



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER BAZDA SINIFLAMANIN
PROGNOSTİK YÖNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Oktay ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2013



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER BAZDA SINIFLAMANIN
PROGNOSTİK YÖNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Oktay ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. İsmet TAŞDELEN

BURSA - 2013

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Özet	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem	29
Bulgular	32
Tartışma ve Sonuç.....	37
Kaynaklar	40
Teşekkür.....	43
Özgeçmiş.....	44

ÖZET

Bu çalışma ile İnvaziv Duktal Karsinom (IDK) tanısı almış hastalarda immunhistokimyasal (IHK) boyama yöntemleri kullanarak moleküler sınıflama yapıldı. IDK tanısı alan hastalarda ki prognoz farklılıkları moleküler subtiplere ayrılan hastalarda olan durumunun incelenmesi amaçlandı.

Ocak 2005 ve Haziran 2009 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D'na müracaat eden hastalardan moleküler sınıflama yapılabilecek ER, PR, Her2, Ki67, K adherin, CK5/6, p53, PAS ve EGFR boyaları ile boyanmış 80 hasta seçildi ve retrospektif olarak değerlendirildi. Preperatları çıkarılarak yeniden incelendi. Bu hastaların ayrıca tanı anındaki tümör boyutu ve aksilladaki lenf nodu tutulumunda değerlendirildi.

Moleküler sınıflama yapılan hastalar İHK boyanmalarına göre Luminal A, Luminal B, Normal benzeri, Her2 ve Bazal like olarak beş gruba ayrıldı. Bu grublarda ki hastaların grublara göre dağılımı, aksilla tutulumu, tümör boyutu, tutulum yaşı, nüks, ölüm, tutulum yeri gibi prognostik faktörler değerlendirildi. Çalışmamız da subtipler arasında istatistiksel fark saptanmadı. Ancak Luminal A % 46 ile en sık olarak saptandı. Luminal A sıklıkla sol meme tutulumu yaparken diğer subtipler sağ meme de daha sık tutulum gösterdi. Yine Luminal A da tümör en sık T1 iken diğer grublarda en sık T2 idi. Luminal A ve luminal B de aksilla tutulumu sıklıkla negatif iken diğer subtiplerde sıklıkla pozitif olarak saptandı. Çalışmamızda ortalama takip süresi 57,3 ay (42- 96) idi. Bütün subtiplerdeki hastalarımızdan; bu süre içinde kaybettiğimiz yada nüks saptanmadı.

Meme kanserinde her hasta da tümör farklı davranmakta ve buna bağlı prognoz değişmektedir. Moleküler sınıflama da prognoz net bir şekilde ortaya konulması için hastaların daha uzun süre takibine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, moleküler sınıflama, immun histokimyasal boyama, prognositik faktör, aksilla tutulumu.

SUMMARY

Evaluating the Molecular Classification in Breast Cancer in Aspect of Prognosis

In this study, the patients with diagnosis of invasive ductal carcinoma (IDC) were molecularly classified by using immunohistochemical staining techniques. We thereby aimed to evaluate the prognosis in patients with IDC in respect to molecular subtypes.

Eighty patients were included in the study who applied to Uludag University General Surgery Department between January 2005 and June 2009. These patients were chosen while they had pathologic preparations staining with ER, PR, Her2, Ki67, K adherin, CK5/6, p53, PAS and EGFR and therefore it was possible to classify them molecularly. Additionally, tumor size and axillary lymph node assessment at the time of diagnosis were analyzed.

The molecularly classified patients were divided into 5 subgroups as Luminal-A, Luminal-B, normal-like, Her2 and basal-like. The prognostic factors like age of prognosis, tumor size, tumor localisation, the presence of axillary metastases, recurrence rate and mortality rate were analyzed in each group separately. No statistical difference was detected between subgroups. The incidence of Luminal A (46%) was the highest among all groups. In the Luminal A subgroup tumor localisation was mostly at left breast, but in the other groups it was right breast. The stage of tumor was mostly T-1 in the Luminal A group and T-2 in the other groups. The axillary metastase was generally not determined in Luminal A and B groups contrary to the other groups. The average length of follow-up was 57,3 (42-96) month and any recurrence or mortality were seen in this period.

Tumor behavior and therefore prognosis in breast cancer shows differences respect to subgroups and individual characteristics. To determine

the effect of molecular classification on prognosis, longer follow-up is necessary.

Key words: Breast cancer, molecular classification, immunohistochemical staining, prognostic factor, axillary metastase.

GİRİŞ

Kadınlarda görülen en sık kanser, meme kanseridir. Bütün kanserler içerisinde %22'dir (Gelişmiş ülkelerde ise %26 'ya çıkabilmektedir). Kanser ölümlerinde akciğer kanserinden sonra gelmekte ve %18 ile ikinci sırada yer almaktadır (1).

Türkiyede yeterli istatistik olmamakla beraber Türkiye Bilimsel Araştırma Kurumu'nun 1994 verilerine göre (1985-1990) % 23,2 ile ilk sırada yer almaktadır (2).

Meme kanserleri; klinik, morfolojik, hormon reseptörü ve tedaviye cevaplarına göre farklılık gösteren gruplara ayrılır. Bunun sebebi kanser hücrelerinin, popülasyonda ki farklılığı, çeşitli onkogen aktivasyonu tümör süpresor genlerinin fonksiyonlarındaki kayıplarda ki varyasyonlardır. Ancak yıllardır morfoloji esaslı klasifikasyon yapılmıştır (3).

Son yıllarda meme kanserlerinin tedavisinde östrojen/progesteron reseptör varlığı ve Cerb B-2 boyanma düzeyi önem kazanmıştır. ER(+) de antiöstrojen tedavi (Raloksifene ve Tamoksifen) medikal tedavi olarak kullanılmaktadır.%60-65 meme kanserleri ER ve PR pozitifdir (4,5).

ER (+) tümörler histolojik olarak iyi diferansiye tümörler olup çoğunluğu iyi prognoza sahiptir (6).ER(-) tümörler az diferansiye ve tedavi yanıtları zayıf olan, kötü prognozlu tümörlerdir (4,1,6,7).

İnvaziv duktal karsinom tanısı alan meme kanserleri tedavi de ve klinik seyirde farklılıklar göstermesi üzerine genetik özelliklere yönelik yapılan çalışmalar artmıştır.

Meme karsinomları; cDNA mikroray yöntemi ile gen ekspresyon paternlerine göre beşe ayrılır. Luminal A, Luminal B, CERB2 (+) (HER2 +), Bazal benzeri ve Normal meme benzeri olarak ayrılır (3,5,7,8).

Bu sınıflamaya göre ER (+) olanlar luminal tipe girmekte antiöstrojen tedaviye olumlu yanıt vermekte ve iyi prognoza sahiptirler.

CERB 2(+) ve bazal benzeri meme kanserleri ER negatifler ve kötü prognoz gurubunda yer alırlar. CERB 2 (+) ise Trastuzumab tedavisinden

Fayda görürken ER(-), PR(-) ve CERB2(-) yani triple negatif olanlar da tedavi sınırlıdır (3,7).

Bazal benzeri tümörler tüm meme kanserlerinin %10 (%2-%18) kadar kısmını oluştururlar. ER(-)'lerde %30, triple negatiflerde ise %50'den fazla yer aldıkları belirtilmekte, rutin de gözden kaçan ya da farklı isimlendirilen bu grup ileride tedavi modellerinde rol model olacaktır (7,9).

Kötü prognoza sahip triple negatif tümörler üzerinde çok sayıda çalışma vardır (5,7).

Tarihçe

Meme kanseri insanoğlunun tanımladığı ilk kanserlerden biridir. Aynı zamanda bir hastalığa karşı neler yapıldığının göstergesidir. Meme kanseri ile ilk kayda Mısır da Sakkara'da basamaklı piramidin mimarı ve sonradan tıp tanrısı olarak kutsanan Imhotep'in zamanına (M.Ö. 3000 yılında) ait Edwin Smith papirusu sekiz meme kanserini tanımlamış ve tedavisi hakkında bilgiler vermiştir. Yunanlılarda ise tarihçi Herodot (M.Ö. 484-425), Pers kralı Darius'un karısı Atossa'nın memesinde ülserli bir tümör olduğunu ve bunun Pers'li doktor Democedes tarafından tedavi edildiğini yazmıştır. Hipokrat (M.Ö 460-370), ilk olarak meme tümörlerini iyi huylu ve kötü huylu olarak ikiye ayırmış ve kötü huylu olanın yayılarak ölüme neden olduğunu yazmıştır. İskenderiye'de yaşayan Dr Leonides (M.S 80), mastektomi ameliyatını ilk uygulayan kişidir. Endüslisli İslam cerrahi Ebul Kasım, dağlama ve kostik maddelerle progresif doku nekrozu yapmayı önermiştir. Alman cerrah Wilhelm Fabry von Hilden (M.S. 1560-1624) aksiller lenf düğümlerinin de çıkartılması gerektiğini belirtmiştir. Fransız cerrah Henri François Le Dran (1685-1770) 1757 yılında "Meme kanserinin lokal bir hastalık olarak başladığını, ilerledikçe koltuk altı lenf bezlerine ve buradan da yayılarak genel dolaşıma geçerek uzak organlara yayıldığını" bildirmiş ve ilk dergi olan "Memorie de Chirurgie" de yayınlamıştır. William Stewart Halsted, 1894'te ilk radikal mastektomi yapıp ve yaptığı 50 vakalık radikal mastektomi serisi meme cerrahisinin temelini oluşturmuştur. Patey ve Dyson 1948 yılında

“Modifiye Radikal Mastektomi” tekniklerini açıklamışlardır.1970 yıllara gelindiğinde meme kanserinde Sistemik Hastalık Hipotezi kabul görmeye başlamış ve “meme koruyucu cerrahi” teknikleri popülerlik kazanmıştır.1994 yılında koltuk altı sentinal lenf nodu biyopsisi ile gereksiz aksiller diseksiyon, sonrasında görülen komplikasyonlar önlenmiştir. 21.yy da meme kanseri hala popülaritesini korumakla beraber artık genel cerrah, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğundan oluşan uzman herkimler tarafından tedavi edilmektedir (10).

Embriyoloji

Embriyonal hayatın 6. haftasında, embriyonun üzerinde, aksilladan inguinal bölgeye, doğru olan ektodermal kalınlaşma süt çizgisini oluşturur. Bunun pektoral bölgedeki 1/3'lük parçasının orta kısmı daha belirgin bir şekil alarak memenin ilk taslağını oluştururken; 2/3' lik kısmı embriyonal hayatın 9. haftasında atrofiye olarak kaybolur (11,12).

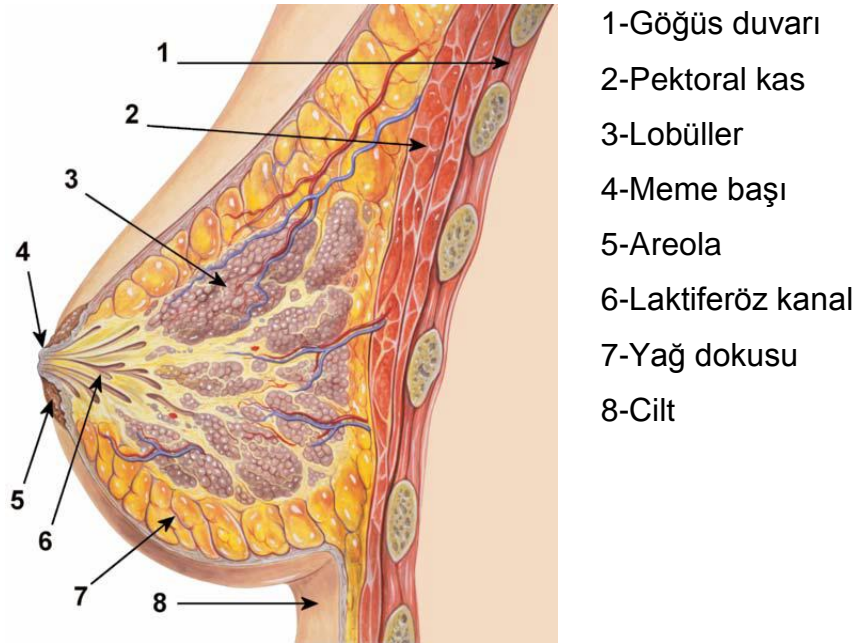
Bu pektoral ektodermal kalınlaşma gelişmesine devam ederek, göğüs duvarı ve mezenkimine invagine olur ve epitelial tomurcuklar gelişir. Sayıları yaklaşık 15-25 kadar olan bu sekonder solid yapılar, fetal hayatın 4. ayında oluşur ve yüzeyden derine doğru uzanım gösterir. Gebeliğin son üç ayında plasentaya ait seks hormonları fetal dolaşıma girerler ve bu dallanmış epitelial dokuların kanalize olmasını sağlayarak memenin duktal sistemini oluşturular. Duktal sistemin zamanla dallanması ile duktus ve asiniler meydana gelir. Doğuma yakın ana kanallar ile büyük dalları gelişir. Parenkimal differensiasyon gebeliğin 32 ile 40. haftalarında hormonal değişim ile lobülo-alveoler yapıların gelişmesiyle oluşur. Meme dokusu dört misli artar areola kompleksi gelişir. Doğumdan sonra meme den kolostrum salgılanır ve plasental hormonların ortadan kalkmasından sonra, memenin involusyonu sonucu 3-4 hafta içinde kesilir (13-15).

