anlayışı, kalıcı tümör kontrolünü maksimum sayıdaki hastada sağlayabilmek için insanlardaki neoplazmların standart prosedürü olarak kalmaya devam edecektir.

Cerrahi girişimden önce memedeki malign lezyonun lokalizasyonu, durumu ve yaygınlığını belirlemek için fiziksel muayene ve laboratuvar bulgularına göre klinik sınıflandırma yapılır. Klinik sınıflandırmanın amacı tedavi yöntemlerini kıyaslamak, standardize etmek ve prognozu belirlemektir. Tedavi protokolünün belirlenebilmesi açısından evreleme şarttır. Aksiller lenf bezlerinde tümör bulunup bulunmaması prognozu etkileyen en önemli faktördür(50). Aksillası negatif olanlarda 5 yıllık yaşam şansı en az % 80 iken, aksillası pozitif olanlarda bu oran % 40'a düşmektedir. Prognoza etken olan diğer bir faktör de tümörle tutulan aksiller lenf bezi sayısıdır. Aksillada pozitif lenf bezi 4'den az olanlarda 4'den fazla olanlara oranla prognoz daha iyidir.

Meme ve aksiller lenf bezlerine sınırlı meme kanseri vakalarında son zamanlara kadar yapılan, ya memenin ve aksiller lenf bezlerinin total olarak çıkarılması ile karakterli ' Radikal Mastektomi' veya memenin çıkarılması ile birlikte aksillaya radyoterapi verilmesi şeklindeki tedavi yöntemleri idi. Ancak bu tür yaklaşımlarla sadece vakaların küçük bir kısmında kür sağlanabilmesi yeni lokal ve sistemik tedavi yaklaşımlarının oluşmasına yol açmıştır.

Tedavilerinin farklılık göstermeleri nedeni ile tedaviyi erken evrede, ileri evrede ve metastatik evrede tedavi olarak üç ayrı grupta incelemek daha uygun olur.

a) Erken evrede tedavi: Bu grupta operabl yani evre I-II meme kanseri kastedilir. Bu tür meme kanserlerinde çeşitli cerrahi yöntemler uygulanabilir. Bunlar; Parsiyel mastektomi, basit mastektomi, parsiyel mastektomi + radyoterapi, modifiye radikal mastektomi ve nihayet standart radikal mastektomidir.

b) İleri evrede tedavi: İleri evre meme kanseri denince kürabilitesi olmayan meme kanseri anlaşılır. Bu evrenin karşılığı evre III'tür. Bu evrede tümörün cilde, pektoral fasyaya fiksasyonu yok ise, aksilladaki lenf nodları fikse değil ise hala standart veya modifiye radikal mastektomi gibi bir yöntem uygulanabilir. Postoperatif radyoterapi eklemek şarttır.

c) Metastatik meme kanseri: Bazı endokrin ve kemoterapi yöntemleri ile hastaların yaşam sürelerini bir miktar uzatmak daha da önemlisi yaşadıkları hayatın kalitesini yükseltmek mümkün olur.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniği tarafından Ocak 2004-Ağustos 2008 tarihleri arasında opere edilmiş ve prospektif olarak kliniğimizce takipleri yapılan 45 meme kanserli hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların Patoloji bölümü arşivinde bulunan, meme kanseri tanısı almış olan ve modifiye radikal mastektomi ve beraberinde lenf nodu diseksiyonu ve meme koruyucu cerrahi yapılan ve parafin bloklarına ulaşılan 45 olgu çalışma kapsamına alındı. Bu çalışma lokal etik kurulunun 2008 Tarih ve 3/8 sayılı izni ile yapılmıştır.

Olguların yaş ,tümör çapı ve tutulan ve lenf bezi sayısına ait bilgiler patoloji raporlarından elde edildi. İmmünohistokimyasal inceleme için çalışma grubuna ait preparatların parafin bloklarından 3µm kalınlıkta kesitler yapılarak polilizin ile kaplı lamlara alındı. Daha sonra bunlara, Keratin 14 Ab-1 (Alone LL02) (Cat.#MS-115-PO,-P1,or-P (Neomarkers.) E-Cadherin (Ready to USA Liquid Mouse Monoclonal Antibody Novocastra Lab.) Cadherin-P Ab-1 (56C1) Mouse MAb.Cot:1741R801BExp:01/10, (Neomarkers), Cytokeratin5/6 (Monoklonal Mouse Anti-Human,Clone D5/16B4 .Keratin 19 Ab-1(thermo scientific Catalog #MS-198-PO,-P1,or -P EGF reseptör (Ready to Use Liquid Mouse Monoclonal Antibody),Catenin,beta (thermo scientific Catalog #RB-9035-PO,-P1,or -P) antikorları ile avidin-biyotin peroksidaz yöntemi kullanılarak immünohistokimyasal boyama uygulandı.

Boyama yöntemi:

Boyama işlemi nemlendirilmiş, ısısı 25-26° C'ye kadar çıkarılmış, ıslak zeminli bir ortamda uygulandı. Formalinle fikse edilen ve parafine gömülü bloklardan 3µm kalınlığında hazırlanan doku kesitleri önce 65° C'de bir gece etüvde bekletildikten sonra 50° C'de 30 dakika süreyle ksilende deparafinize edildi. Bu işlemden sonra dokular sırayla 5'er dakika 80°, 90° ve 96°'lik alkollerden geçirilerek dehidrate edildi.Dehidratasyondan sonra 5 dakika distile su ve 10 dakika PBS solüsyonunda tutulan preparatlar endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için 10 dakika hidrojen peroksit ile inkübe edildi. PBS solüsyonunda 10 dakika tutulduktan sonra, dokudaki antijenleri daha iyi ortaya çıkarabilmek için kesitler mikrodalga fırında 5 dakika yüksek ısıda, bunu takiben 2 kez 10'ar dakika süreyle orta derece ısıda kaynatıldı. Kaynatma solüsyonu olarak tümünde EDTA tamponu kullanıldı. Takiben 20 dakika aynı solüsyon içerisinde oda ısısında tutuldu.CK14 ve19 için pH:8.4 de yüksek kademedede 5 dakika orta kademedede 15 dakika, E-Cadherin ve P-Cadherin için pH:8.4 de

yüksek kademedede 35 dakika, Beta-Katenin ,CK5/6 için pH:8.7 de yüksek kademedede 40 dakika ,EGFR için pH:8.4 de yüksek kademedede 20 dakika orta kademedede 15 dakika kaynatmaya tabi tutuldu. PBS solüsyonunda 10 dakika bekletilen kesitlere U-V blok ile 20 dakika inkübasyon uygulandı. PBS solüsyonundan geçirilen preparatlar, kullanıma hazır solüsyonları olan CK5/6 , CK14, CK19, P-cadherin , E-Cadherin , Beta-Katenin, EGFR ile 2 saat oda ısısında ve nemli ortamda inkübe edildi. Takiben 10 dakika PBS te tutuldu. Bağlayıcı solüsyon (Link) ile 20 dakika oda ısısında inkübasyon yapıldı. Takiben 10 dakika PBS te tutuldu. Streptavidin-Peroksidaz (Label) ile 20 dakika oda ısısında inkübasyon yapıldı ve 10 dakika PBS te tutuldu. Son olarak substrat kromojen karışımı ile renklendirme işlemi yapıldı. Bunun için bir damla AEC kromojen ile 2 ml H₂O₂'li substrat tamponu karışımından oluşan dilüsyon ile hazırlanan solüsyon ile 10 dakika oda ısısında inkübasyon işlemi yapıldı. Zıt boyama için bir dakika süreyle Mayer'in Hematoksilin'in kullanıma hazır formu uygulandı. Takiben distile sudan geçirildi. Doku kurutuldu ve gliserin jel kullanılarak lamel ile kapatıldı.

Değerlendirme:

CK 5/6 için 1-9 hücre pozitif P kadherin için 0-3 hücre negatif -3>+ CK 5/6 antikorunun değerlendirilmesinde 1-9 hücredeki sitoplazmik pozitiflik 'pozitif' olarak kabul edildi. Diğer antikorlarda ise 4182-5185 boyanmaları şiddetli ve yaygınlığı göz önüne alınarak 0=negatif , <%10 =1+ , %10 - %50 = 2+ , > %50 = 3+ olarak değerlendirildi.İnsitu karsinom odakları değerlendime dışı bırakıldı.kontrol grubu olarak EGFR antikoru için plasenta dokusu , E-kadherin , P-kadherin ve Beta-katenin için meme invaziv duktal karsinom olgusu seçilir iken , CK19 ve CK14 için çevre normal meme dokusu otokontrol olarak kullanıldı. CK5/6 antikoru için ise plevra dokusu pozitif kontrol olarak alındı.

Çalışma verileri SPSS (Ver:14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde KHİ-kare testi, Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama ±standart sapma,denek sayısı ve % şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR:

Çalışmaya alınan 45 hastanın tamamı kadındı. Hastaların yaş ortalaması 52 (26-81)olarak saptandı. Hastaların 9'u (%20)premenopozal iken , 36'sı (%80) Postmenapozaldi. Hastalara yapılan cerrahi girişimler göz önüne alındığında, olguların 36 'ı (%76,6) modifiye radikal mastektomi , 11 hastaya ise (% 24,4) meme koruyucu cerrahi yapılmıştır bunların 5' ine sentinal lenf nodu biyopsisi yapılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışma grubundaki hastaların ameliyat şekline göre dağılımı

| Ameliyat şekli | Sayı | % |
|----------------|-----------|--------------|
| MRM | 34 | 76,6 |
| MKC | 11 | 24,4 |
| Toplam | 45 | 100,0 |

Hastalar tümör lokalizasyonu yönünden incelendiğinde büyük bir bölümünde (%28,8) sağ meme alt-dış kadrant lokalizasyonda olduğu, ikinci olarak %17,8 oranında sol meme üst-dış kadrant yerleşimli olarak görüldü.(tablo 11).