Memenin büyümesi seks steroid hormonlarından etkilenmez; ancak 15. haftada meme dokusu testesteronun etkisiyle mezenkimal komponentin geliştiği düşünülmektedir (13-15).

Anatomi

Yetişkin bir kadında meme dokusu, genellikle ön göğüs duvarının süperfisyel pektoral fasyasının, süperfisyel ve derin tabakaları arasında bulunur. Memeler 2. veya 3. kaburga ile 6. veya 7. kaburgalar arasında yer alırlar (13-15).

Memenin boyutları ortalama; üst ve alt çapı 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı yaklaşık 5-7 cm'dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı ortalama 150-200 gr ve laktasyonda ise ortalama 400-500 gr kadardır. Areola çapı ortalama 2,5 cm kadardır (Şekil-1).



Şekil-1: Memenin anatomisi.

Arterleri

Memenin arteriyel beslenmesini sağlayan üç ana dal mevcuttur.

1- İnternal meme arteri'nin (internal torasik arter) ön perforan dalları: Memenin % 60'ını, özellikle medial ve santral kısımlarının kanlanmasını sağlar.

2- Posteriyor interkostal arterin lateral dalları: Memenin %30'unu, özellikle üst ve dış kadrınların kanlanmasını sağlar ve laktasyon sırasında genişlerler.

3- Aksiller arterin dalları: Arteriya torasikus süperiyor, torakoakromial arterin pektoral dalı, lateral torasikus arterler.

Subkapsuller arterin torakodorsal dalının memenin beslenmesinde yeri yok ancak lenf bezlerinin yakınlığı nedeniyle aksiller diseksiyonda önem kazanır.

Venleri

Memenin kan taşıyan en büyük veni; internal meme veninin perforan dallarıdır. Aynı taraftaki innominat venlere dökülürler.

Aksiller Ven: Göğüs duvarından ve memenin derin yüzeylerinden gelen birçok dalı alır.

İnterkostal Venler: Bu venler ile vertebral venler ve sonuç olarak döküldüğü azigos venler arasında ilişki mevcuttur. Her üç venöz drenaj da tümörlerin akciğere ve vertebraya metastazında (vertebral ven pleksusu-Batson pleksusu) önemli rol oynarlar.

Sinirleri

Memenin duyu sinirleri 2. ve 6. interkostal sinirlerin anterokutanöz dalıdır. Servikal pleksustan gelen sempatik lifle ter bezlerinin sekretuar fonksiyonlarına etki ederken memenin sekretuar fonksiyonları over ve hipofiz hormonları kontrolü altındadır.

Lenfatik Dolaşımı

Memenin lenfatikleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki grupta incelenir.

a) Yüzeyel Lenfatikler (deri lenfatikleri)

Meme glandının üzerini örten derinin lenfatikleridir. Embriyolojik olarak ektodermden gelişen memenin yüzeyel lenfatikleri subepitelyal ve subdermal lenfatik pleksus olarak ikiye ayrılır. Subepitelyalde kapak yoktur ve akım her yöne olabilirken subdermal pleksuslarda kapak vardır ve akım tek yönlüdür.

b) Derin Lenfatikler

Periduktal lenfatikler meme lobullerinin çevresinde ince bir şebeke oluştururlar. Yapılan çalışmalarla meme içindeki lenf akımı derin subkutanöz ve intramammar lenfatik damarların sentrifugal olarak aksiller ve internal meme lenf bezlerine doğru olduğu gösterilmiştir.

Memenin lenfatik drenajının %80-97'i sadece aksiller lenf nodlarına, %20-25'i hem aksilla hem internal mamarial lenf nodlarına ve % 3-6'sı ise sadece internal mamarial lenf nodlarıdır.

Aksiller Lenf Nodları

Aksiller lenf nodları meme kanserinin yayılımındaki en önemli yoldur.

Aksiller lenfatik sistem bir bütün oluşturmak ve metastaz derecesini belirlemek amacıyla altı gruba ayrılmıştır (Şekil-2).

1. Eksternal meme grubu: Lateral torasik damarlar ile pektoralis majör kasının dış kenarının altında bulunur. Büyük oranda santral lenf nodüllerine kısmende subklavikuler lenf nodüllerine dökülürler.

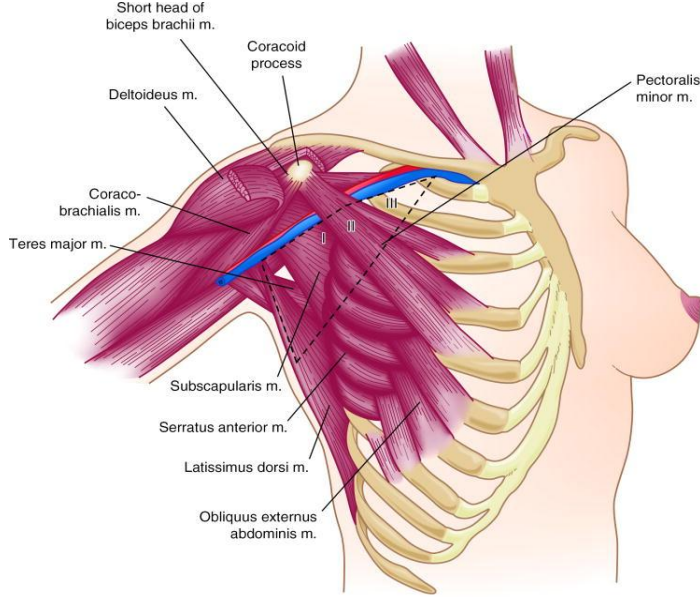
2. Skapuler grup: Subskapular venin aksiller turunkustan çıktığı yerden bu damarların latismus dorsi kası ile birleştiği yere kadar ulaşır ve lateral göğüs duvarında bulunur.

3. Santral grup: Aksillanın merkezinde oldukça büyük lenf nodülleridir. Diğer gruplar buraya direne olduğu için tutulum sıktır.

4. İnterpektoral (Rotter) grup: Pektoralis majör ve minör arasında bulunur.

5. Aksiller ven grubu: Aksiller venin lateral kenarı boyunca venin iç ve arkasında bulunur.

6. Subklavikuler grup: Aksillanın en tepesinde torakoakromial venin çıkış noktasının hemen iç tarafında bulunur. Buraya metastaz varsa inoperabildir.



Şekil-2: Aksiller lenf ganglionları (16).

Aksiller lenf ganglionları anatomik olarak da üçe ayrılır (Şekil-3).

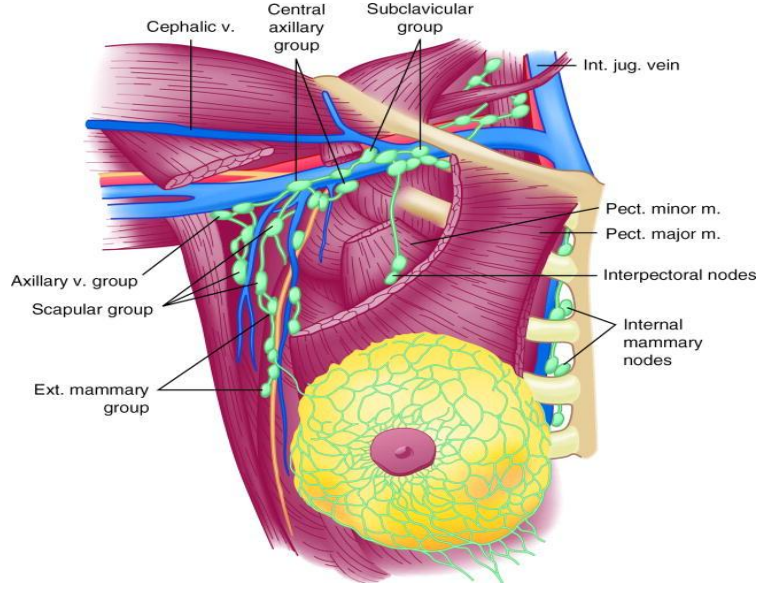
Level 1: Pektoral minör kasının alt sınırının lateralinde yada inferiyorunda ki lenf nodlarını içerir. Eksternal meme, aksiller ven, skapuler lenf gruplarını içerir.

Level 2: Pektoralis minör kasının posteriyorunda bulunan lenf nodlarını içerir. Santral ve subklavikuler lenf gruplarını içerir.

Level 3: Pektoralis minör kasının medialinde bulunan lenf nodlarını içerir. Subklavikular grubu kapsar (16).

Memenin İnternal Lenf Yolu

Meme alt ve iç kısımdan gelen lenf damarları pektoralis majoru ve pektoral fasyayı delerek sternumun her iki yanından yukarıya ilerleyerek preperikardial lenf nodlarına dökülürler.



Şekil-3: Memenin lenfatik dolaşımı (16).

Fizyoloji ve Histoloji

Meme dokusu; duktus ve asinuslar ile duktusları oluşturan epitelial parenkim ve onları destekleyen muskuler ve fasyal elemanlar, değişik miktarlarda yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatikler komponentler içerir. Epitelial parenkim, her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur. Her lob da 20-40 kadar lobül vardır. Her duktus bir meme lobunu drene eder. Memedeki temel yapı olan lobuldur. Lobuller toplayıcı duktus çevresinde gruplanmış, sayıları 10 ile 100 arasında değişebilen 'alveol' (asinüs duktuli) içerirler. Bunların sayıları yaşa ve fizyolojik şartlara göre değişir. Genç kadınlar da sayıları en fazla ve büyük, menopozdan sonra ise azalır ve birkaç asini içeren küçük ünite şekline döner (17). Kanallar asinüs grubundan ilk çıktığında 'terminal duktus', birkaç terminal duktus birleşip 'subsegmental duktus', bunlar da birleşip 'segmental (laktifer) duktus' adını alır. Laktifer duktuslar meme başının hemen altında genişleyerek 'laktifer sinüsü' oluşturur. Laktifer sinüsler laktasyon sırasında süt depolarlar. Kanal en son 'toplayıcı duktus' adını alarak meme başına açılırlar. Her lobül asinüsler ile terminal duktusun bu asinüs grubu içindeki kısmını içerir, buna 'Terminal Duktus-Lobuler Ünite (TDLU)' denir. Bu memenin işlevsel

bölümüdür. Ancak kanal sistemini çevreleyen fibroadipöz doku meme hacminin büyük bölümünü oluşturur (17,18). Toplayıcı kanalın meme başına açıldığı küçük bir kısmı çok katlı yassı epitelle ile bunun haricindeki kısım ise epitelya tabaka ve çevresinde myoepitel tabaka mevcuttur (5,7). Epitel tabakasının uzun eksenini myoepitelial tabakanın uzun eksenine dikler. Myoepitel hücreleri duktuslarda içsi görünümde ve az çok devamlı bir tabaka oluşturur, alveollerde daha çok yıldızlı görünümde ve asinüsler çevresinde ağ benzeri bir yapı yaparlar. Burada luminal epitel hücreleri bazal membranla daha fazla temas eder. Lobül içinde myoepitel hücreleri şeffaf halo ile çevrili çıplak nüveler biçiminde de olduğu gibi, myoid görünüm ya da ince içsi hücreler biçiminde de olabilir. Bu ikili tabakayı lamininden zengin bazal membran çevreler. Bununda çevresinde bir ya da iki tabaka 'sınırlayıcı fibroblastlar' vardır (5,7,19,20).