Tablo11: Hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı

| lokalizasyon | Sayı | % |
|-------------------------|-----------|-------------|
| sağmeme üst dış | 7 | 15,6 |
| sağ meme alt dış | 13 | 28,9 |
| sağ meme üst iç | 2 | 4,4 |
| sol meme üst dış | 8 | 17,8 |
| sol meme alt dış | 3 | 6,7 |
| sol meme üst iç | 3 | 6,7 |
| sol meme alt iç | 1 | 2,2 |
| sağ subarolar | 2 | 4,4 |

Çalışma grubun'a dahil edilen olgular tümör çapına göre sınıflandırıldığında minimum tümör çapı 1 cm , maksimum tümör çapı 9 cm olarak saptandı. Ortalama tümör çap değeri $3,56 \pm 1,82$ olarak tespit edildi ve tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1; Hastaların tümör (T) durumları

| T | N | % |
|---|----|------|
| 1 | 21 | 46,7 |
| 2 | 15 | 33,3 |
| 3 | 7 | 15,6 |
| 4 | 2 | 4,4 |

Çalışma grubundaki hastaların metastatik lenf noduna göre dağılımında ; büyük bölümünde metastatik lenf nodu (%42.2) görülmezken %28.9 'unda 1-5 sayıda metastatik lenf nodu saptanmıştır. Lenf nodu durumu tablo 2 de gösterilmiştir

Tablo2:olguların metastatik lenf noduna göre dağılımı

| N | N | % |
|---|----|------|
| 0 | 19 | 42,2 |
| 1 | 13 | 28,9 |
| 2 | 3 | 6,7 |
| 3 | 5 | 11,1 |
| 4 | 5 | 11,1 |

Çalışma grubundaki hastaların %51.1 'i birinci evrede , %2.2 'si de dördüncü evrede, %28,9'u ikinci evrede, %17,8' de üçüncü evrededir(tablo 4). Hastaları takiplerinde hiç nükse rastlanmamıştır.

Tablo4:olguların evrelere göre dağılımı

| evre | Sayı | % |
|---------------|-----------|--------------|
| I | 23 | 51,1 |
| II | 13 | 28,9 |
| III | 8 | 17,8 |
| IV | 1 | 2,2 |
| Toplam | 45 | 100,0 |

Meme koruyucu cerrahi yapılan hastaların 5'ine (%11.1) sentinal lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Bu hastalardan 1 tanesinde metastatik lenf bezi tespit edildiğinden aksiler diseksiyon tamamlanmıştır. (tablo 5).

Tablo5 : Sentinal lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların dağılımı

| Sln varlığı | Sayı | % |
|---------------|-----------|--------------|
| SLN - | 40 | 88,9 |
| SLN + | 5 | 11,1 |
| Toplam | 45 | 100,0 |

Çalışmaya alınan hastaların %53,3 'de lenfovasküler invazyon saptanmamış olup,%46,7 'de lenfovasküler invazyon saptanmıştır (tablo 6).

Tablo:6 Hastaların lenfovasküler invazyon yönünden dağılımı:

| LVI | sayı | % |
|---------------|-----------|--------------|
| LVI - | 24 | 53,3 |
| LVI+ | 21 | 46,7 |
| Toplam | 45 | 100,0 |

Olgular östrojen ve progesteron hormon reseptörleri yönünden incelendiğinde % 68,9'da östrojen reseptörü pozitif, %31,1'de östrojen reseptörü negatif olarak

saptandı. Progesteron reseptörleri ise %64,4 hastada pozitif iken, %35,6 hastada negatif olarak tespit edildi. (Tablo 7 ve 8).

Tablo 7: Hastaların östrojen reseptör durumuna göre dağılımı

| Reseptör durumu | N | % |
|-----------------|-----------|--------------|
| ER (-) | 14 | 31,1 |
| ER (+) | 31 | 68,9 |
| Toplam | 45 | 100,0 |

Tablo:8 Hastaların progesteron reseptör durumuna göre dağılımı

| Reseptör durumu | N | % |
|-----------------|-----------|--------------|
| PR(-) | 16 | 35,6 |
| PR (+) | 29 | 64,4 |
| Toplam | 45 | 100,0 |

Çalışmaya alınan hastaların %64,4’de c-ERB2 negatif olarak, %35,6 ‘da ise pozitif olarak saptandı.

Tablo 9; Hastaların c-ERB2 durumuna göre dağılımı

| c-ERB2 | sayı | % |
|---------------|-----------|--------------|
| c-ERB(-) | 29 | 64,4 |
| c-ERB(+) | 16 | 35,6 |
| Toplam | 45 | 100,0 |

Östrojen progesteron reseptörleri ve c erbB2 nin aynı anda negatif olduğu triple negatif vakalar tüm vakaların %20 sini oluşturuyor. Hastaların triple-negatif invaziv duktal

karsinom görülürken ve 2/9 hastada invaziv lobuler karsinom tespit edilmiştir. Triple negatif olmayanlarda ise en fazla invazif duktal karsinom, görülürken sadece 1/34 hastada lobuler karsinom tespit edildi.

Tablo 10; Hastaların triple-negatif grup yönünden dağılımı

| | Sayı | % |
|---------------------|-------------|--------------|
| Triplneg (-) | 36 | 80,0 |
| Triplneg (+) | 9 | 20,0 |
| Toplam | 45 | 100,0 |

EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR RESEPTÖR(EGFR):

Çalışmaya grubuna alınan hastaların epidermal growth faktör reseptör yönünden incelendiğinde %83,7’de negatif olarak,%7 ‘de Bir(+),%4,7’de iki (+) ve %4,7 ‘de ise üç(+) olarak bulunmuştur.

Tablo 12; Hastaların EGFR yönünden ekspresyon durumu

| EGFR | SAYI | % |
|---------------|-------------|-------------|
| (-) | 36 | 83,7 |
| (+) | 3 | 7,0 |
| (++) | 2 | 4,7 |
| (+++) | 2 | 4,7 |
| Toplam | 45 | 100 |

Triple-negatif olmayan hastaların %85,7 ‘de EGFR negatif olarak, %8,6 ‘da bir(+), %2,9 ‘da iki(+) ve %2,9 üç (+) olarak saptanmıştır.Triple-negatif gruba dahil olan grupta ise hastaların %75’de EGFR negatif olarak,%12,5 ‘da iki (+),%12,5 ‘da üç (+) olarak bulunmuştur. Triple-

negatif gruba dahil olan ve olmayan hastalar bu antikor ekspresyonu yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(P>0.05).(Tablo18)

Tablo 13;Triple-negatif gurup içerisinde yer alan ve olmayan hastaların EGFR ekspresyon yönünden karşılaştırılması

| | | EGFR | | | | Toplam |
|--------------------|---|-------|------|-------|-------|--------|
| | | - | + | ++ | +++ | |
| Non Tri-neg | n | 30 | 3 | 1 | 1 | 35 |
| | % | 85,7% | 8,6% | 2,9% | 2,9% | 100,0% |
| Tri-neg | N | 6 | 0 | 1 | 1 | 8 |
| | % | 75,0% | ,0% | 12,5% | 12,5% | 100,0% |
| Toplam | N | 36 | 3 | 2 | 2 | 43 |
| | % | 83,7% | 7,0% | 4,7% | 4,7% | 100,0% |

X²=3,37 P=0,337 (P>0,05)

SİTOKERATİN5/6(Ck5/6):

Kırbeş hastanın preparatları CK 5/6 tespiti için immunhistokimyasal olarak boyandı ancak 2 hasta nın preparatı teknik nedenden dolayı değerlendirilme dışı bırakıldı. Sitokeratin 5/6 yönünden incelendiğinde 31 hastada (%72,2) negatif olarak iken 12 (%27,9) hastada pozitif olarak tespit edildi (tablo 14).

Tablo 14; Hastaların ck5/6 ekspresyon durumları yönünden dağılımı

| Ck 5/6 durumu | Sayı | % |
|---------------|-----------|--------------|
| - | 31 | 72,1 |
| + | 12 | 27,9 |
| Toplam | 43 | 100,0 |

Triple-negatif olmayan hastaların %73,5 inde ck5/6 ekspresyonu görülmemişken, %26,5’da ekspresyon görülmüştür. Triple-negatif grup içerisinde yer alan hastaların %66,7 sinde ck5/6 ekspresyon göstermemişken, ck5/6, hastaların %33,3 de ekspresyon göstermiştir. Bu değerler triple-negatif olan ve olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$) (tablo 15).

Tablo 15; Triple-negatif grup içerisinde olan ve olmayan hastaların ck 5/6 ekspresyonu yönünden karşılaştırılması

| | | cK56 | | | | Total |
|------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|---------------|
| | | ck56 - | ck56 + | ck56 ++ | ck56 +++ | |
| Diğer gurup | Sayı | 25 | 5 | 3 | 1 | 34 |
| | % | 73,5% | 14,7% | 8,8% | 2,9% | 100,0% |
| Trig-neg gurubu | Sayı | 6 | 2 | 1 | 0 | 9 |
| | % | 66,7% | 22,2% | 11,1% | ,0% | 100,0% |
| Toplam | Sayı | 31 | 7 | 4 | 1 | 43 |
| | % | 72,1% | 16,3% | 9,3% | 2,3% | 100,0% |

$\chi^2=0,59$, $p=0,897$, $p>0,05$

SİTOKERATİN 14(ck14)

Sitokeratin 14 immunhistokimyasal olarak incelendiğinde iki hasta teknik nedenlerden dolayı değerlendirme dışı bırakıldı. Hastalar sitokeratin 14 yönünden incelendiğinde 39 hastanın (%90,7) negatif olarak,4 hasta (%9,4) pozitif olarak değerlendirildi (tablo 16).

Tablo 16: hastaların ck 14 ekspresyon durumu

| Ck14 durumu | Sayı | % |
|--------------------|-------------|-------------|
| ck14 - | 39 | 90,7 |
| ck14 + | 4 | 9,4 |
| Toplam | 43 | 100 |

Bu değerler tiple-negatif grub olan ve olmayan hastalar ile karşılaştığına farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$) (tablo 15). Triple-negatif olmayan hastaların %88,2 sinde ck14 ekspresyonu görülmemişken, %2 sinde 1+ ekspresyon, %5,9 inde 3+ ekspresyon görülmüştür. Triple-negatif grup içerisinde yer alan hastaların %100 ünde ck14 ekspresyon göstermemiştir (tablo 17).

Tablo 17: Triple-negatif grup içerisinde olan ve olmayan hastaların ck 14 ekspresyonu yönünden karşılaştırılması

| | | cK14 | | | Toplam |
|------------------------|-------------|---------------|-------------|-------------|---------------|
| | | ck14 - | ck14 + | ck14 +++ | |
| Diğer grup | Sayı | 30 | 2 | 2 | 34 |
| | % | 88,2% | 5,9% | 5,9% | 100,0% |
| Trip-neg gurubu | Sayı | 9 | 0 | 0 | 9 |
| | % | 100,0% | ,0% | ,0% | 100,0% |
| Toplam | Sayı | 39 | 2 | 2 | 43 |
| | % | 90,7% | 4,7% | 4,7% | 100,0% |

SİTOKERATİN 19(ck19)

Hastalar sitokeratin 19 yönünden incelendiğinde, bir hasta teknik nedenlerden dolayı değerlendirme dışı bırakıldı. sitokeratin 19 ekspresyonu 6 hastanın (%13,6)'da negatif olarak, 31 hasta'da (%70,5) CK19 ekspresyonu üç (+), 6 hastada (%13,6) iki (+),1 hasta (%2) bir /+) olarak değerlendirildi (tablo 18).

Tablo 18: hastaların ck 19 ekspresyon durumları

| Ck 19 | Sayı | % |
|-----------------|-----------|-------------|
| ck19 - | 6 | 13,6 |
| ck19 + | 1 | 2,3 |
| ck19 ++ | 6 | 13,6 |
| ck19 +++ | 31 | 70,5 |
| Toplam | 45 | |

Bu değerler triple-negatif grubun olan ve olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$) (tablo 19). Triple-negatif olmayan hastaların %65,7 sinde ck19 ekspresyonu 3(+), %17,1 inde 2(+), %2,9 unda 1(+) olarak görülmüşken, hastaların %14,3 ünde ekspresyon görülmemiştir. Triple-negatif grubu içerisinde yer alan hastaların %88,9 unda ck19 ekspresyonu 3(+) görülmüşken, %11,1 inde ekspresyon saptanmamıştır. (tablo 19).

Tablo 19: Triple-neg grubu içerisinde bulunan ve bulunmayan hastaların ck19 ekspresyonu yönünden karşılaştırılması

| | | Ck19 | | | | Total |
|---------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|---------------|
| | | ck19 - | ck19 + | ck19 ++ | ck19 +++ | |
| Diğer grup | Sayı | 5 | 1 | 6 | 23 | 35 |
| | % | 14,3% | 2,9% | 17,1% | 65,7% | 100,0% |
| Trineg grubu | Sayı | 1 | 0 | 0 | 8 | 9 |
| | % | 11,1% | ,0% | ,0% | 88,9% | 100,0% |
| Toplam | Sayı | 6 | 1 | 6 | 31 | 44 |
| | % | 13,6% | 2,3% | 13,6% | 70,5% | 100,0% |

$\chi^2=2,39$, $p=0,494$, $p>0,05$

B-KATENİN

Hastalar β -katenin yönünden incelendiğinde, β -ekspresyonu hastaların %54,8 'inde üç(+), %14,3 'ünde iki(+), %11,9'unda bir(+) olarak görülmüşken, hastaların %19'unda negatif olarak görüldü. (tablo 20).

Tablo 20; Hastaların β -katenin ekspresyon durumları

| β -katenin durumu | Sayı | % |
|-------------------------|-----------|-------------|
| Bkatenin - | 8 | 19,0 |
| Bkatenin + | 5 | 11,9 |
| Bkatenin ++ | 6 | 14,3 |
| Bkatenin +++ | 23 | 54,8 |
| Toplam | 45 | 100 |

Bu değerler triple-negatif grubu olan ve olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$) (tablo 21). Triple-negatif olmayan hastaların %54,5 inde β -katenin ekspresyonu 3(+), %12,1 inde 2(+), %15,2 unda 1(+) olarak görölmüşken, hastaların %18,2ünde ekspresyon görölmemiştir. Triple-negatif gurup içerisinde yer alan hastaların %55,6sında β -katenin ekspresyonu 3(+), %22,2 sinde iki(+) görölmüşken,%2 sinde ekspresyon saptanmamıştır. (tablo 21)

Tablo 21: Triple-neg grubu içerisinde olan ve olmayan hastaların β -katenin ekspresyonu yönünden karşılaştırılması

| | | Bkatenin | | | | Toplam |
|-----------------------|--------------|----------|---------|----------|-------|--------|
| | | Bkatenin | Bkateni | Bkatenin | Bkate | |
| | | - | n | ++ | nin | |
| | | | + | | +++ | |
| Diğer gurup | Sayı | 6 | 5 | 4 | 18 | 33 |
| | % | 18,2% | 15,2% | 12,1% | 54,5% | 100,0% |
| Tri-neg gurubu | Count | 2 | 0 | 2 | 5 | 9 |
| | % | 22,2% | ,0% | 22,2% | 55,6% | 100,0% |
| Toplam | Sayı | 8 | 5 | 6 | 23 | 42 |
| | % | 19,0% | 11,9% | 14,3% | 54,8% | 100,0% |

$\chi^2=1.93$, $p=0,587$, $p>0,05$

P-KADHERİN

Hastalar P-kadherin yönünden incelendiğinde, P-kadherin ekspresyonu hastaların %19,5 'inde bir(+), %14,6 'sında iki(+), %17,1'inde üç(+) olarak görölmüşken, hastaların %48,8'inde ekspresyon görölmemiştir. (tablo 22).

Tablo22; Hastaların P-kadherin ekspresyon durumları

| p-kadherin durumu | Sayı | % |
|----------------------|-----------|-------------|
| Pkadherin - | 20 | 48,8 |
| Pkadherin + | 8 | 19,5 |
| Pkadherin ++ | 6 | 14,6 |
| Pkadherin +++ | 7 | 17,1 |
| Toplam | 45 | 100 |

Bu değerler triple-negatif grubu olan ve olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$) (tablo 23). Triple-negatif olmayan hastaların %18,8 inde P-kadherin ekspresyonu bir(+), %12,5 inde 2(+), %18,8 inde üç (+) olarak görülmüşken, hastaların %50sinde ekspresyon görülmemiştir. Triple-negatif grup içerisinde yer alan hastaların %22,2sinde P-kadherin bir(+), %22,2 sinde iki(+), %11.1inde üç(+) görülmüşken,%44,4 ünde ekspresyon saptanmamıştır. (tablo 21)

Tablo 23: Tri-neg grubunda olan ve olmayan hastaların P-kadherin ekspresyonu yönünden karşılaştırılması

| | | Pkadherin | | | | Total |
|-----------------------|-------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | | P-kadherin - | Pkadherin + | Pkadheri n ++ | Pkadherin +++ | |
| Diğer gurup | Sayı | 16 | 6 | 4 | 6 | 32 |
| | % | 50,0% | 18,8% | 12,5% | 18,8% | 100,0% |
| Tri-neg gurubu | Sayı | 4 | 2 | 2 | 1 | 9 |
| | % | 44,4% | 22,2% | 22,2% | 11,1% | 100,0% |
| Toplam | Sayı | 20 | 8 | 6 | 7 | 41 |
| | % | 48,8% | 19,5% | 14,6% | 17,1% | 100,0% |

$\chi^2=0.78$, $p=0,854$, $p>0,05$

E-KADHERİN

Hastalar E-kadherin yönünden incelendiğinde, E-kadherin ekspresyonu hastaların %2,3 'ünde bir(+), %34,9 'unda iki(+), %44,2'sinde üç(+) olarak görülmüşken, hastaların %18,6'sında ekspresyon görülmemiştir. (tablo 24).

Tablo24; Hastaların E-kadherin ekspresyon durumu

| E-kadherin durumu | Sayı | % |
|---------------------|-----------|-------------|
| Ekadherin - | 8 | 18,6 |
| Ekadherin + | 1 | 2,3 |
| Ekadherin ++ | 15 | 34,9 |
| Ekadherin+++ | 19 | 44,2 |
| Toplam | 45 | |

Bu değerler triple-negatif grubu olan ve olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$) (tablo 25). Triple-negatif olmayan hastaların %2,9 unda E-kadherin ekspresyonu bir(+), %38,2 sinde 2(+), %44,1'inde üç (+),olarak görölmüşken, hastaların %14,7sinde ekspresyon görölmemiştir. Triple-negatif grup içerisinde yer alan hastaların %22,2 sinde E-kadherin ekspresyonu iki(+), %44,4ünde üç(+) görölmüşken,%33,3 ünde ekspresyon saptanmamıştır. (tablo 25).