Epidemiyoloji

International Agency for Research on Cancer 2008 yılı verilerine göre dünyada yaklaşık 1.380.000 kadında yeni meme kanseri gelişmiştir. Bu rakam tüm meme kanserleri içinde, görülme sıklığı bakımından ikinci sıradadır. Doğu Afrikada insidans 19,3/100.000, Batı Avrupada 89,9/100.000 olarak görülmesi meme kanserinin (Japonya hariç) gelişmiş ülkelerde daha sık olduğunu gösterir. A.B.D de 2009 yılında 192.370 invaziv, 62.280 insitu yeni meme kanseri tespit edilmiştir.40.170 kişininde aynı yıl meme kanseri nedeni ile öleceği tahmin edilmiştir (10).

2003 -2007 yılları arasında A.B.D. SEER (Surveillance, Epidemiyolog and End Result) programı dahilinde 17 farklı bölgede meme kanseri insidansı 122,9/100.000 olarak saptanmıştır. Türkiyede ise insidans batıda 50/100.000 iken doğuda 20/100.000 olarak bulunmuştur. 2000 yılında Türkiyedeki kadınlarda görülen 13,437 kanser tanısı alan hastaların 3,354 tanesi meme kanseri olarak tespit edilmiş ve %24,96 ile ilk sırayı almıştır (10).

Meme kanseri etyolojisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamasına rağmen risk faktörleri beş başlık altında incelenmektedir.

Meme Kanserinde Risk Faktörleri

1- Demografik Özellikler

Kadın cinsiyet 100 kat artmış riski ifade eder.

Beyaz kadınlarda % 20 sık görülmesine rağmen, ölüm oranı zenci kadınlarda daha sıktır.

2- Reprodiktif Öykü

Östrojene maruz kalma süresi riski artırır. Erken menarş (<12 yaş), geç menepoz (55< yaş) ilk canlı doğumun ileri yaşta yapılması, nulliparite (risk 1,2-1,7 oranında artmıştır).

Laktasyon ise riski azaltır.

3- Aile ve Genetik Faktörler

Tüm meme kanserlerinde % 5 -10 arasında olmasına rağmen klinik özellikleri sporadik meme kanserlerinden farklılık gösterirler. Bunlar tanı yaşının erken olması, bilateral olması, erkek aile bireylerinde de sık gözlenmesi, mutasyon ile ilişkili olabilecek over, kolon, prostat, pankreas, endometrium ve bazı sarkomlarla birlikte görülmesidir.

Meme kanseri olan bireyin 1. ve 2. Derece yakınlarında meme kanseri riski yüksektir. Birinci derece yakında var ise risk 1,8, iki adet birinci derece yakında varsa risk 2,9 artmıştır.

Kalıtsal meme kanseri ile herediter breast /overian sendromun da sorumlu BRCA 1/BRCA 2, Li Fraunemi sendromundan sorumlu TP53, Cowdwn sendromundan sorumlu PTEN genleridir (21).

4- Çevresel Faktörler

Sosyo ekonomik düzey yüksek sosyoekonomik düzeyde iki kat risk artmıştır.

Radyasyona maruz kalma: Özellikle 10-14 yaş arasında radyasyona ve özellikle ilk 3 dekatta radyoterapi alma riski artırır.

HRT ve OKS (hormonreplasman ve oral kontraseptif) kullanımı: HRT riski artırırken OKS nin herhangi bir etkisi saptanmamıştır.

Alkol alımı: Hergün alınan 1-2 kadeh alkolün meme kanseri insidansını %30-50 oranında artırdığı saptanmıştır.

Egzersiz: Düzenli yapılan egzersizler meme kanseri riskinde azalmaya sebep olmaktadır.

Beslenme: Yüksek yağ içeriği ve kırmızı et riski artırdığı tespit edilmiştir.

D vitamini dışındaki vitamin ve antioksidanların meme kanserini azaltığı yönünde bulgu yoktur.

Kafein ile ilişki saptanmamıştır.

Sigara ise çalışmalarda çelişki olmasına rağmen riski artırdığı düşünülmektedir.

HMLV (human mamary like virüs), MMTV (mause mamary tümör virüs), organoklorin ya da endüstriyel kimyasallar ve elektromanyetik alana maruziyet riski artırdığı gösterilmiştir(21).

5- Diğer Faktörler

Vücut kitle indeksi (BMI) >30 ise risk artmıştır.

Proliferatif meme lezyonları atipi oranı fazla ise risk fazladır.

Kişisel meme kanseri öyküsüne göre karşı meme tutulumu değişmektedir.

Yoğun meme yapılı kadınlarda ise normal dens memeye göre 4-5 kat risk fazladır.

NSAID ilaç kullananlarda meme kanseri riskinde azalmaya sebep olur. Özellikle Aspirinin etkisi belirgindir.

Geceleri çalışma ile meme kanseri arasında ilişki gösterilmiştir.

Psikososyal sebepler: Bu konudaki çalışmalar devam etmekle birlikte meme kanseri ile inkar/baskılama bozukluğu, ayrılık ve stresli yaşam ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21).

Risk Yönetimi

Günümüzde risk yönetiminde çok sayıda matematiksel modeller geliştirilmiştir. Ancak bunlardan ikisi en yaygın kullanılmaktadır.

Gail Modeli: En sık kullanılan modeldir.1973-1980 yılları arasında 300.000 kadından yapılan tarama testleri ile elde edilen bilgiler ışığında Gail tarafından 1989 da geliştirildi. Yaş, ırk, menarş yaşı, ilk canlıdoğum yaşı veya nulliparite, meme kanseri olan 1. derece akraba sayısı, daha önce yapılan biyopsi ve sonuçları gibi altı risk faktörünü kullanır.

Claus Modeli:1980-1982 yılları arasında 8 SEER bölgesinde yapılan çalışmalar ile oluşturulmuştur. Detaylı bir aile öyküsü, etkilenmiş 1. ve 2. Derece akraba sayısı ve etkilenme yaşları dikkate alınır.

Tüm modeller kendi içinde avantaj ve dezavantaja sahip olduğu unutulmamalıdır (21).

Sınıflama

Meme tümörlerinde günümüzde sıklıkla WHO'nun (Dünya Sağlık Örgütü) önerdiği sınıflama kullanılmaktadır (16).

Epitelyal ve Myoepitelyal Tümörler WHO (2003)

- İnvaziv duktal karsinom (NOS)
 - Mikst tip İDC
 - Pleomorfik tip İDC
 - Osteoklastik dev hücreli tip İDC
 - Koryokarsinomatöz tip İDC
 - Melanositik tip İDC
- İnvaziv lobüler karsinom
- Tubüler karsinom
- İnvaziv kribriform karsinom
- Medüller karsinom
- Müsinöz karsinom ve belirgin müsin içeren diğer tümörler
 - Müsinöz karsinom
 - Kistadeno Ca ve kolumnar hücreli müsinöz karsinom
 - Taşlı yüzük hücreli karsinom

- Nöroendokrin tümörler
 - Solid nöroendokrin karsinom
 - Atipik karsinoid tümör
 - Küçük hücreli/yulaf hücreli karsinom
 - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- İnvaziv papiller karsinom
- İnvaziv mikropapiller karsinom
- Apokrin karsinom
- Metaplastik karsinom
 - Pür epitelyal metaplastik karsinom
 - Skvamöz hücreli karsinom
 - İğsi hücreli metaplastik karsinom
 - Adenoskuamöz karsinom
 - Mukoepidermoid karsinom
 - Mikst epitelyal ve mezenkimal metaplastik karsinom.
- Yağdan zengin karsinom
- Sekretuar karsinom
- Onkositik karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Asinik hücreli karsinom
- Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom
- Sebasöz karsinom
- İnflamatuar karsinom
- Lobüler neoplazi
 - Lobüler in situ karsinom
- İntraduktal proliferatif lezyonlar
 - Basit duktal hiperplazi
 - Flat epitelyal atipi
 - Atipik duktal hiperplazi
 - Duktal in situ karsinom
- Mikroinvaziv karsinom

- İntraduktal papiller neoplaziler
 - Santral papillom
 - Periferal papillom
 - Atipik papillom
 - İntraduktal papiller karsinom
 - İntrakistik papiller karsinom
- Benign epitelyal proliferasyonlar
 - Adenozis ve varyanları
 - Sklerozan adenozis
 - Apokrin adenozis
 - Blunt-duct adenozis
 - Mikroglandüler adenozis
 - Adenomiyoepitelyal adenozis
 - Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon
 - Adenomlar
 - Tübüler adenom
 - Laktasyonel adenom
 - Apokrin adenom
 - Pleomorfik adenom
 - Duktal adenom
 - Miyoepitelyal lezyonlar
- Miyoepiteliyozis
- Adenomiyoepitelyal adenozis
- Adenomiyoepitelyoma
- Malign miyoepitelyoma

Mezenkimal - Fibroepitelyal ve Diğer Tümörler WHO (2003)

Mezenkimal Tümörler

- Hemanjiyom
- Anjiyomatozis
- Hemanjiyoperistom

- Psödoanjyomatöz stromal hiperplazi
- Myofibroblastom
- Fibromatozis (agresif)
- İnflamatuar Myofibroblastik tümör
- Lipom
- Anjiyolipom
- Granüler hücreli tümör
- Nörofibrom
- Schwannom
- Anjiyosarkom
- Liposarkom
- Rabdomyosarkom
- Osteosarkom
- Leiomyom
- Leiomyosarkom

Fibroepiteliyal Tümörler

- Fibroadenom
- Filloides tümör
 - Benign
 - Borderline
 - Malign
- Periduktal stromal sarkom

Mamaryal Hamartom

Meme Başı Tümörleri

- Meme başı adenomu
- Siringomatöz adenom
- Meme başının Paget hastalığı

Malign Lenfoma

- Diffüz B-hücreli lenfoma
- Burkitt lenfoma
- Ekstranodal malt tipi marjinal zon B-hücreli lenfoma
- Folliküler lenfoma

Metastatik Tümörler

Erkek Memesinin Tümörleri

- Jinekomasti
- Karsinom (İnvaziv/in situ)

Karsinoma İnsitu

Bazal memebrana invazyonun olmadığı malign değişim gösteren epitelyal hücrelerdir. Duktal epitelden gelişene duktal karsinoma insitu(DCIS), lobul epitelden gelişene lobuler karsinoma insitu (LCIS) denir. TNM evreleminde Tis ve Evre 0 olarak ifade edilir. DCIS ve LCIS biyolojik davranış ve tedavi yaklaşımları açısından farklılıklar gösterir (22-24).

İnvaziv Meme Karsinomu

İnvaziv meme kanserleri, komşu dokulara invazyon gösteren ve uzak bölgelere metastaz yapmaya meyilli olan tümör grubudur. Bunların yaklaşık %70-80'i invaziv duktal karsinomlardır (25).

İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv duktal karsinom memenin en sık görülen özel tipler denen histolojik tiplere uymayan memenin malign tümörüdür. Meme kanserlerinin çoğunun köken aldığı gibi, invaziv duktal karsinomun da terminal duktal lobüler üniteden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Bu nedenle özellik göstermeyen (NST: non spesifik tip veya NOS: not otherwise spesificied) invaziv duktal karsinom denmektedir. Meme kanserlerinin yaklaşık %75'i invaziv duktal karsinomdur (15,25,26).

Makroskobik olarak tipik vakalar sarımsı-gri renkte, çevre meme dokusuna doğrusal uzanımlar gösteren santral bir kitle şeklinde ve kesit yüzeyi kumludur, nekrozun sebep olduğu beyazımsı çizgilenmeler (chalky white) bu tipe özgü bir özelliktir. Gri-beyaz sert alanlar desmoplastik stromal yanıtı gösterir. Bazen iyi sınırlı ve lobule konturlu olabilir. Tümör boyutu 10 mm ile 100 mm arasında değişkenlik gösterir (15,25-27).

Mikroskobik olarak tümör hücreleri solid adalar ya da trabeküller şeklinde dizilim gösterebilir, tümörün diferansiyasyonuna göre değişken oranlarda tubül yapıları oluşturabilir. Duktal karsinom hücreleri şekil ve boyutta oldukça değişiklik gösterir, lobüler karsinoma oranla daha büyük ve

pleomorfiktir, nükleolleri belirgindir. Mitoz oranı değişken ve atipik mitozlar içerebilir. Kalsifikasyon sıktır. İnvaziv duktal karsinomların %20'sinde değişik oranlarda lenfoplasmositik yanıt vardır. Perinöral invazyon (%28), lenfatik invazyon (%33) ve kan damarı invazyonu görülebilir (15,16,20,23). Prognoz, grade, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve östrojen-progesteron ve c-erbB-2 durumuna göre değişiklik gösterir (15,25).

Pleomorfik Karsinom

Tümör hücrelerinin yüksek oranda iğsi ve skuamöz diferansiyasyon gösterdiği yada pleomorfik ve bizar dev tümör hücrelerinin, tümörün %50'den fazlasını oluşturduğu yüksek gradeli bir duktal NOS karsinom tipidir. Tümöre tanı konulduğunda %12 aksiller metastaz vardır ve tümör boyutu ortalama 5,4 cm kadardır(15,25,28).

Osteoklastik Dev Hücreli Karsinom

Osteoklastik dev hücrelerin karsinomların stromasında bulunmasıyla karakterlidir. Bu olguların 1/3'ünde lenf nodu metastazı mevcuttur. Beş yıllık yaşam diğer karsinomlardan daha yüksektir (%70) (25).

Koryokarsinomatöz Özellik Taşıyan Karsinom

Hastaların serumlarında bazen β -HCG düzeyleri yüksek bulunabilir (16).

Melanositik Özellikleri Olan Karsinomlar

Literatürde duktal karsinom ve melanom birlikteliği sadece birkaç vakada vardır (25).

İnvaziv Lobüler Karsinom

İnvaziv lobüler karsinom varyantlarıyla beraber tüm invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %15'ini oluşturur (24). Makroskopik olarak düzensiz infiltratif ya da iyi sınırlı olabileceği gibi bazen lezyon çıplak gözle görülmeyebilir. Kalsifikasyonun sık görülmeyişi, diffüz büyüme paterni ve multifokal olabilmesi mamografide saptanmasını zorlaştırır. Bilateral karsinom çeşitli çalışmalarda %6-28 oranındadır(15). Mikroskopik olarak kohezyonları zayıf, küçük, üniform, yuvarlak hücrelerin lineer bir dizilim göstermesi ya da stroma içinde dar trabeküller şeklinde infiltrasyonu ile

karakterizedir. Kohezyon olmayışı ayırt edici bir özelliktir. Tümör hücreleri duktuslar ve lobülüsler etrafında targetoid dizilim gösterirler (25,29,30).

İnvaziv lobüler karsinomda %80-90 varyantların da ise %50'den az in situ lobüler karsinom birlikteliği görülmektedir(15). İnvaziv lobüler karsinomda aksiller lenf nodu tutunumu %3-10 arasında değişir. Metastatik yayılım bazen izole hücreler şeklinde olabilir ve histiyositlerden ayırım için immunhistokimyasal boyama gerekebilir. İnvaziv lobüler karsinomun metastatik kapasitesi invaziv duktal karsinoma göre daha fazladır (15). Ayrıca metastatik paterni meninks, periton gibi nadir bölgeleri tutar.

Tubuler Karsinom

Meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturan iyi prognozlu bir tümördür. Genelde boyutu 0,2-2 cm arasında değişir. Mamografi taraması sırasında tanı konur ve prognozu iyidir.

İnvaziv Kribriform Karsinom

Meme kanserlerinin %0,8-3,5'ini oluşturur. İyi prognozludur. 53-58 yaşları arasında görülür. Genellikle kitle oluşturmaz. Mamografide mikrokalsifikasyonlarla karakterlidir.

Medüller Karsinom

Meme karsinomlarının %1-7'sini oluşturur. Görülme yaşı 45-52'dir. Makroskobik olarak yuvarlak iyi sınırlı ve yumuşaktır. Griden beyaza kadar değişen, sıklıkla nekroz ve kanama alanları içerir. Boyutu genellikle 2,0-2,9 cm arasındadır. İyi bir prognoza sahiptir (15,25).

Müsin Üreten Karsinomlar

Belirgin ekstrasellüler ve intrasellüler müsin üreten tümörlerdir. Bu tümörler; müsinöz karsinom, müsinöz kist adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom olarak üçe ayrılırlar (25).

Nöroendokrin Tümörler

Memenin nöroendokrin tümörleri gastrointestinal sistem ve akciğerdeki nöroendokrin tümörlerle aynı morfolojik özellikleri taşırlar. %2-5 oranında görülürler ve hastalar genelde 60 yaş üstündedirler. Solid nöroendokrin karsinom, küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom olarak üçe ayrılırlar (15,27).

İnvaziv Papiller Karsinom

İyi prognozlu, %1-2'den az görülen meme tümörleridir. Sıklıkla postmenopozal hastalarda görülür(15,25). Vakaların %25'inde duktal in situ karsinom mevcuttur. Üçte birinde lenfatik invazyon vardır (15).

İnvaziv Mikropapiller Karsinom

Meme kanserleri içinde görülme sıklığı %2'den azdır. Papiller uzanan solid kitle ile tanı alır ve ilk başvuruda %72-75 aksiller lenf nodu metastazı mevcuttur (25).

Apokrin Karsinom

Prospektif serilerde meme tümörleri içinde görülme sıklığı %0,4 bulunmuştur (15,29).

Metaplastik Karsinomlar

Bütün meme kanserleri içinde % 1'den az görülür.

İnflamatuvar Karsinom

Karakteristik olarak eritem, portakal kabuğu görünümü, ciltte sertlik, kitle olabilir ya da olmayabilir. Meme apsesi tanısı ile antibiyotik tedavisi uygulanır. Buda tanıda gecikmeye neden olmaktadır.

Prognostik Parametreler

1- Hasta Yaşı: 35 yaş altı ve 50 yaş üzeri hastaların kötü prognoza sahip olduğu bulunmuştur (8).

2- Nodal Metastaz: Mastektomi yapılan invaziv karsinomlu hastalarda, aksiller lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktördür. Hastalısız yaşam süresi, rekürrens, rekürrens hızı ve tedaviye yanıtızsızlık pozitif aksiller lenf nodu sayısı ile orantılıdır(15).

3- Stromal İnvazyon: Morfolojik parametreler içinde en önemli prognostik belirleyicidir(8).

4- Tümör Çapı: Evreleme sisteminde kullanılan bağımsız bir prognostik faktördür. Primer tümörün çapı, nodal metastaz insidensi ve survi ile iyi korelasyon gösterir (15,25).

5- Tümör Tipi: Klasik duktal ve lobüler karsinom arasında anlamlı prognostik bir farklılık yoktur. Tubüler karsinom, kribriform karsinom, müsinöz karsinom, papiller karsinom ve adenoid kistik karsinomda prognoz daha iyi, taşlı yüzük hücreli karsinom ve karsinosarkom da prognoz oldukça kötüdür (15,25,29).

6- Grade: İnvaziv duktal karsinom ve diğer tüm invaziv tümörler, tubül/gland formasyonu, nükleer pleomorfizm, mitotik sayıya göre grade"lendirilir. Contesso ve arkadaşlarının nükleer gradeleme sistemi aşağıdaki gibidir:

Nükleer Grade I- Uniform boyutta ve şekilde nukleuslar.

Nükleer Grade II- Nukleuslarda orta derecede boyut artışı ve değişkenlik.

Nükleer Grade III- Yüksek seviyede değişken, bizar, dev nukleuslar (15).

7- Evre: Çok güçlü bir prognostik faktördür. Meme kanserinin evrelendirilmesi hastalığın anatomik yaygınlığını değerlendirmek ve tedavinin tipini belirlemek için gereklidir.

Evrelemede tümörün boyutu (T), lenf nodu metastazının olup olmaması (N) ve uzak metastazın olup olmasını (M) esas alan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (25).

Meme karsinomunda TNM sınıflaması (WHO 2003)

T- Primer tümör

Tx Saptanamayan tümör.

T0 Primer tümöre ait bulgu yok.

Tis Karsinoma in situ.

Tis(DCİS) Duktal karsinoma in situ.

Tis(LCİS) Lobüler karsinoma in situ.

Tis(Paget) Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı.

T1 Tümör en büyük boyutunda 2cm veya daha az.

T1mic Mikroinvazyon en büyük boyutunda 0,1cm veya daha az.

T1a Tümör 0,1cm'den büyük, 0,5cm'den küçük

T1b Tümör 0,5cm'den büyük, 1cm'den küçük

T1c Tümör 1cm'den büyük, 2cm'den küçük

T2 Tümör 2cm'den büyük, 5cm'den küçük

T3 Tümör 5cm'den büyük

T4.Tümörün boyutuna bakmaksızın göğüs duvarına veya cilt tutulumunun bulunması

T4a Göğüs duvarına yayılım

T4b Ödem (portakal kabuğu görünümü) veya meme derisinde ülserasyon veya aynı taraf memede satelit deri nodülleri

T4c Yukarıda belirtilen 4a ve4b'nin birlikte görülmesi

T4d İnflamatuvar karsinom

N- Bölgesel Lenf Nodları

Nx Bölgesel lenf nodları elde edilemiyor.(opere hasta)

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Aynı taraf fikse olmayan lenf nodları metastazı

N2 Aynı tarafın fikse lenf nodlarında metastaz veya aksiller lenf nodlarının metastazı olmadığı durumlarda aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz

N2a Birbirlerine veya diğer yapılara fikse olan aksiller lenf nodlarında metastaz

N2b Klinik olarak tesbit edilebilen aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında metastaz, klinik olarak aksiller lenf nodları tespit edilemiyor

N3 Aynı taraf infraklaviküler lenf nodları aksiller lenf nodu metastazı olarak veya olmaksızın metastazlı; veya klinik olarak aynı taraf aksiller lenf nodları ve internal mamaryal lenf nodları metastazlı; veya aynı taraf supraklaviküler lenf nodlarında aksiller ve internal mamaryal lenf nodu tutulumu olarak veya olmaksızın metastazlı

N3a infraklaviküler lenf nodu(ları) metastazı

N3b internal mamaryal ve aksiller lenf nodu metastazları

N3c Supraklaviküler lenf nodu(ları) metastazı

M- Uzak Metastaz

Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

PTNM Patolojik Sınıflama

pT- Primer Tümör

Primer kanserin patolojik sınıflaması için rezeksiyon sınırlarında makroskopik olarak tümör hücresi görülmemelidir. Cerrahi sınırlarda sadece mikroskopik boyutlarda tümör varsa bu olgu pT olarak sınıflanabilir.

pN- Bölgesel lenf nodları

pNx Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiş

pN0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN1mi Mikrometastazlar (hepsi 0,2mm ile 2mm arasında)

pN1 Aynı taraf 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak tespit edilemeyen, ancak sentinel lenf nodu araştırılmasında internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz

pN1a En azından bir tanesi en geniş boyutunda 2mm'den büyük, 1-3 aksiller lenf bezinde metastaz

pN1b Klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu biopsisi ile tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz

pN1c 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu incelemesinde tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz

pN2 Aynı taraf aksiller lenf nodlarında 4-9 metastaz ve/veya aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın, aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında klinik olarak tespit edilmiş

pN2a 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en az bir tanesinde çap 2mm'den büyük

pN2b Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak tespit edilebilen internal mamaryal lenf nodlarında metastaz

pN3 Aynı taraf aksiller lenf nodlarında 10 veya daha fazla lenf nodu, infraklaviküler lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf internal mamaryal lenf nodu metastazı ve bununla birlikte bir veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya 3'den daha fazla aksiller lenf nodu metastazı ve bununla birlikte klinik olarak tespit edilememiş ancak internal mamaryal lenf nodlarında metastaz veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

pN3a Aksiller lenf nodlarında 10 veya daha fazla metastaz (en az bir tanesi 2mm'den büyük) veya infraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

pN3b Klinik olarak tespit edilmiş internal mamaryal lenf nodu metastazı ve bununla birlikte bir veya daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliği veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilmemiş ancak sentinel lenf nodu biopsisi ile tespit edilmiş internal mamaryal lenf nodunda metastaz

pN3c Supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

pM- Uzak Metastaz

pMx Uzak metastaz değerlendirilemiyor

pM0 Uzak metastaz yok

pM1 Uzak metastaz var (15)

Stage Sınıflaması WHO 2003

Stage0	Tis N0 M0
Stage I	T1 N0 M0
StageIIA	T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0
StageIIB	T2 N1 M0, T3 N0 M0,
StageIIIA	T0 N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1,2 M0
StageIIB	T4 N0-1-2 M0
StageIIIC	T0-1-2-3-4 N3 M0
StageIV	T0,1-2-3-4 N0-1-2 M1

8- Vasküler İnvazyon: Vasküler invazyon erken lokal rekürrens ve uzak metastazın önemli bir belirleyicisidir (15).