Tablo 25: Triple-neg gurubunda olan ve olmayan hastaların E-kadherin ekspresyonu yönünden karşılaştırılması

| | | Ekadherin | | | | Toplam |
|-----------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|---------------|
| | | Ekadherin | Ekadheri | Ekadheri | Ekadheri | |
| | | - | n + | n ++ | n +++ | |
| Diğer gurup | sayı | 5 | 1 | 13 | 15 | 34 |
| | % | 14,7% | 2,9% | 38,2% | 44,1% | 100,0% |
| Tri-neg gurubu | sayı | 3 | 0 | 2 | 4 | 9 |
| | % | 33,3% | 0% | 22,2% | 44,4% | 100,0% |
| Toplam | sayı | 8 | 1 | 15 | 19 | 43 |
| | % | 18,6% | 2,3% | 34,9% | 44,2% | 100,0% |

$\chi^2=2.11$, $p=0.549$, $p>0,05$

TARTIŞMA

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malign tümördür ve kanserden ölüm nedeni olarak akciğer kanserinden sonra % 17'lik oranla ikinci sırada yer almaktadır (19). Tahminlere göre ABD'de, yaşamları boyunca her sekiz kadından birinde meme kanseri gelişecek ve bu hastalığa bağlı her yıl 44.000 yeni ölüm olacaktır (32). Ülkemizde kanser sıklığına yönelik değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda da meme kanserinin, kadınlarda en çok görülen kanserler arasında ilk iki sırada yer aldığı görülmektedir (81-82).

Meme kanserinin insidansı, coğrafi farklılıklar göstermekte olup, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da, Asya ve Afrika'ya göre daha yüksek oranda görülmektedir (19, 32). Çobanoğlu ve Kayar; İzmir ve Ege bölgesi kadınlarında meme kanseri sıklığını araştırdıkları çalışmalarında dünya coğrafyasındaki dağılıma göre ülkemizin, meme kanseri insidansı düşük ülkeler arasında yer aldığını belirtmişlerdir (83).

Ailesel olgular haricinde genç yaşta nadiren görülen meme kanserinin gelişme riski menapoz sonrası dönemde belirgin derecede artar. Tanı anındaki ortalama yaş 64'tür (32). Burada sunulan çalışmada; 45 meme kanseri olgusunun tamamı kadın hasta olup, çoğu 60-70 yaş grubunda ve ortalama yaş 54.2 ± 1.71 idi. Olgularımızın %80'i postmenapozal idi.

Meme kanserinin kadınları en çok korkutan önemli bir sağlık problemi olması, bu hastalığın etyolojik sebeplerini araştıran, tanı yöntemlerini ve tedavisini konu alan çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bugüne kadar meme kanseri için pek çok etkili tedavi yöntemi geliştirilmiş, ancak her tedavi stratejisi sadece meme kanserli bazı bireyler için efektif olmuştur. Bu nedenle hastalığın doğal öyküsünü önceden tahmin edebilen, optimal tedavi stratejisini saptamaya izin veren ve hastalığın geleceğini değerlendirebilen prognostik faktörleri ortaya koyabilmek önemlidir. Özellikle erken evre meme kanserlerinde prognostik faktörlerin saptanması, seçilecek tedaviyi belirlemektedir. Adjuvan kemoterapinin uygulanıp uygulanmaması ve belirlenecek kemoterapi biçimi prognostik faktörlere göre yapılmaktadır. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda prognoza yönelik olarak hastaya ait klinik ve patolojik özellikler başta olmak üzere birçok faktör üzerinde durulmuştur (19, 84, 85, 86).

Prognoz, tedavi sonrası nükse kadar olan hastalısız ve hastalıklı toplam sağkalım süresi ile değerlendirilir. Meme kanserleri genellikle iyi ,orta ve kötü prognozlu olarak üç gruba ayrılır.(91) Bu süreleri etkileyen pek çok neden vardır. Bunlardan bir kısmı hasta ile ilgili iken büyük bir bölümü de hastada var olan tümörün özelliklerine bağlıdır.

Son zamanlarda prognozu belirlemek için yapılan çalışmalar protoonkojenler ve tümör supresör genler üzerine yoğunlaşmıştır. Genel olarak tedavi planlamada ve prognoz

belirlemede en güvenilir parametreler TNM sınıflaması ile saptanabilir. Sağ kalım açısından en önemli prognostik faktörler arasında aksiller lenf nodu metastazı kabul edilen en önemli prognostik parametredir. Ayrıca tümör evresi, tümör tipi, tümör çapı, histolojik ve nükleer diferansiyasyon derecesi, lenfatik invazyon, hormonal durum da prognozu belirlemede bilinen diğer önemli faktörlerdir. Bu çalışmadaki olgularda ortalama tümör çapı 3.56 ± 1.82 cm lenf nodu tutulumu 27 hastada (%57,8) olarak bulunmuştur.

Ancak tüm bu parametreler göz önüne alındığında ve aynı tedavi yöntemleri uygulandığında bile hastalar arasında tedaviye cevap, rekürrensler, tümör davranış ve genel prognoz açısından önemli farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Bu durum prognozu etkileyen başka faktörlerin bulunduğu düşüncesini ortaya çıkarmaktadır. Son yıllarda bunlar arasında özellikle hücre siklusu, proliferasyon ve apoptoz'u inceleyen genetik moleküler faktörler çok sayıda araştırmacı tarafından ön planda tutulmaktadır (88). Son yıllarda meme kanseri prognostik faktörleri içerisinde farklı klinik ve gen ekspresyonu barındıran ve immünohistokimyasal çalışmalarla tanımlanmış birbirinden bağımsız meme kanseri subtipleri tanımlanmıştır.

Tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu, histolojik grade, nükleer grade, MIB-1 (Ki-67) indeksi, östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu, Her2/ neu overekspresyonu (yada amplifikasyonu) ve TP53 gen mutasyonları gibi bilinen klinik-patolojik parametrelerin tümü başarıyla meme kanserleri hastaların prognozuyla ilişkilendirilmiştir.(87-88) Fakat meme kanserinin biyolojisiyle ilgili olarak, bu günkü prognostik faktörler sınırlı bilgi sağlar.(88) Ayrıca, yerleşmiş bilinen prognostik ve/veya prediktif faktörler agresif kemoterapiden yarar görebilecek hastalarla hiçbir adjuvan tedaviye ihtiyacı olmayan hastaları ayırt etmede belirgin eksikliklere sahiptir.(91) Gerçekten, kemoterapi yada hormon tedavisi alan meme kanserli hastaların yaklaşık % 70 nin bu tür tedavi almadanda yaşayabilecekleri gösterilmiştir.(91,92)

Moleküler- genetik heterojenite ve hücre proliferasyon kontrolü, apoptoz ve differansiyasyonu ile ilgili çok sayıda gen, birçok çeşit farklı fenotipli meme kanserlerinde multipl genetik değişimlerin araştırılmasının önemini vurgulamıştır. Komplementer DNA'nın ve oligonükleotid mikroarrayin 1990'ların ortalarında bulunmasıyla (90-89) Bu veri Tekniklerinin artan kullanımı ve biyoinformatik analizlerdeki belirgin düzeltilmeler, meme kanserli hastalarda prognoz belirleme ve sonuç tahmini için genetik yaklaşımlarda yeni bir devir açmıştır (89,90).

Günümüze kadar, meme kanseri hücresel morfolojiye ve immünohistokimyasal boyamayla belirlenen ER, PR ve ERBB2 olarak adlandırılan birkaç reseptörün varlığına göre

alt sınıflara ayrılırdı. Böyle bir sınıflandırma prognoz tahmini ve tedavi önerileri açısından yarar sağladı. Perou ve arkadaşların dönüm noktası olarak düşünülen çalışmasında, meme kanser vakalarında RNA ekspresyon düzenlenmesi yapıldı ve sonuçlar benzer gen ekspresyon özelliklerine göre gruplandırıldı. Bu çalışma meme kanserlerinin moleküler heterojenitesini açık olarak gösterdi ve bu yolla meme kanserlerinin beş farklı tipi tanımlandı (53,59) Bunlar, luminal alt tip (A ve B) olarak adlandırılan iki ER-pozitif grubu,ERBB2 overekspresyonu gösteren bir grubu ve normal meme gen ekspresyonu gösteren (bazal epitel hücre genlerinin yüksek ekspresyonu ve luminal epitel hücre genlerinin düşük ekspresyonu ile karakterize edilir.) bir grubu içerir. Çalışmada belirtilmiş beşinci grup önceden bazal-like altgrup olarak bilinen ve normal memenin bazal epitel hücreleri ile benzer özellikler gösteren gruptur. Bazal-like grup, bazal-hücre (myoepitelyal) sitokeratinler(CK) 5/6 ve 17 için pozitif boyanmaları ve ER,PR ve ERB2 reseptörleri için boyanmamalar (triple negatif) ile karakterizedir (51-52) Sorlie ve arkadaşları da (53) yaptıkları bir çalışmada intrinsik 354 gen dizisi kullanarak birbirinden bağımsız 115 meme tümörü örneğinin ekspresyon profilini analiz ederek meme tümörlerini 5 grupta sınıflandırdılar:

1-luminal A (ER+)

2-Luminal B (ER+)

3-HER2

4-normal meme benzeri

5-basal-like

Bazal-like subtipi meme kanseri ,tümörlerin %19 'nu oluşturur ve kötü prognoza sahiptir.(54-55). Bizim vakalarımıza da bazal like diye sınıflandırabileceğimiz triple negatif vaka oranı %20 olarak bulunmuştur. ER veya HER2onkogenlerini hedefleyen tedavilerin bazal-like meme kanseri üzerine etkili olması beklenemez çünkü bu subtip tipik olarak bu proteinlerin hiçbirini ifade etmez. formalin fiske edilmiş parafin yerleştirilmiş doku içinde çalışılan tanısal antikorlar bazal-like meme kanseri gen ekspresyon profillerinde yer alan çoğu gende olmadığı halde sitokeratin 5/6 ve sitokeratin 17 ye karşı antikorlar mevcuttur..