9- Stromal Reaksiyon (31)

10- Tümör Nekrozu (15)

11- Cilt ve Meme Başı İnvazyonu (29)

12- Bilateralite (15,25)

13- Hormon Reseptörleri: (ER ve PR)

Hormon reseptörlerinin pozitifliği hormon tedavisi ve kemoterapiye cevap ile ilişkilidir ve reseptör belirlenmesi standarttır (8). Östrojen(ER) pozitif hastalarda tedaviye yanıt oranı %70 iken reseptör negatif hastalarda bu oran %5'dir.ER ve PR pozitif olan hastalarda tedaviye yanıt çok daha iyidir (2,27,31). Östrojen ve benzeri ligandlar etkilerini hücre içine sızarak ve çekirdekteki ER'ne bağlanarak yapmaktadır. Bu bağlanma ile dimerize olan reseptör DNA üzerindeki hedef noktalara bağlanmaktadır (8). ER klasik formu olan alfa izoformu 595 aa, beta izoformu 530 aa den oluşur. Her iki molekülün DNA'yı bağlayan bölümü %95'e yakın bir benzerlik gösterir. ER ve PR onkogen veya tümör supressör gen sınıfına dahil edilmezler ancak meme kanserinin hem başlangıcında hemde ilerlemesinde aracı rol oynadıklarından kanser geni gibi düşünülebilir (32).

14- Hücre Proliferasyonu: Yüksek proliferasyon hızına sahip tümörler daha kötü prognozludur. Hücre proliferasyonu mitoz sayımı, immun histokiyasal olarak Ki-67, PCNA, Katepsin D, P53, BCL-2, CerbB-2, EGFR ekspresyonu analizi ve flow sitometri gibi yöntemlerle belirlenir (25).

Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama

Meme kanseri; morfolojik, prognostik ve tedaviye cevap açısından farklılık göstermesinin nedeni; kanser hücresi popülasyonun daki farklılık, farklı onkogen aktivasyonu ve/veya tümör supresor gen fonksiyon kayıplarındaki değişik kombinasyonlardır. Yıllardır morfoloji temelli bir klasifikasyon temelinden hareket edilmektedir. Meme kanserlerinde son çalışmalarda CK5 ve CK14 ve CK 17 varlığını araştırmakta ve sınıflamayı buna dayanarak yapmaya yönelmektedir. Bu tip keratin ekspresyonunu

gösteren sporadik karsinomların kötü prognozlu ve BRCA1 ile ilişkili oldukları üzerinde durulmaktadır (33).

Bu çalışmalar kanserli meme dokusu kadar normal meme dokusunun da incelenmesi ve ekspresyon profilinin araştırılmasına yönelmiştir. Meme dokusunda dışta-bazalde kontraktıl özellikli, epitel hücreleri (myoepitel); içte ise sekretuar özellikli luminal hücreler mevcuttur. Uzun süredir deneysel çalışmalarla meme epiteli içinde kendini ve memeyi yeniyen kök hücre varlığı gösterilmeye çalışılmıştır. Ancak 10 yıldır yapılan çalışmada kök hücreyi gösteren sipesifik belirteç bulunamamıştır. Son yıllarda yüksek molekül ağırlıklı keratinler (CK5/14) ve hücre dizisine spesifik markerler kullanılarak (CK8/18 ve SMA) ortak progenitör hücre varlığı hakkında daha çok delil elde edilebilmiştir (9).1980'li yıllarda Moll ve arkadaşları farklı insan tümörlerinde CK ekspresyonlarını araştırarak katalog haline getirmeyi amaçladılar ve çalışmaya alınan yedi meme kanseri olgusundan dördü basit tip sitokeratinleri (CK 7, 8,18 ve 19) eksprese ederken üçünde ilaveten CK 6 ekspresyonu bulundu. Daha sonraki 3 yılda epidermisin bazal tabaka hücrelerinin CK 5 ve CK14' ün de içinde olduğu bir grup sitokeratini eksprese ettiği anlaşıldı ve bu keratinlere bazal tip keratinler dendi. Meme ve bazı organlarda myoepitel denilen hücrelerin bazal CK eksprese ettiği de anlaşıldı. Ayrıca myoepitelial tümör/karsinomlar yanısıra duktal ve lobüler karsinomlarda da bazal tip siitokeratinlerin ekspresse olabildiği görüldü (% 0- % 17,4) (34).

Dairkee ve ark.(35) 1987'de memede bazal CK(+) karsinomların daha erken rekürrens yaptığını ve prognostik öneme sahip olabileceğini belirttiler.

Domagala ve ark.(35) 1990'da vimentin ekspresse eden lenf nodu metastazı negatif, fakat 5 yıl içinde kötü gidiş gösteren bir grup tümör tanımladılar. Bunlar aynı zamanda geniş santral nekrozlu, yüksek grade'li, mitotik indeksi yüksek, ER(-) tümörlerdi.

Santini ve ark.(36) da benzer özellikte ayrıca EGFR(+), CK14-17 (+), SMA(+) tümörler tanımladılar.

Malzahn ve ark.(37) 1998'de vimentin(-), grade3 ve ER(-) tümörler içinde CK5-14-17 pozitifliği gösteren küçük bir alt grubun tüm sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım açısından kısa survive sahip olabileceğini ileri sürdüler. Sonuç olarak bu grup tümörler son zamanlarda sık bahsedilen moleküler çalışmaların da ilgi odağı haline gelmiş ve son 10 yılda moleküler çalışmalar hız kazanmış binlerce genin eş zamanlı olarak değerlendirilmesi imkanı doğmuştur. Tümör dokusu örneklerinden gen ekspresyon profili (GEP) çıkarılarak meme kanserlerinde yeni moleküler klasifikasyona gidilmiştir.

Memede GEP'e dayalı kanser klasifikasyon çalışmaları 2000 yılında ilk kez Perou ve ark.(38) tarafından başlatıldı. Meme karsinomlarının cDNA mikroarray yöntemi ile gen ekspresyonları incelendi ve bu sonuçlara göre gruplara ayırıldı (38). GEP sonuçları genellikle 5 ana gruptan bahsetmektedir.

Luminal A, Luminal B, Normal meme benzeri, Her-2 overeksprese eden, Bazal benzeri (7).

Luminal: ER pozitifdir. ER, PR, GATA3,BCL2 genlerinin ekspresyonu yüksektir. Her-2 overekspresyonu ise zayıftır.

Luminal A'da ER ile ilişkili genler daha fazla ekspresse edilirken, Luminal B'de proliferatif genlerin ekspresyonu daha fazladır. Özellikle Her-2 overekspresyonu yüksektir. CK8/18 Luminal A'da yüksek oranda iken, Luminal B'de düşüktür.

Bazal Like: ER(-), Her-2(-), Myoepitel marker ekspresyonu düşük, EGFR, Patherin, cKit, Bazal sitokeratin (CK5/6, CK14, CK17) ekspresyonu yüksek, kötü prognoz, genç yaş tutulumu mevcuttur.BRCA1 gen mutasyonu ile ilişkilidir. İncelenen bazal benzeri tümörlerin morfolojik olarak genelde grade 3, Duktal/NOS veya metaplastik, nekroz sık, itici invazyon sınırı, stromal lenfositik cevabı yüksek olduğu gözlenmiştir.

Her-2 Overeksprese Eden: HER-2 onkogen ekspresyonu yüksek olup, ER(-) tümörlerdir.

Normal Meme Benzeri: Bazal epitel hücre ve adipöz doku hücre genleri yüksek derecede ekspresse edilirken, lüminal epitel gen ekspresyonu zayıftır. Bazı literatürlerde yapılan immun histokimyasal (IHK) boyanma

izlenemediğinden dolayı isimlendirilemeyen (undetermine) grup da denilmektedir (33,39,40).

Nielsen ve ark.(40) bazal benzeri tümör grubunu incelediler ve bu gruba yapılan İHK çalışmaları sonucu: ER(-), HER.2(-), Bazal CK(+), EGFR(+), c.kit(+) buldular. Bu panelin bazal benzeri meme kansinolarının identifikasyonu için çok uygun olduğunu, EGFR (HER.-1) ve c.kit pozitifliğinin yeni tedavi hedefi olabileceğini vurguladılar. Fulford ve Easton a göre; meme kanseri yaygın ve heterojen bir hastalık grubudur. Klinik olarak bu kadar geniş dağılım göstermelerine rağmen çoğu meme kanseri (%75-80) aynı histolojik tanıyı (NOS- invaziv duktal karsinom) almaktadır. Tümörlerin büyük bir bölümü luminal fenotipte olup; memenin duktus ve asinüslerindeki iç kısımda (luminal yüz) yer alan hücrelerin salgıladığı proteinleri ekspresse ederler. Bunlar; ER, PR, CK8,CK18 ve CK19' dur. Ancak meme kanserlerinin %2-18'i ise memenin duktus ve asinüslerindeki dış kısımda yer alan kontraktil miyoepitel veya bazal tabaka hücrelerinin salgıladığı proteinleri ekspresse ederler. Bu proteinler yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler CK14, CK5/6, CK17) ve düz kas aktini markerleridir. (SMA, Calponin, p63). Henüz bu grup tümörler rutin pratikte tanınmamakta ve terminolojileri konusunda da net bir konsensus yoktur. Bu kadar büyük oranda görülen kanserin tek bir histolojik kategoriye sokulması çok anlamlı değildir. Farklı araştırmacılar, bu tümörlere bazaloid, bazal benzeri veya miyoepitel diferansiasyon gösteren duktal karsinom gibi değişik isimler vermektedir. Bu tipler genelde kötü prognozlu, beyin ve akciğer metastazları sıktır. Surveyleri kısa, ER(-) ve HER-2 (-) oldukları için monoterapi şansları yoktur. İmmunhistokimyasal olarak CK5/6, ER, HER-2, EGFR paneli bazal benzeri meme kansinolarını belirlemek için iyi bir kombinasyondur (7).

Fulford G ve ark.(41) başka bir çalışmasında bazal benzeri meme kansinolarını uzun dönem survey ve metastaz açısından incelediler ve 443 grade 3 Invaziv duktal karsinom olgusunda yapılan İHK çalışmada %20 olguda CK14 (+) bulundu. Bazal benzeri tümörlerin farklı biyolojik davranışa sahip olup lenf nodu, karaciğer ve kemik metastazları az ancak beyin metastazı daha çok olduğu gözlemlendi. Uzun süreli survey CK14 pozitiflerde

negatiflere göre daha iyi gibi görünsede metastaz yaptığında kötü klinik seyirin hızlandığı gözlemlendi. Bazal benzeri tümörlerinde kendi aralarında da heterojen olduğu; >%90 CK 14 (+) ise: diffüz bazal; daha iyi prognozlu, <%90 CK (+) ise bazoluminal tip; daha kötü prognozlu olduğu gözlemlendi.

Laakso M ve ark.(42) göre, bazal CK ekspresye eden meme kanserleri tipik olarak ER(-)'dir ve farklı gen ekspresyonları ile ayrı bir antitedir denildi. Bu grup içinde de birden fazla biyolojik antite olduğu ileri sürüldü. IHK olarak CK5/14 ekspresyonlarına bakıldı, image analizi ile boyanma yüzdeleri değerlendirildi. Sonuçlar olguların klinikopatolojik özellikleri ve relapssız geçen süreleri ile karşılaştırıldı. CK5/14 pozitifliği % 10,5 olguda saptandı. %5-69 boyanma heterojen (dama tahtası benzeri) bazoluminal, %70> boyanma diffüz bazal olarak kabul edildi.

Çalışmamızda morfolojik sınıflamaya göre tanı alan meme kanserli hastalar moleküler sınıflamaya göre yeniden sınıflandırıldı. Bu sınıflamanın sağ kalım ve koltuk altı tutulumu ile bağlantısı incelendi. Çalışmamızda moleküler sınıflamanın prognoz üzerine etkisi amaç olarak belirlendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma ile ilgili Uludağ Üniversitesi Etik Kurulundan 23 Haziran 2012 tarihinde onay alındı (Karar No:2009-12/123).

Çalışma 01.01.2005 ve 19.06.2009 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na meme kanseri nedeni ile başvuran ve invaziv duktal karsinom tanısı almış hastalar tarandı ve immun histokimyasal boyanması tam olan 80 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bu hastaların patoloji raporları çıkarıldı. Histomorfoloji olarak tanı amaçlı bu hastalara yapılan immünhistokimyasal boyamaları yapılmış olan hastalardı. Bu preparatlar Uludağ Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı ile beraber yeniden değerlendirildi. Bu hastaların preparatları E kadherin, ER, PR, Cerb2, Ki67, CK5/6, EGFR, PAS, P53, Müsikarmen boyaları ile boyama yapılmıştı.

Bu hastaların preparatlarında boyama aşağıdaki gibi yapılmıştı.

%10'luk formol tespiti uygulanmış dokuların parafin bloklarından lizinli lama 2 mikron kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler etüvde 55°C ' de bir gece bekletildikten sonra Venteva Benchmark otomatik IHC boyama cihazında standart CC1 +36 dakika inkubasyon +1/200 dilüsyon +Hemotoksilen zıt boyama uygulaması ile boyandı. HRP multimardap kit kullanılarak boyama yapılmıştı (Şekil-4).

ER; Neomarcer marka, 1/200 dilüsyon, Rabbit monoklonal SP1 kolonu ile,

PR; Novocastra marka, 1/150 dilüsyon, Mause monoklonal 16 klonu ile,

HER2; Neomarker marka, 1/400 dilüsyon ,Mause monoklonal E2 4001 klonu ile,

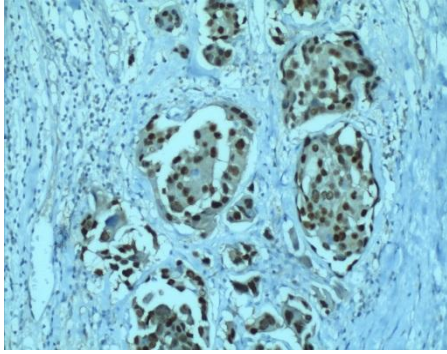
K kadherin;Cell marka, 1/200 dilüsyon, mause monoklonal SPM klonu ile ,

Ki 67;Neomarker marka, 1/150 dilüsyon, RMS16 klonu,

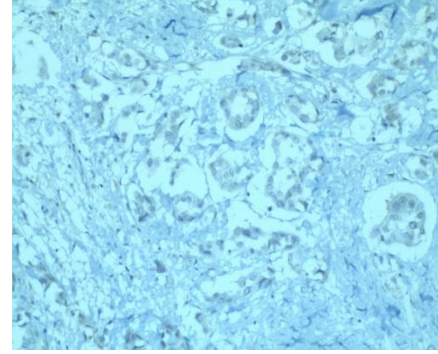
P53;Biocare 1/150 dilüsyon, mause monoklonal BP 53 klonu ile yapıldı.

Bu boyalar yardımı ile moleküler sınıflandırma yapıldı. Luminal A, Luminal B, Cerb2, Bazal like ve Normal benzeri olarak beş gruba ayrıldı.

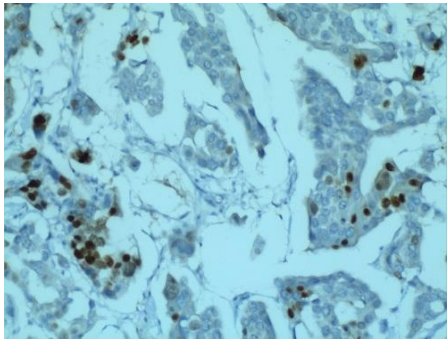
Bu hastaların gönderilen aksilla materyalinde tutulan lenf nodu sayısı ve tutulum olup olmasına göre değerlendirildi. Bütün bu veriler kayıt altına alındı.



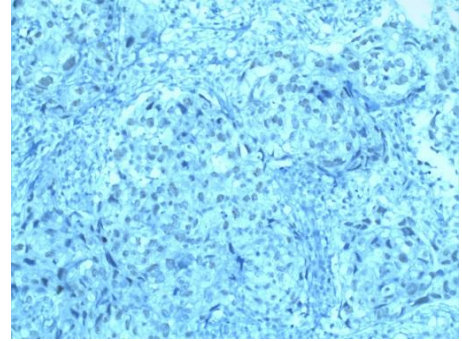
ER (+) 200x



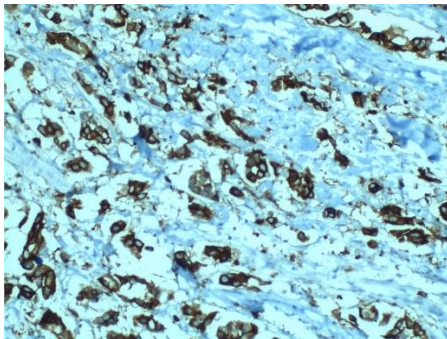
ER(-) 200x



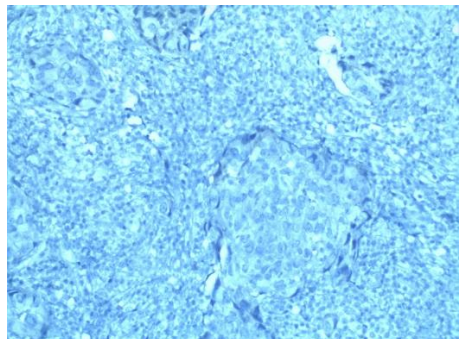
PR(+) 200x



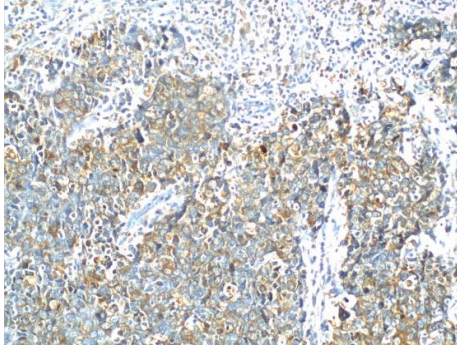
PR(-) 200x



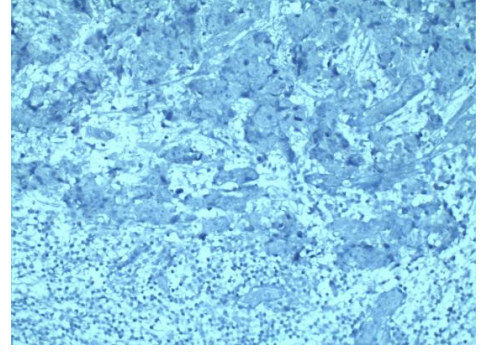
Cerb B 2 (+) 200x



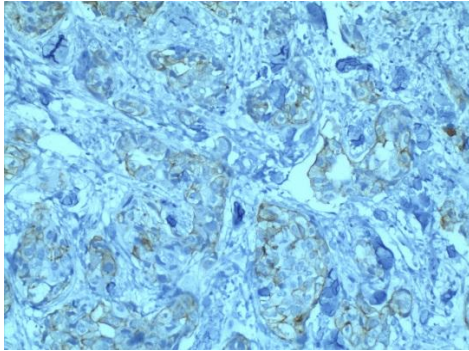
Cerb B 2 (-) 200x



EGFR (+) 200x



EGFR(-)



CK 5/6 (+) 200x

Şekil-4: Hastalarımıza yapılan İHK boyama örnekleri.

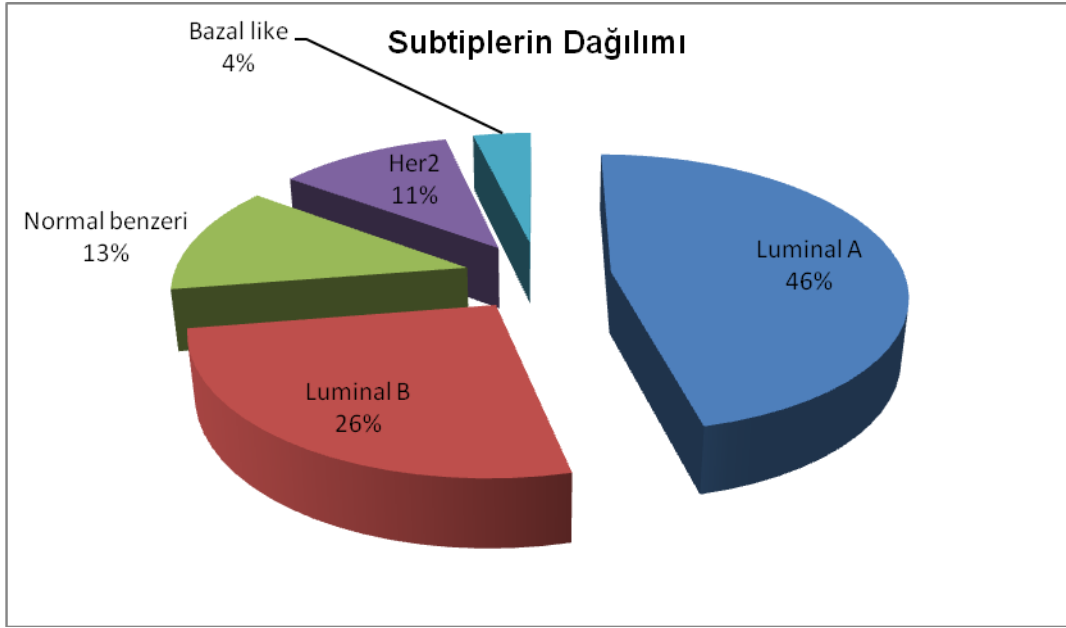
İstatiksel Analiz

Verilerin istatiksel analizi SPSS paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk Testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Katogorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare Testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 80 olgudan 2 erkek 78 i kadın idi. Yaşları 27 ile 84 arasında olup, ortalama yaşı 56,03 (\pm 11.98) saptandı.

Çalışmamızda ise Luminal A % 46,25, Luminal B %26,25, Her2 %11,25, Bazal like %3,75, Normal benzeri ise %12,50 oranındadır (Şekil-5).



Şekil-5: Subtiplerin dağılımı.

39 hastada sağ meme 40 tanesi sol, 1 tanesinde ise bilateral tümör mevcuttu.

Hastaların 39 tanesinde aksilla tutulumu pozitif iken 41 tanesinde negatif idi. Koltuk altı tutulumu pozitif olgularda 1-30 adet lenf nodu tutulumu mevcuttu. Median lenf nodu sayısı 2 idi.

Tümör boyutu 1-150 mm arasında 29,10(\pm 24,6) idi. Olguların 29'u T1,39'u T2,12' si T3 idi.T4 tümör yoktu.

İmmün histokimyasal boyama ile sınıflama yapıldı.

Luminal A: Toplam 37 olgunun 13'ü sağ taraf 23'ü sol tarafta 1 tane bilateral tutulum mevcuttu. Hastalar 34-78 yaş aralığındaydı. Ortalama 57,64 (\pm 11), median değeri 58 olarak hesaplandı. Tümörün boyutları 1-65 mm

arasında median değeri 20, ortalaması 22,21 (\pm 14,77) idi. Bunlar histopatolojik olarak T1 = 18, T2=16, T3= 3 T4= 0 idi. 17 tanesinde koltuk altı tutulumu pozitif iken 20 tanesinde negatifti. Koltuk altı tutulanların lenf nodu sayısı 1-30 arasında değişmekteydi. Otuz yedi olguda henüz ölüm, nüks ve uzak metastaz saptanmadı.