Beşyüz altmış dört (564) tissue microarray (TMA) olgusunda bazal-like meme kanserlerinin prevalansı ve kötü prognozu immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş ve sonuç olarak bu kohorttaki tümörlerin %16 sı sitokeratin5/6 ve/veya sitokeratin 17 için pozitif olarak boyanmıştır. Son zamanlarda immünohistokimyasal markerlarla ilgili bazal sitokeratin ekspresyonunun başka bir bağımsız TMA çalışması yayımlandı. Bu çalışmada sitokeratin 5/6 pozitif olan meme kanserlerinin epidermal growth faktör reseptörü (HER1) proliferasyon markeri Kİ67, P53 birikimi ve artmış sitogenetik anormalliklerle ilişkili olduğu bulundu.(56)

Bizim çalışmamızda triple negatif olan hastalarda CK 5/6 pozitifliği non-triple negatif gruba göre daha fazla çıkmıştır (33.3 e karşı 26,5) ancak bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bizim çalışmamızda yer alan 45 meme kanseri immunhistokimyasal olarak incelendiğinde, sitokeratin 5/6 hastaların %16,3 'de bir+, %9,3' de iki +, %2,3 'de üç+ olarak ekspresyon gösterdiği ve bu değerlerin tripl-negatif hastalarla karşılaştırıldığında, bu hasta grubunda daha fazla ekspresyon gösterdiği (%36) görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. ($p > 0.05$)

Basal like meme karsinomlu vakalarda tümörün histolojik büyüklüğü, lenf nodu durumu, hastanın yaşam süresi ve hastalık prognozu açısından önem taşırken kötü yaşam süresi ve bazal markırların (CK5/6, CK14 ve 17) ekspresyonları arasında belirgin ilişki rapor edilmiştir ve bu markırlar ayrıca meme kanserinde bağımsız bir prognostik etkiye sahiptir. (69-70) Bizim çalışmamızda hastalar sitokeratin 14 yönünden incelendiğinde %90,7 'sinde negatif olarak, %4,7 'de bir(+), %4,7' de üç (+) olarak değerlendirildi. Bu değerler triple-negatif grubun ve olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($P > 0,05$)

İmmünohistokimyasal incelemelerde epitelial morfolojiyi koruyan tümörlere diferansiye tümörler denilir. Bunlarda kadherin azalmıştır. Genelde E-kadherin ekspresyonu azalması ile tümörde diferansiyasyon kaybı arasında istatistiksel olarak korelasyon mevcuttur (71, 72). Son zamanlarda E-kadherin geninin insan malignitelerinde prognostik marker olduğundan bahsedilmektedir.

Adezyon molekülleri arasında hücrelerarası haberleşmeyi başlatan ve sürdüren E-Kadherin motiliteyi sınırlayarak meme epitelinin farklılaşmasını sağlar (77). E-Kadherin geni kromozom 16q22.1 üzerinde yer alır. Meme kanserinde bu bölgede heterozigotluk kaybı oldukça sık görülür. Bu bölgede gözlenen delesyonların daha çok uzak metastaz ile ilgili olduğu bildirilmiştir (78). E-Kadherin molekülleri membran dışında, hücrelerarası temas noktalarında yer alır. Molekülün membran dışında kalan bölümü aktin ağının bir bileşeni olan kateninler ile etkileşir. Gen üzerinde gerçekleşen mutasyonlar sentezi tamamlanmamış, eksik moleküllerin ortaya çıkmasına neden olduğundan hücre-hücre etkileşiminin en önemli bileşenlerinden biri eksilir. Lobüler kanserlerde görülen invaziv çoğalma özellikleri bu işlev kaybı ile uyumaktadır.

Duktal kanserlerde E-Kadherin ekspresyonunda önemli bir değişim olmamasına karşın infiltratif lobüler ve lobüler karsinoma insidanslarının % 85'inde E-Kadherin ekspresyonu gözlenmez (79). Lobüler kanserlerde görülen bu değişikliklerin yarısından fazlası genelde gerçekleşen somatik mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar (80).

Kanserde en sık gözlenen hücre çevre etkileşimindeki değişiklikler E-Kadherinde gözlenmektedir. E-Kadherin epitelyal hücrelerde hücre-hücre etkileşimine olanak sağlayan moleküldür. E-Kadherin köprüleriyle birbirine bağlı hücrelerde oluşan sinyal iletiminde sitoplazmik β -katenin ve lef/Tcf transkripsiyon faktörlerinin rol oynadığı gösterilmiştir (76). Birçok epitelyal kanserlerde, E-Kadherin fonksiyonunu yitirmektedir. E-Kadherin'deki bu fonksiyon kaybı E-Kadherin ve β -katenin genlerindeki mutasyona, transkripsiyonel represyona ve E-Kadherin geninin ekstrasellüler kısmının proteolizisine bağlı olduğu gösterilmiştir (76). Kültüre edilen hücrelerde ve transgenik farelerde E-Kadherinin ekspresyonunun stimülasyonu invaziv ve metastatik fenotipin inhibisyonuna ve E-Kadherin ekspresyonunun inhibisyonu her iki özelliğin de aktivasyonuna neden olmaktadır. Böylece E-Kadherin, epitelyal kanserlerde invazyon ve metastazın supresyonuna neden olmaktadır.

Bu çalışmada Hastalar E-kadherin yönünden incelendiğinde, E-kadherin ekspresyonu hastaların %2,3 'ünde bir(+), %34,9 'unda iki(+), %44,2'sinde üç(+) olarak görülmüşken, hastaların %18,6'sında ekspresyon görülmemiştir. Hastalar β -katenin yönünden incelendiğinde ise β -ekspresyonu hastaların %54,8 'inde üç(+), %14,3 'ünde iki(+), %11,9'unda bir(+) olarak görülmüşken, hastaların %19'unda negatif olarak görüldü. Bu her iki değerler de triple-negatif grubu olan ve olmayan hastalar ile karşılaştığına farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$)

EGFR, HER2, HER3 ve HER4'den oluşur. EGFR, tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Bu aileye ait üyeler transfosforilasyon sonucu bir seri etkileşimler ile heterodimerler oluşturabilirler ve farklı protein ailelerinin aktivasyonunu düzenlerler. EGF'nin reseptörüne bağlanması ile reseptörün uyarılır ve EGF hücre içine alınır, aynı zaman EGFR'nin otoposforilasyonuna ve diğer hücre içi substratların fosforilasyonuna yol açar. Bu yol ile nukleusta transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu artar, hücre bölünmesi uyarılır. Hücre membranından nukleusa doğru sinyal iletiminin aktarılmasında proto-onkogen ailesinden bazı üyeler (ras, src ailesi gibi) buna aracılık etmektedir. Bu sinyal iletim şelalesinde yer alan bir çok proto-onkogen çeflitli kanserlerde etkili bulunmuştur. Bu şelale boyunca ortaya çıkan onkogenik mutasyonlar devamlı olarak mitozu aktifleyen sinyallerin taşınmasında rol alırlar (2,7,9). EGFR gen amplifikasyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu bir çok karsinomda gösterilmiştir (7).

Kanser hücrelerinde EGFR gen amplifikasyonunun gözlenmesi onun onkogen olduğunun göstergesidir. Hormona bağımlı ve bağımsız meme kanseri hücre soyları karşılaştırıldığında ER yokluğu ve yüksek EGFR düzeyleri gözlenmektedir. Meme tümörlerinde yüksek EGFR düzeyleri, ER'den bağımsız olarak kötü prognozla ilifkisini gösterir. EGF, forbol esterler ve

östrojen gibi maddeler EGFR düzeyini değiştirmek için farklı mekanizmalar kullanabilirler. Meme kanserlerinde EGFR amplifikasyon bulgularına karşılık herhangi bir mutasyon bildirilmemiştir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık olarak yarısında EGFR'nün aşırı üretimi saptanır, ancak amplifikasyon oranı %0 ile %14 arasında değişmektedir (7). Çalışmaların bir çoğunda EGFR ile ER ekspresyonu ve relapsız survi arasında negatif bir ilişki olduğu bulunmuştur. 459 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada EGFR ekspresyonu ile hem hastalıksız dönem hemde yaşam süresi arasında oldukça yakın bir bağlantı olduğu tespit edilmiştir. EGFR ekspresyonunun özellikle invazif lobular karsinomlu hastalarda daha önemli olduğu, EGFR ekspresyon seviyesi yüksek olan bu hastalarda diğer meme kanser alt tiplerine göre survinin çok kısa olduğu bildirilmiştir ve bu tip için önemli bir prognostik belirteç olabileceği vurgulanmıştır (8,9).

Çalışmaya grubuna alınan hastaların epidermal growth faktör reseptör yönünden incelendiğinde %83,7'de negatif olarak, %7 'de Bir(+), %4,7'de iki (+) ve %4,7 'de ise üç(+) olarak bulunmuştur. Bu değerlerin triple- negatif gruba dahil olan ve olmayan hastalarla karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($P>0.05$).

Bazal-like kanserlerin tek ve biyolojik olarak bütün bir grup meme kanserini yansıtmadığını vurgulamak önemlidir. Gerçekten de, fenotip, immünprofil, grade ve klinik seyirlerindeki değişimlerle myoepitelyal yada bazal kökenli kanserler de değişik subtipler oluşturmaktadır(epitelyal/luminal kökenli meme kanserleri arasında gözlenen alttip ve davranış değişkenliği gibi.) Kötü differansiye, triple-negatif Bazal-like karsinom , kötü differansiye triple-negatif ama nonbazal like kanserlerle benzer olarak agresif klinik seyir göstermesi büyük olasılıktır. Başka bir deyişle, verilen bir meme kanserinde bazal-tip sitokeratinlerin ekspresyonu, bazal-like kanserli hastaların klinik seyiri üzerinde olağan bir etkiye sahip değildir. Gen ekspresyon profili yaklaşımları bazal-tip sporadik kanserle güçlü ilişkisi olan BRCA1 mutant tümörlerin farklılıklarını inceleme imkanı sunmuştur, bunlar bazal tip sporadik tümörleri belirtir ve ailesel BRCA1 tümörler benzer etiyolojiye sahip olabilir.(57)BRCA1 tümörler sıklıkla bazal sitokeratinleri eksprese eder fakat ER ekspresyonu göstermezler, ve hızlı bölünen tümörü belirten daha yüksek histolojik grade sahiptir.(60,61)

Foulkes ve ark.(10) BRCA1 kaynaklı tümörlerde CK5 ekspresyonunu inceledi. Çalışmalarında CK5-pozitif tümörlerin %40ı BRCA1 mutant taşıyıcılardan olduğu saptandı. Palacios ve ark.(61) ayrıca P-CD ve BRCA1 kökenli tümörler arasında güçlü bir uyum olduğunu göstermiştir. Bu kanıt, bu hastaların daha fazla BRCA1 mutasyonları olma riski olduğunu düşündürmüştür. Bazal tümörler ayrıca p63 ün overekspresyonu ile

sınıflandırılır. Bu moleküler markır, bazal hücre tabakasında eksprese olur ve stratifiye epitelin büyüme kontrolünde ve farklılaşmasında temel bir rol oynadığı düşünülür.(62) Luminal-like tümörler HER2 ekspresyonu temeline göre ayırt edildi. Luminal A alttip HER2 ekspresyonu göstermez ve düşük proliferasyon hızına ve yüksek Basal-like karsinom ekspresyon düzeyine sahiptir. Luminal B alttipi HER2 overekspresyonu ile karakterizedir.

Bazal tümörler sitokeratin(CK) 5 ve CK17 mRNA yı normal memenin bazal epitel hücrelerinde bulunan paterne benzer olarak eksprese ederken , luminal fenotip, luminal epitel hücrelerine benzer olarak CK8/18 ve CK19 mRNA ekspresyonlarına dayanır.(73) HER1 ve P-kaderin(P-CD) ekspresyonu sonradan bazal alttip ile birleştirildi.(74,75) Östrojen reseptör (ER) ve HER2 onkogenine karşı meme kanser tedavileri geliştirdi. Fakat, bu tedavilerin bazal meme kanserine karşı etkili olması beklenmemeli çünkü bu tümörler bu proteinlerin hiçbirini eksprese etmez.(74) Bu alttipin tanımlanmasının büyük bir önemi vardır, kabul edilebilir tedavi amaçları için daha odaklı araştırmalara sebep olur. Bu çalışmada Hastalar sitokeratin 19 yönünden incelendiğinde, sitokeratin 19 ekspresyonu %13,6 'sında negatif olarak, %70,5 'de üç(+), %2,3'de bir (+), ve %13,6 'sında iki(+) olarak değerlendirildi ve yine p-kaderin ekspresyonu hastaların %19,5 'inde bir(+), %14,6 'sında iki(+), %17,1'inde üç(+) olarak görülmüşken, hastaların %48,8'inde ekspresyon görülmemiştir. Bu değerler triple-negatif grub olan ve olmayan hastalar ile karşılaştığına farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur (P>0,05)

Triple -negatif meme kanserleri östrojen, progesteron ve ERBB2 reseptör ekspresyon yokluğu ile tanımlanır. Bu altgrup bütün meme kanser çeşitlerinin yaklaşık %15 ini kapsar ve premenapozal afrikalı ve afrikalı-amerikalı kadınlarda daha yüksek bir oran gösterir. Bu alttip için özel tedavi kılavuzları olmadığından, triple-negatif meme kanserleri standart tedaviyle yönetilir, fakat, bu tedaviler yüksek oranda lokal ve sistemik relaps ile ilişkilidir. Histolojik olarak, bu tür kanserler kötü diferansiye ve çoğunluğu bazal alttipli meme kanserlerine dönüşür, bunlar bazal markırlar için boyanmalarıyla tanınır (örneğin sitokeratin 5/6).

Triple-negatif meme tümörlerinin çoğunun bazal tipte meme kanseri olduğu bilinmektedir. Çalışmanın amacı, triple-negatif tümörlerde bazal ve luminal belirleyicilerin ekspresyonunu incelemek ve bazal tipin histopatolojik tanısında bu belirleyicilerin rutin incelemede kullanılıp kullanılmayacağına karar vermektir.

Sonuç olarak, triple negatif meme kanserli hastalarda bazal ve luminal immünohistokimyasal belirleyiciler olan EGFR, CK5/6, CK14, CK19, beta-katenin, E-kadherin ve P-kaderin ekspresyonunun incelenmesi yaşam süresini etkileyen ve tedavi şeklinin planlanmasında yer alan majör prognostik faktörler olan ER, PR ve c-erB-2 ile

arasında anlamlı bir ilişkisi tespit edilemediğinden bunların güvenilir bir prognostik belirleyici olarak kullanılmayacağı kanısına varıldı. Ancak prognostik faktör olabileceği düşünülen ve çalışmada kullanılan bu yedi belirleyiciye ait sonuçların, teknik şartların standardize edildiği koşullarda ve uzun süreli klinik takipleri bulunan geniş serilerde çalışılarak doğrulanmasının, prognoz açısından daha sağlıklı sonuçlar ortaya koyabileceği sonucuna varıldı.

Bunun dışında basal ve luminal tip belirleyicilerin ekspresyonuna göre bazal tipin histopatolojik tanısında bu belirleyicilerin rutin incelemede kullanılıp kullanılmayacağı ve diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak sağkalım ile ilgisinin belirlenmesi ve bunların tedaviyi yönlendirme açısından yardımcı olup olamayacağının saptanması konusunda daha birçok çalışmanın yapılması gerektiği kanısına varıldı.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniği tarafından Ocak 2004-Ağustos 2008 tarihleri arasında opere edilmiş ve prospektif olarak kliniğimizce takipleri yapılan 45 meme kanserli hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların Patoloji bölümü arşivinde bulunan, meme kanseri tanısı almış olan ve modifiye radikal mastektomi ve beraberinde lenf nodu diseksiyonu me koruyucu cerrahi yapılan ve parafin bloklarına ulaşılan 45 olgu çalışma kapsamına alındı.

Çalışma grubundaki olgulara ait %10 'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen hemotoksilen-eozin (H&E) boyalı preparatlar ,önceki tanılarına bakılmaksızın retrospektif olarak östrojen reseptörü (ER) ,progesteron reseptörü (PR) , ve c-erB2 'nin sitokeratin 5/6 (CK 5/6) ,sitokeratin 14 (CK14) ,sitokeratin 19 (CK19), beta katenin , e-kadherin , p-kadherin ve epidermal growht faktör reseptör (EGFR) ile olan ilişkisi ve prognostik önemi araştırıldı.Olguların yaş ,tümör çapı ve tutulan ve lenf bezi sayısına ait bilgiler patoloji raporlarından tespit edildi.

Aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Çalışmaya alınan 45 hastanın tamamı kadın idi.Hastaların minimum yaşı 26 maksimum yaşı 81 olup yaş ortalaması $52,08 \pm$ idi.
2. Çalışma grubundaki olgular tümör çapına göre sınıflandırıldığında minimum tümör çapı 1 cm , maksimum tümör çapı 9 cm olarak saptandı. Ortalama tümör çap değeri 3.56 ± 1.82 olarak tespit edildi.
3. Çalışma grubundaki hastaların metastatik lenf noduna göre dağılımında, büyük bölümünde metastatik lenf nodu (%42.2) görülmezken %28.9 'unda 1-5 sayıda metastatik lenf nodu saptanmıştır. En az görülen %4.4 olarak (21-25 lenf nodu) izlenmiştir.
4. Ameliyat edilen hastalar değerlendirildiğinde, olguların %42.2 'sine sol radikal mastektomi , %33.3 'ne sağ radikal mastektomi , % 6.7 'sine lumpektomi + sentinel lenf nodu diseksiyonu ve % 6.7 'sine meme koruyucu cerrahi yapılmıştır
5. Çalışma grubundaki hastaların %51.1 'i birinci evrede , %2.2 'si de dördüncü evrede, %28,9'u ikinci evrede, %17,8' de üçüncü evrededir.
6. Hastaların %89'u sentinal lenf nodu diseksiyonu yapılmamış olup %11.1 de sentinal lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır
7. Çalışmaya alınan hastaların %53,3 'de lenfovasküler invazyon saptanmamış olup,%46,7 'de lenfovasküler invazyon saptanmıştır

8. Olguların hormon reseptörleri yönünden incelendiğinde ;% 31,1'de estrojen reseptörü negatif,%68,9'uda estrojen reseptörü pozitif olarak saptandı.%35,6 hastada progesteron reseptörü negatif,%64,4 'de ise progesteron reseptörü pozitif olarak tespit edildi.