Luminal B: Toplam 21 olgunun 13 tanesi sağ, 8 tanesi sol tarafta bilateral olan yoktu. Hastaların yaşları 36-84 arasında idi. Ortalaması 59,33 (\pm 12,37), ortanca değeri 58 idi. Tümörün boyutları 8-150 mm arasında median değeri 25, ortalaması 35,90(\pm 32,77) idi. Bunlar histopatoloji olarak T1 = 5, T2=12, T3= 4 T4= 0 idi.10 tanesinde koltuk altı tutulumu pozitif iken 11 tanesinde negatif idi.Koltuk altı tutulanların lenf nodu sayısı 1-18 arasında değişmekteydi. Yirmi bir olguda henüz ölüm, nüks ve uzak metastaz saptanmadı.

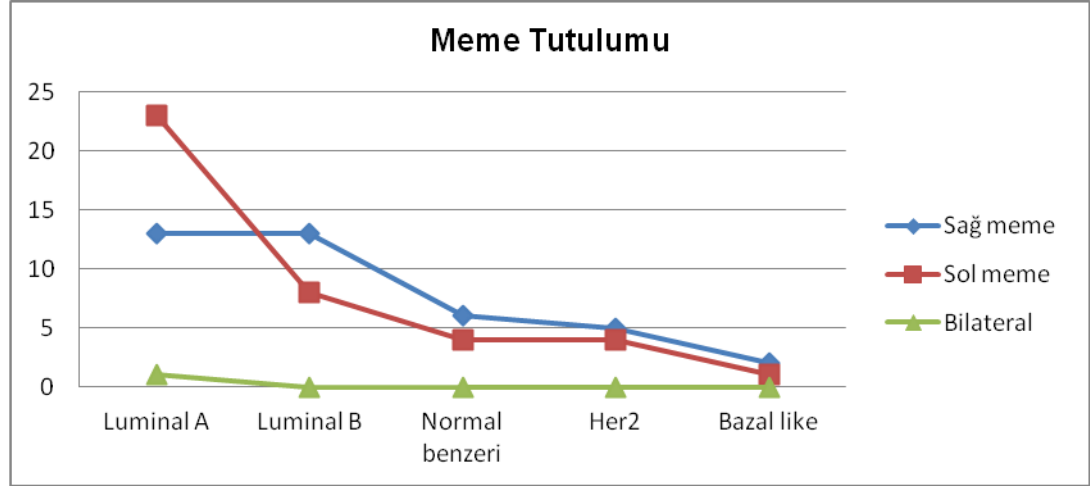
Normal Meme Benzeri: Toplam 10 olgunun 6 tanesi sağ, 4 tanesi sol tarafta bilateral olan yoktu. Hastaların yaşları 31-65 arasında idi. Ortalaması 48,70 (\pm 10,60), ortanca değeri 47,5 idi. Tümörün boyutları 10-50 mm arasında median değeri 20, ortalaması 27,0 (\pm 15,01) idi. Bunlar histopatoloji olarak T1=3, T2=5, T3=2 ve T4= 0 idi. Altı tanesinde koltuk altı tutulumu pozitif iken 4 tanesinde negatif idi. Koltuk altı tutulanların lenf nodu sayısı 1-6 arasında değişmekteydi. On olguda henüz ölüm, nüks ve uzak metastaz saptanmadı.

HER2: Toplam 9 olgunun 5 tanesi sağ, 4 tanesi sol tarafta bilateral olan yoktu. Hastaların yaşları 27-63 arasında idi. Ortalaması 49,33 (\pm 10,96), ortanca değeri 53 idi. Tümörün boyutları 12-110 mm arasında median değeri 28, ortalaması 39,11 (\pm 31,82) idi. Bunlar histopatolojik olarak T1 = 2, T2=5, T3=2, T4= 0 idi. 5 tanesinde koltuk altı tutulumu pozitif iken 4 tanesinde negatif idi. Koltuk altı tutulanların lenf nodu sayısı 1-19 arasında değişmekteydi. Dokuz olguda henüz ölüm, nüks ve uzak metastaz saptanmadı.

Bazal Like: Toplam 3 olgunun 2 tanesi sağ, 1 tanesi sol meme, bilateral olan yoktu. Hastaların yaşları 42-78 arasında idi. Tümörün boyutları 10-95 mm arasında idi. Bunlar histopatolojik olarak T1 = 1, T2=1, T3= 1 T4=

0 idi. Bir tanesinde koltuk altı tutulumu pozitif iken iki tanesinde negatif idi. Koltuk altı tutulanların lenf nodu sayısı 15 taneydi. Üç olguda henüz ölüm, nüks ve uzak metastaz saptanmadı.

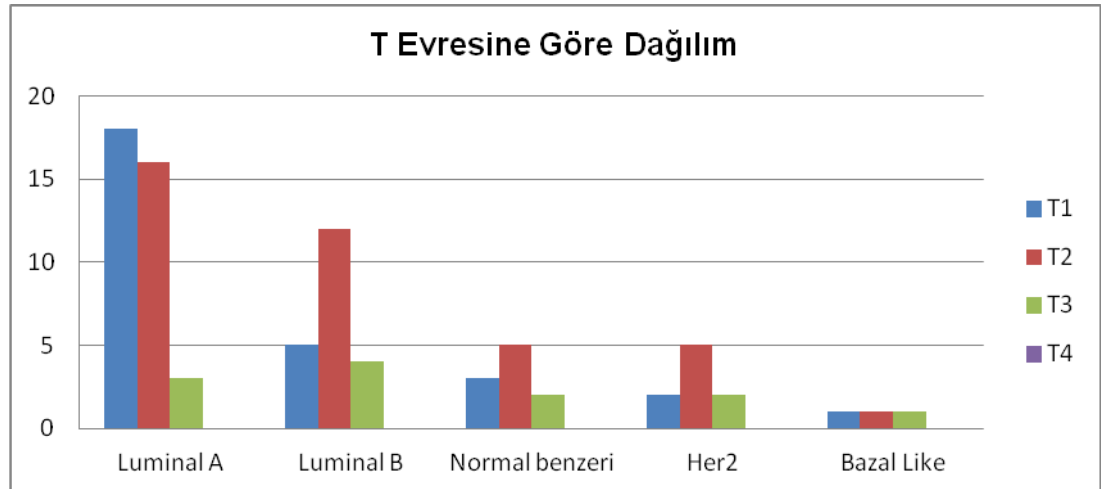
Lokalizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0,353) (Şekil-6).



Şekil-6: Meme tutulumu.

Hastaların yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0,718).

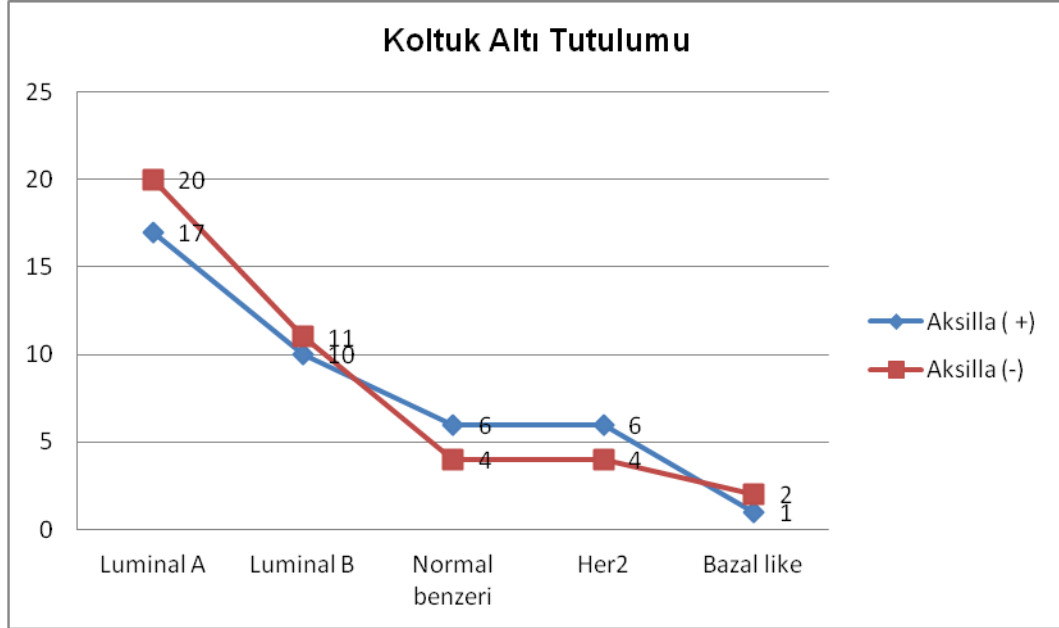
Tümör boyutu mm olarak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0,597) (Şekil-7).



Şekil-7: T evresine göre dağılım.

Histopatolojik olarak tümör boyutu (T1-T4) açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0,604).

Aksilla tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0,896) (Şekil-8).



Şekil-8: Koltuk altı tutulum.

Hastalarımız 42 ile 96 ay takip edildiler. Tüm hastalar halen yaşamakta olup, nüks ve uzak metastaz saptanmadı.

Moleküler sınıflama yapılan hastalarımızın verileri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Genel veriler.

	Luminal A	Luminal B	Normal benzeri	Her 2	Bazal Like
n	37 (46,25)	21 (26,25)	10 (12,50)	9 (11,25)	3 (3,75)
Yaş	57,64 (11) 58; 35-78	58,50 (12,69) 58; 36-84	48,70(10,60) 47,5; 31-65	50,87(10,62) 53,5; 27-63	53;42-78
Tutulum yeri	13 sağ 23 sol 1 bilateral	13 sağ 8 sol	6 sağ 4 sol	5 sağ 4 sol	2 sağ 1 sol
Tm boyutu mm	1-65 mm 22,21(±14,77)	8-150 mm 35,90(±32,77)	10-50 mm 27,0(±15,01)	10-50 mm 27,0(±15,01)	10-95 mm
Koltuk altı	17 pozitif 20 negatif	10 pozitif 11 negatif	6 pozitif 4 negatif	6 pozitif 4 negatif	1 pozitif 2 negatif
Ölüm	0	0	0	0	0
Nüks ve metastaz	0	0	0	0	0

(n: hasta sayısı)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri, bütün kanserler içerisinde %22 ile kadınlarda en sık görülen kanserdir. Akciğer kanserlerinden sonra en sık ölüm nedenidir (11).

Meme kanserlerinin kliniği hormon reseptör düzeyi, morfolojisi ve tedaviye verdiği yanıtlara göre farklılık göstermektedir (7).

Meme kanseri cerrahi tedaviden sonra risk grubunu belirlemede kullanılan ve prognoz açısından önemli olan; histolojik tip, grade, hormon reseptörü, HER-2 pozitifliği, tümör boyutu, nekroz, anjiolenfatik invazyon, meme başı tutulumu, intraduktal tümöral komponent varlığı ve koltuk altı lenf bezi tutulumu gibi parametreler vardır (11,15). Fakat aynı grup tümörlerin tedaviye farklı cevap vermesi ve farklı klinik davranış göstermesi yeni parametreler eklenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur (7).

Özellikle 2000 yılından sonra hormon reseptör düzeyi ve Her2 ekspresyonu temel alınarak yapılan moleküler sınıflama, tedavi seçimi ve prognozu belirlemede önem kazanmaktadır (43).

S.B. Abdelkrim ve ark.(44) 194 kişilik yaptığı çalışmada Her2 ve bazal like moleküler tipinin daha agresif seyrettiğini, tümör boyutunun ve aksiller lenf nodu metastazının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Her2 ve bazal like tümörleri genellikle 3 cm den büyük olarak bildirmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada ise Her2 ve bazal like moleküler subtipinin tümör boyutu ve aksiller metastaz yönünden istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Maambo ve ark.(45) yaptığı çalışmada Luminal A subtipi düşük histolojik grade, iyi prognoza sahip ve ER(+)'dir. ER(+) olmasından dolayı tedaviye yanıtı iyidir. Luminal B ise yüksek histolojik grade ve ER(-) dir. ER(-) olmasından dolayı tedaviye yanıtı düşüktür ve kötü prognozludur. Her2 subtipi ise %15-25 ini oluşturmakta, yüksek histoloji grade ve ER(-) aksiller metastaz ise yüksek oranda gözüktür. Bu yüzden tedavide sadece trastuzumab ve anthracycline kemotreapisi verilebilmektedir. Bazal like subtipi %10-20 sini oluşturur, agresif ve daha genç yaşta ortaya çıktığını

bildirmiştir. Çalışmamızda ise 42 ile 96 ay arasında takip ettiğimiz bütün subtiplerde ki hastalardan, takip süresi içinde ölen olan ya da nüks nedeni ile yeniden ameliyat olan yoktur.