9. Çalışmaya alınan hastaların %64,4'de c-ERB2 negatif olarak ,%35,6 'da ise pozitif olarak saptandı.

10. Hastalar triple-negatif grup yönünde incelendiğinde ,%20 Hastanın bu gruba girdiğini,%80 hastanın bu gruba girmediği görüldü.

11. Hastalar tümör lokalizasyonu yönünden incelendiğinde büyük bir bölümünde (%28,8) sağ meme alt-dış kadran lokalizasyonda olduğu, ikinci olarak %17,8 oranında sol meme üst-dış kadran yerleşimli olarak görüldü.

12. Çalışmaya grubuna alınan hastaların epidermal growth faktör reseptör yönünden incelendiğinde %83,7'de negatif olarak,%7 'de Bir(+),%4,7'de iki (+) ve %4,7 'de ise üç(+) olarak bulunmuştur. Bu değerlerin triple- negatif gruba dahil olan ve olmayan hastalarla karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(P>0.05).

13. Hastalar sitokeratin 5/6 yönünden incelendiğinde %72,2 'de negatif olarak,%16,3 'de bir(+), %9,3'de iki (+) ve %2,3 'de üç (+) olarak değerlendirildi. Bu değerlerin triple- negatif gruba dahil olan ve olmayan hastalarla karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(P>0.05).

14. Hastalar sitokeratin 14 yönünden incelendiğinde %90,7 'sinde negatif olarak, %4,7 'de bir(+), %4,7'de üç (+) olarak değerlendirildi Bu değerler triple-negatif grubu olan ve olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur (P>0,05)

15. Hastalar sitokeratin 19 yönünden incelendiğinde, sitokeratin 19 ekspresyonu %13,6 'sinde negatif olarak, %70,5 'de üç(+), %2,3'de bir (+), ve %13,6 sında iki(+) olarak değerlendirildi

16. Hastalar β -katenin yönünden incelendiğinde, β -ekspresyonu hastaların %54,8 'inde üç(+), %14,3 'ünde iki(+), %11,9'unda bir(+)) olarak görülmüşken, hastaların %19'unda negatif olarak görüldü. Bu değerler triple-negatif grubu olan ve olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur (P>0,05)

17. Hastalar P-kadherin yönünden incelendiğinde, P-kadherin ekspresyonu hastaların %19,5 'inde bir(+), %14,6 'sında iki(+), %17,1'inde üç(+)) olarak görülmüşken, hastaların %48,8'inde ekspresyon görülmemiştir. Bu değerler triple-negatif grubu olan ve olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur (P>0,05)

Hastalar E-kadherin yönünden incelendiğinde, E-kadherin ekspresyonu hastaların %2,3 'ünde bir(+), %34,9 'unda iki(+), %44,2'sinde üç(+)) olarak görülmüşken, hastaların %18,6'sında ekspresyon görülmemiştir.

Bu değerler triple-negatif grubu olan ve olmayan hastalar ile karşılaştığına farklılık istatikselsel olarak önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$)

18. Sonuç olarak; triple negatif meme kanserli hastalarda basal ve luminal immünhistokimyasal belirleyiciler olan EGFR, CK5/6, CK14, CK19, beta-katenin, E-kadherin ve P-kaderin ekspresyonunun incelenmesi yaşam süresini etkileyen ve tedavi şeklinin planlanmasında yer alan majör prognostik faktörler olan ER,PR ve c-erB-2 ile arasında anlamlı bir ilişkisi tespit edilemediğinden bunların güvenilir bir prognostik belirleyici olarak kullanılamayacağı kanısına varıldı. Ancak prognostik faktör olabileceği düşünölen ve çalışmada kullanılan bu yedi belirleyiciye ait sonuçların, teknik şartların standardize edildiği koşullarda ve uzun süreli klinik takipleri bulunan geniş serilerde çalışılarak doğrulanmasının, prognoz açısından daha sağlıklı sonuçlar ortaya koyabileceği sonucuna varıldı.bunun dışında basal ve luminal tip belirleyicilerin ekspresyonuna göre bazal tipin histopatolojik tanısında bu belirleyicilerin rutin incelemede kullanılıp kullanılmayacağı ve diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak sağkalım ile ilgisinin belirlenmesi ve bunların tedaviyi yönlendirme açısından yardımcı olup olamayacağıının saptanması konusunda daha birçok çalışmanın yapılması gerektiği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR:

- 1- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İstatistikleri ,Kadınlarda görülen Kanser Oranları 1999
- 2-Baring CC ,Squaris TS,TangT:Cancer Statistics 1993 CA,Cancer J Clin ,43:7-26,1993
- 3- Greenlee RT , Murray T,Boldens et al.Cancer statistics,2000.CA Cancer J.Clin:50:7-33:2000
- 4-Allred BC ,O'Connel P, Fugua SA,Obsorne CK.İmmunohistochemical studies of early breast cancer evolution.Breast Cancer Restreat 1994; 32:1 , 13-8
- 5- Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA, 98: 10869-74, 2001
- 6- Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, et al Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci USA, 100: 8418-23, 2003
- 7-Cooper sir AP.The anatomy and disease of the breast Philedelphia :Lea and Blanchard,1845
- 8-Haagensen CD.Physicians role in detection and diagnosis of breast disease IN:Haagensen CD,ed. Disease of the breast.3rd edition.Philedelphia,London.W.B .saunders :516-576:1986
- 9-Erkan Topuz,Adnan Aydınır,Maktav Dinçer.Meme Kanseri.Npbel tıp kitapevi,İstanbul 2003
- 10-Osborne MP.Breast development and anatomy.In:Haris JR, Helleman S,Henderson IC,Kinve DW,eds.Breast disease.2nd edition.Philedelphia :J.B. Lippicott:1-13 ;1991
- 11-Romrell LJ , Blend KI. Anatomy of the human breast, axilla ,Chest wall and related metastatic sites In: Blend KI , Copeland EM ,eds.The breast Comprehensive management of benign and malignant disease.2nd edition.Philedelphia,London W.B saunders: 16-21:1995
- 12-Miller MR, Kasahara M.Cutaneous İnnervation of the human breast,Anat Rec.135:153-167;1959
- 13-Halsell ST.et al.Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography: Ann Surg.162-221;1965.
- 14-Haltborn KA, Lorsen KG, Raghult 1.The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal AU 198. Acta Radiologica (Stockholm) 43; 52:1955
- 15-Ünal G: Memenin cerrahi anatomisi. Meme hastalıkları Unal g, Unal H.Nobel tıp kitabevleri , İstanbul 2001, S 19-23.

- 16-Sadlier MA; Arnold DH.The anatomy and physiology of the lymphatics of the breast In: Cody H,ed.Sentinel node biopsy. St , ed.London :Martin Dunitz Ltd. 2002 ,p11-19
- 17-From the Centers for disease Control and prevention.Deaths from breast Cancer –United States ,1991.JAMA 1994 ;1395-7
- 18-Jamal A,et al.2006 American Cancer society Inc.Surveillance Research.CA Cancer J Clin 56;108-130,2006
- 19-Tavasoli FA: Pathology of the breast chapter 1,2,9,10. Appleton and Lange ,1999 second ed: 1-24 , 27-59 , 401-467 , 481-555
- 20-Rosen PP: Rosen’s Breast pathology ,Chapter 1,12,14,34, Lippincott Williams and Wikens, 2001 second ed:1-22 , 253-256 , 325-364 , 627-652
- 21-Korzeniowsky S.Reproductive history and prognosis in patients with operable breast cancer .Cancer 1994;74;1591-94
- 22-Herrington LJ.Do alcohol intake and mamographic densities interact in regard to the risk of breast cancer ? Cancer 1993; 71;3029-35
- 23-Dupont WD. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and typical hyperplasia. Cancer 1993 ;71;1258-65
- 24-Bodian CA.prognostic significance of benign proliferative breast disease Cancer 1993;71;3896-907
- 25-Welsch CW.Host Factors affecting the Growth of carcinogen –Induced Rat Mamary carcinomas; A review and tribute to Charles Brenton Huggins-Cancer Res. 1985 ; 45 3415-3443
- 26-Robinson SP , Jordan VC.Reversal of the antitumor effects of tamoksifen by progesteron in the 7,12-dimethyl benzanthracene-induced rat mamary carcinoma model .Cancer Res.1987 15 ; 47(20) ; 5386-5390
- 27-Dickson RB, Lippman ME; Molecular basis of breast cancer , in Molecular Basis of breast cancer , in Mendelson J , Howley PM , Isreal MA ,Liotta LA (eds) Philedelphia ,Saunders 2001 pp. 313-342
- 28-Tavassoli FA. Editor Patology of the Breast .2nd edition New YorkAppleton and lange , 1999 :-74,401-480
- 29-Lakhani SR ,Baston DR, Stratton MR.Pathology of familial breast cancer :Differences between breast cancer in carriers of BRCA-1 and BRCA-2 mutation and sporadic cases.Lancet 1997 ; 349 ; 1505-1510
- 30-Meme dernekleri koordinasyon kurulu ve İzmir Meme Hastalıkları Derneği 7.Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi .Kemer –Antalya Kurs ve Bildiri özet kitabı. Ekim 2003;1-192

- 31-Rosai J. Breast In Ackerman's surgical Pathology Vol.2 ,8th edition st. Louis Mosby Company , 1996;1565-1660
- 32-Lester S.C ,Cotran RS. The breast .In:Cotran RS , Kumar V , Collins T. editors Pathologic Basis of Disease 6th.edition philedelphia,WB . Saunders Company:1999;1093-1119
- 33-Rosen pp ed. Invasive ductal carcinoma and morphological prognostic markers in: Rosen's Breast Patology .5th. Ed.philedelphia Lippincott and Raven 1997:275-279
- 34-Joensuu H.Toikaren S,Klemi PJ: DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. Cancer 66; 331-340 , 1990
- 35-Crowe JR , JP Gordon NH , Shenk RR , Zollinger Jr.RM , Brumberg DJ and Shuck JM. Primary tumor size Relevance to Breast Cancer Survival Arch Surg 127; 910-915 ,1992
- 36-Robbins GF , Lewis HP Jr Hutter Rup . A rational approach to and result of women with breast carcinoma J Breast 3;9;1997
- 37-fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma . Surg Gynecol obstet 131: 79-88.1970
- 38-Berg JW , Robbins of Faktors influencing short and long term survival of breast cancer patients Surg Gynecol obstret 122: 1311 , 1966
- 39-Saez, Clark GM. Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer .Semin Surg Oncol 5:102 1989
- 40-Fisher B Bayer M.Wickerham DL. Et al. Relation of number of positive axillary nodes to prognosis of patients with primary breast cancer : An NSABP update .Cancer. 52:1551.1983
- 41-Memeto T.Vana J.Bedwani RM. Baker HW. Mac Gregor FH. Murphy GP.Management and survival of female breast cancer : Result of a national surgery by the american Collage of surgeons.Cancer . 45:2917-2924.1980
- 42-Mittra 1. Mac Rae KD A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer :Does axillary lymph node metastasis represent biology or chromology ? Sur J Cancer 27:1574 . 1991
- 43-Donagan WL In Cancer of Breast .Donagan on spratt (ed) WB sanders Comp . 4. ED pp 387-389
- 44-Fisher B , Wolmark N, Bauer M, Redmond G, Gebherdt M. The accurary of clinical nodal stating and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast .Surg Gynecol Obstet . 152;765-722
- 45-Albertini JJ . Lyman GH, Cox C et al. Lymphatic mapping and sentinal lymph node biopsy in breast cancer patient .JAMA 276;1818-1822 1996
- 46-World Heald Organization. Histological Typing of Breast Tumors , 2nd ed.International Histological Classification of tumors .Geneva : World Health Organizations 1982;19

47-Rosen pp. Invasive lobüler carcinoma .In: Rosen pp (ed) Breast Pathology. Philedelphia ; Lippincott-Raven , 1997;545-565

48-Du Toit RS.Locler AP , Ellis IO, et al. Invasive lobüler carcinoma of the breast .Br J Cancer 1989 ;60; 605-609

49-Piccart M.J. Valerisla C. Arrigo C. Cantraine F.Heyson JC. Six-year Results of a Multimodality Treatment Strategy for locally Advenced Breast Cancer .Cancer 62; 250 1988

50-GULEC sa. MOTFAT fl. Carrol RG: Kragun .Gamma probe guided sentinel node biopsy in breast cancer .PJ Muci Med . 41 (3) :251-61 1997 sep.

51- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747–52.

52- 12 van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression pro. ling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530–36.

53-Spratt JS,Tabin GR.Gross anatomy of the breast.IN:Donogan WL , Spratt JS ,eds.Cancer of the breast. 4th edition.Philedelphia,London : W.B Saunders 22-42:1995

54-Kalaycı G,Acarlı K,Demirkol K,Ertekin C.meme anatomisi ve gelişmesi.Genel Cerrahi Cilt1 .Türkiye,İstanbul.Nobel:537-542:2002

55- Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 10393-8, 2003

56-Van de Rijn M.Perou CM. Tibihirani R.et al. Expression of Cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carsinoma ; with poor clinical outcome .Amj.Pathol 2002;161;1991-6

57- . Quinn JE, Kennedy RD, Mullan PB, et al. (2003) BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 63:6221–6228

58- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikv A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747–752.

59- Sorlie T, Perou CM, Tibshiranin R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hasti T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lonning PE, Borresen-Dale A: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869–10874

60- Vaziri SA, Krumroy LM, Elson P, et al. (2001) Breast tumor immunophenotype of BRCA1-mutation carriers is infl uenced by age at diagnosis. *Clin Cancer Res* 7:1937–1945

- 61- Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, et al. (2007) BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene* 26: 2126–2132
- 62-. Cleator S, Heller W, Coombes RC (2007) Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 8:235–244
- 63- Tavassoli FA: *Pathology of the Breast*, ed 2. Stamford, Appleton & Lange, 1999.
- 64- Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 352: 930–942.
- 65-Riley RD, Abrams KR, Sutton AJ, Lambert PC, Jones DR, Heney D, Burchill SA: Reporting of prognostic markers: current problems and development of guidelines for evidencebased practice in the future. *Br J Cancer* 2003; 88: 1191–1198.
- 66- Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351: 1451–1467.
- 67- Pease AC, Solas D, Sullivan EJ, Cronin MT, Holmes CP, Fodor SP: Generated oligonucleotide arrays for rapid DNA sequence analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5022–
- 68-. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO: Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995; 270: 467–470.
- 69- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367-74.
- 70-van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol* 2002;161:1991-6.
71. Shimoyama Y, Hirohashi S. Expression of E- and P-cadherin in gastric carcinoma. *Cancer res* 1991; 51: 2185-92.
72. Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, et al. Immunohistochemical evaluation of E-cadherin adhesion molecule expression in human gastric cancer. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992; 421: 149-56.
- 73- Birnbaum D, Bertucci F, Ginestier C, Tagett R, Jacquemier J, Charafe-Jauffret E (2004) Basal and luminal breast cancers: basic or luminous? *Int J Oncol* 25:249–258
- 74- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Regaz J, GownAM, Gilks CB, van de Rijn M, Perou CM (2004) Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 10: 5367–5374

75-Palacios J, Honrado E, Osorio A, Cazorla A, Sarrío D, Barroso A, Rodríguez S, Cigudosa JC, Díez O, Alonso C, Lerma E, Sánchez L, Rivas C, Benítez J (2003) Immunohistochemical characteristics defined by tissue microarray of hereditary breast cancer not attributable to BRCA1 or BRCA2 mutations: differences from breast carcinomas arising in BRCA1

76- Christofori G, Semb H. The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin as a tumour-suppressor gene. *Trends Biochem Sci.* 1999 Feb;24(2):73-6.

77- Strange R, Li F, Friis RR, Reichmann E, Haenni B, Burri PH. Mammary epithelial differentiation in vitro: minimum requirements for a functional response to hormonal stimulation. *Cell Growth Differ.* 1991 Nov;2(11):549-59.

78- Rasbridge SA, Gillett CE, Sampson SA, Walsh FS, Millis RR. Epithelial (E-) and placental (P-) cadherin cell adhesion molecule expression in breast carcinoma. *J Pathol.* 1993 Feb;169(2):245-50.

79- Bex G, Van Roy F. The E-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression. *Breast Cancer Res.* 2001;3(5):289-93.

80- Bex G, Cleton-Jansen AM, Strumane K, de Leeuw WJ, Nollet F, van Roy F, Cornelisse C. E-cadherin is inactivated in a majority of invasive human lobular breast cancers by truncation mutations throughout its extracellular domain. *Oncogene.* 1996 Nov 7;13(9):1919-25.

81- Tuncer İ, Burgut R, Bozdemir N ve ark. Türkiye’de Kanser Sıklığı. Adana. 1994: 28-34.

82- Sümer H, Özdemir L, Koçoğlu G, Polat HH. Sivas İli Kanser Kayıt Merkezi Verilerinin Değerlendirilmesi. *Türk Neoplazi Dergisi* 1999: 7(1) 29-32.

83- Çobanoğlu M, Kayar R. İzmir ve Ege bölgesi kadınında meme kanseri sıklığı. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 1995: 1(1-2); 4-8.

84- Canda T. Meme kanserlerinde prognostik faktörler. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 1995: 1(1-2); 13-23.

85- Leong ASY, Lee AKC. Biological incidences in the assessment of breast cancer. *J Clin Pathol* 1995: 48(5); 221-238.

86-Mori, Ichiro, Yang. Predictive and prognostic markers for invasive breast cancer. *Mori Pathol Int* 2002;52(3); 186-194.

87- Fisher B, Bauer M. Relation of number of positive axillary nodes to the prognoses of patients with primary breast cancer. *Cancer* 1983: 52; 1551-1557.

88-International (Ludwig) Breast Cancer Study Group: Clinical Practise. Prognastic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990: 335; 1565-1568.

89-Masakuni N, Nagayashi O, Naohiro K. Reappraisal of internal mammary node. Metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer. *Cancer* 1998: 68; 1918-1925.

90-Gusterson O. Occult axillary lymph node micrometastases in breast cancer. *Lancet* 1990: 336-434.

91- Imad A, Bosari S, Rebecca S. Occult axillary lymph node metastases in node-negative breast carcinoma. *Hum. Pathol.* 1993: 24; 950-957.

92-Zhang PY, Reisner R, Nangia R. Effectiveness of multiple level sectioning in detecting axillary nodal micrometastases in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1998: 122; 687-690.