Fouratı ve ark.(46) 966 kişilik yaptığı çalışmasında moleküler sınıflamada 4 subtip tanımlamış ve %51 luminal A, %13 luminal B, %13 Her2, %22 Triple negatif tespit etmiş. Tümör boyutuna göre ise Luminal A:T1 % 26, T2 %61, T3 %13, Luminal B: T1 % 31, T2 %14, T3 %15, Her 2: T1% 14, T2 61,T3 %25, Triple negatif de T1 %14, T2% 61, T3 %25 olarak tespit edilmiş. Koltuk altı tutulumu ise Luminal A % 58 pozitif, Luminal B %63, Her 2 de %59 pozitif, Triple negatif %49 pozitif olarak bildirmiştir.

Çalışmamızda ise Luminal A % 46,25, Luminal B %26,25, Her2 %11,25, Bazal like %3,75, Normal benzeri ise %12,50 oranındadır. Luminal A belirgin olarak fazladır.

Çalışmamızda Luminal A da T1 %48,6, T2 %43,2, T3 %8,1, T4=0, Luminal B'de T1 %23,8, T2 %57,2, T3 %19, T4= 0, Her 2'de T1 %22,2, T2 %55,6, T3 %22,2, T4= 0, Bazal like'de T1 %33,3, T2 %33,3, T3 %33,3, T4=0, Normal benzeride T1 %30, T2 %50, T3 %20, T4=0 idi. İstatiksel anlamlılık olmasa da Luminal A; T1 de daha sık tanı alırken, diğer subtipler T2 evresinde tanı almışlardır.

Koltuk altı lenf nodu tutulum yüzdeleri ise Luminal A da %46, Luminal B de %47,6, Her2 de %60, Bazal like de %33,3, Normal benzeride %60 idi. İstatiksel bir fark olmamasına rağmen Her2 ve Bazal like de aksilla tutulumu daha fazladır.

Seksen hastayı kapsayan çalışmamızda istatiksel fark olmasada Luminal A sol meme tutulumu fazla iken, Luminal B, Normal benzeri Her2 ve Bazal like de sağ meme tutulumu daha fazladır.

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen, klinik ve patolojik olarak farklılıklar gösteren heterojen yapıda bir kanser türüdür.

Özellikle 2000 yılından sonra yapılan çalışmalarla gen ekspresyonları çıkarılarak meme kanserinde yeni bir moleküler sınıflamaya neden olmuştur.

Bu çalışmalar sonunda meme kanseri; Luminal A, Luminal B, HER2(+), Bazal like ve Normal meme benzeri olarak beş grup ta toplanmıştır. Her2 ve bazal like kötü prognoza sahiptir.

Çalışmamızda 2005 ve 2009 yılları arasında IDC tanısı almış hastalardan 80 tanesi ele alındı. Bunların dağılımları Luminal A % 46,25, Luminal B %26,25, Her2 %11,25, Bazal like %3,75, Normal benzeri ise %12,50 şeklindedir.

Çalışmamızda ortalama takip süresi 57,3 ay (42- 96) idi. Bütün subtiplerde ki hastalarımızdan; bu süre içinde ölen ya da nüks saptanmadı.

Koltuk altı lenf nodu tutulum yüzdeleri ise Luminal A da % 46, luminal B de %47,6, Her2 de %60, bazal like de %33,3, normal benzeride %60 idi.

Çalışmamızda tanı anında tümör boyutu yönünden değerlendirildiğinde sonuçlar: Luminal A da T1 % 48,6, T2 % 43,2, T3% 8,1 T4= 0, Luminal B de T1 % 23,8, T2% 57,2, T3 % 19 T4= 0 ,Her 2 de T1 % 22,2 , T2% 55,6 T3%22,2 T4= 0, Bazal like de T1 % 33,3 , T2% 33,3, T3% 33,3 T4= 0, Normal benzeride T1 %30 , T2% 50, T3% 20 T4= 0 idi.

Meme kanseri hastaya ve tümöre bağlı olarak farklı davranmakta ve buna bağlı prognoz değişmektedir. Moleküler sınıflamada prognozun net bir şekilde ortaya konması için hastaların daha uzun bir süre takibine ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışma grubumuz da yaş, tutulum yeri, tümör boyutu, aksilla tutulumu, nüks ve ölüm oranları açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Ancak hastalarımızın yeni verilerinin, nüks ve ölüm oranlarının takip edilerek sonraki çalışmalarımızda yeniden değerlendirilecektir.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-6.
2. Burget R, Tuncer İ, Bozdemir N. Türkiye’de kanser sıklığı. *Çukurova Med J* 1994;16:38-9.
3. Gusterson AB, Ross TD, Heath JV, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Reseach* 2005;7:143-8.
4. Rosai J (ed). *Ackerman’s Surgical Pathology*. 8th edition. Vol II. St. Louis: Mosby; 1996.
5. Rakha AE, El Sayed EA, Green RA, et al. Prognostic markers in triple–negative breast cancers. *Cancer* 2007;109: 1.
6. Putti TC, Abd El-Rehim DM, Rakha AE, et al. Etsrogen receptor-negative breast carcinomas a review of morphology and immunophenotypical analysis. *Modern Pathology* 2005;18:26-35.
7. Fulford LG, Easton DF, Reis Filho JS, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006;49:22-34.
8. Filho SJ, Path MRC. Basal like breast cancers: From pathology to mouse models and beyond. *Breast Cancer Research Centre, London*.
9. Gudjonsson T, Adriance CM, Sternlicht MD, et al. Myoepithelial cells: their origin and function in breast morphogenesis and neoplasia. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005;10:3.
10. Aydın S, Akça T. Tüm yönleri ile meme kanseri. Adana: Nobel Kitabevi Ltd.Şti; 2011.
11. Kumar V, Cotran RS, Stanley L. *Basic pathology*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003.
12. Grassadonia A, Tinari N, Iurishi I, et al. *Glyconj J* 2004; 19:551-6.
13. Stenberg SS. *Histology for pathologists*. New York: Raven Pres; 1992.
14. Ünal H, Ünal G. *Meme hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti; 2001.
15. Tavasolli FA. *Pathology of the breast*. 2nd edition. Connecticut: Appelton and Lange; 1999.
16. Sabiston DC,(eds). *Sabiston textbook of surgery*. 17th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004.
17. Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi GM, Macri E. P63, a p53 homologue, is a selective nuclear marker of myoepithelial cells of the human breast. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1054-60.
18. Junquera LC, Carneiro J. *Basic histology*. 4th edition. California: Lange Medical Publications; 1983.
19. Deugnier MA, Teuliere J, Faraldo M, Thiery J P, Glukhova M. The importance of being a myoepithelial cells lack corresponding immuophenotypic markers. *Breast Cancer Research* 2003;5:151-6.

20. Rakha EA, Putti TC, Abd El Rehim DM, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol* 2006;208:495-506.
21. Özmen V. Meme hastalıkları kitabı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012. 151-8.
22. Engin K. Meme kanserleri. Bursa: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. 23-32.
23. Aydın A, Dinçer M, Topuz E. Meme kanserleri. İstanbul: Nobel tıp Kitabevleri 2003. 242-59.
24. Wood WC, Muss HB, Salin LJ, Olopade, et al. Principles and practice of onkology. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
25. Tavassoli FA, Devilee P. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press 2003.9-113.
26. Rosen PP. Rosen's breast pathology. New York: Raven Press; 1992. 71-82.
27. Vogel PM, Georgiade NG. The correlation of histologic changes in human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981;104:23-4.
28. Damjanov I, Linder J. Anderson's pathology. 10th edition. St Louis: Mosby; 1996. 2354-81.
29. Stenberg SS. Diagnostic surgical pathology, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. 319-79.
30. Haber MH, Gattuso P, Spitz DJ, et al. Differential diagnosis in surgical pathology. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002. 591-631.
31. Bocker W, Moll R, Poremba C, et al. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Invest* 2002;82:737-46.
32. Simpson TP, Filho RS, Gale T, et al. Molecular evaluation of breast cancer. *J Pathol* 2005;205:248-54.
33. Pinilla SM, Honrado E, Hardisson D. Caveolin 1 expression is associated with a basal like phenotype in sporadic and hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;99:85-90.
34. Moll R, Franke WW, Schiller DL. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31:11-24.
35. Dairkee SH, Ljung BM, Smith H, Hackett A. Immunolocalization of a human basal epithelium specific keratin in benign and malignant breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 1987;10:11-20.
36. Santini D, Ceccarelli C, Taffurelli M, Pileri S, Marrano D. Differentiation pathways in primary invasive breast carcinoma as suggested by intermediate filament and biopathological marker expression. *J Pathol* 1996;179:386-91.
37. Malzahn K, Mitze M, Thoenes M, Moll R. Biological and prognostic significance of stratified epithelial cytokeratins in infiltrating ductal breast carcinomas. *Virchows Arch* 1998;433:119-29.
38. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:9212-7.

39. Boecker W. Prenoplasia of the breast. Munich; Elsevier GmbH pres: 2006.
40. 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.
41. Fulford GL, Reis-Filho JS, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Research* 2007;9:1.
42. Loakso M, Tanner M, Nilsson J, Wiklund T. Basoluminal carcinoma: a new biologically and prognostically distinct entity between basal and luminal breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:4185-91.
43. Weigelt B, Horlings HM Kreike, B, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol* 2008; 216:141-50.
44. Abdelkrim SB, Trabelsi A, Missaoui N, et al. Distribution of molecular breast cancer subtypes among Tunisian women and correlation with histopathological parameters: A study of 194 patients. *Pathology – Research and Practice* 2010; 206:772–5.
45. Maambo EC, Loffe OB. Molecular classification and prognostication of breast cancer. *Pathology Case Reviews* 2009;14:129–34.
46. Fourati A, Boussen H, Goucha A, et al. Descriptive analysis of molecular subtypes in Tunisian breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012;10:1111-203.

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimliğimi tüm yönleri ile geliştirmemde yardımcı olan tüm Genel Cerrahi A.D. öğretim üyelerine ve tezim konusunda her türlü desteği veren danışmanım Prof.Dr.İsmet Taşdelen Hocam'a,

Tez yazım süresi boyunca yardımlarını esirgemeyen hocalarım; Prof Dr Şehsuvar Gökgöz, Prof. Dr. Şahsine Tolunay ve arkadaşım Uzm.Dr.Serkan Yazıcı'ya,

Uzmanlık eğitimin sırasında ailemden çok gördüğüm tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Annem, babam ve kardeşlerime,

Her zaman yanımda olan eşim Uzm.Dr.Nurhan Çelik'e ve beş yıl kendileri ile yeterince ilgilenemediğim kızım Ayşe Zehra Çelik ve oğlum Alperen Çelik' e ve adını sayamadığım emeği olan herkese teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

20 Eylül 1974 yılında Artvin'in Şavşat İlçesi'nde doğdum. İlköğretimimi Peynirli Köyü İlkokulu'nda, ortaokulumu Şavşat Ortaokulu'nda, liseyi Ardanuç Lisesi'nde okudum. 1991 yılında Uludağ Üniveritesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 1998 yılında mezun oldum. İki yıl Ardanuç Sağlık Merkezi'nde çalıştıktan sonra Kasım 1999-Nisan 2001 yılları arasında yedek subay olarak vatani görevimi tamamladım. İki yıl Bözüyük 112 ASHK ve 5 yıl A.O.S.Onkoloji Hastanesi'nde idari görev aldım. Eylül 2007 TUS döneminde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi bölümünü kazandım. Beş yıldır Genel Cerrahi Kliniği'nde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim, bir kızım ve bir oğlum var.