



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

**MEME KANSERİNDE ALDH-1 PROTOONKOGENİ OVEREKSPRESYONU İLE TİROİD KANSERİ
VARLIĞININ KORELASYONU**

Dr. Ecenur VAROL
UZMANLIK TEZİ
KOCAELİ 2024



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

**MEME KANSERİNDE ALDH-1 PROTOONKOGENİ OVEREKSPRESYONU İLE TİROİD KANSERİ
VARLIĞININ KORELASYONU**

Dr. Ecenur VAROL
TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Nihat Zafer UTKAN
ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Nihat Zafer UTKAN
Etik Kurul Onay Tarihi: 15.02.2024
Proje No: 2024/32

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince cerrahideki engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yapabileceklerimin farkına varmam için bana yol gösteren ve beni bu yolda motive eden, tezimin her aşamasında desteğini hissettiğim değerli tez danışmanım Prof Dr. Nihat Zafer UTKAN hocama teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca farklı bakış açısı ve vizyonuyla yolumu aydınlatan, bu yolda bana her daim destek olan değerli hocam Doç. Dr. S. Ata GÜLER'e,

Teorik ve pratik eğitimimde emeği geçen, hepsinden ayrı ayrı pek çok şey öğrendiğim kıymetli hocalarım; Prof. Dr. N. Zafer Cantürk, Prof. Dr. Anıl Çubukçu, Prof. Dr. İ. Erdem Okay, Prof. Dr. Oğuzhan Büyükgebiz, Prof. Dr. Turgay Şimşek, Dr. Öğretim Üyesi A. Oktay Yirmibeşoğlu ve Dr. Öğretim Üyesi Enes Şahin'e,

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi A. Tuğrul Eruyar'a ve çalışmamın istatistiksel analizinde katkıda bulunan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sibel Balcı'ya,

Asistanlığım süresince gösterdikleri sabır ve anlayış için tüm çalışma arkadaşlarıma, Hayatımın her anında bana destek olan sevgili aileme, enerji kaynağım Güneş'ime,

Her türlü zorlukla başa çıkabileceğimi bana öğreten ve her konuda bana güvenen, fiziken yanımda olmasa da her zaman yanımda hissettiğim sevgili babama,

Teşekkürü bir borç bilirim...

ECENUR VAROL

ŞEKİL İNDEKSİ

Şekil 1. Meme anatomisi	2
Şekil 2. Tiroid anatomisi	12
Şekil 3. ALDH-1 ekspresyonunun değerlendirilmesi	19
Şekil 4. Çalışmadan çıkarılan hastaların özellikleri	22
Şekil 5. Sağkalım sonuçları	27
Şekil 6. Hastalısız sağkalım sonuçları	28
Şekil 7. ALDH-1 ekspresyonunun ışık mikroskopunda görünümü	29
Şekil 8. ALDH-1 ekspresyonu	29
Şekil 9. ALDH-1 durumu (pozitif / negatif)	30
Şekil 10. Meme kanserinde tiroid kanseri olana dek geçen süre üzerine ALDH-1 ekspresyonunun etkisi	32
Şekil 11. ALDH-1 overekspresyonunun sağkalıma etkisi	33
Şekil 12. ALDH-1 overekspresyonunun hastalısız sağkalıma etkisi	34

TABLO İNDEKSİ

Tablo 1. Meme kanserinde TNM sınıflaması	3
Tablo 2. Meme kanserinde klinik ve patolojik evre	6
Tablo 3. Meme kanserinde prognostik evre	7
Tablo 4. Meme kanserinde moleküler alt gruplandırma	11
Tablo 5. Tiroid nodüllerinde Bethesda sınıflaması	14
Tablo 6. Tiroid nodüllerinde TIRADS kategori ve malignite riskleri	14
Tablo 7. Çalışmaya alınma kriterleri	16
Tablo 8. Çalışmadan çıkarılma kriterleri	17
Tablo 9. Çalışmanın kohortunun demografik, klinik ve tedavi ile ilgili özellikleri	24
Tablo 10. Çalışmanın kohortunun histopatolojik özellikleri	26
Tablo 11. ALDH-1 overekspresyonunun histopatolojik özellikler ile ilişkisi	31
Tablo 12. ALDH-1 overekspresyonunun meme kanserinde tiroid kanseri varlığı ile ilişkisi	32

KISALTMALAR

ALDH-1	: Aldehiddehidrogenaz 1
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
ER	: Östrojen reseptörü
PR	: Progesteron reseptörü
HER2/neu	: Human Epidermal Growth Factor tip 2 reseptörü
DKİS	: Duktal karsinoma in situ
MKC	: Meme koruyucu cerrahi
SLNB	: Sentinel lenf nodu biyopsisi
İHK	: İmmünohistokimyasal
İL-1	: İnterlökin 1
NFkB	: Nükleer faktör kappa B
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
SS	: Standart sapma
Ort.	: Ortalama
İTHK	: İzole tümör hücre kümesi
CM	: Santimetre
BBA	: Büyük büyütme alanı

ÖZET

Meme kanseri, tüm dünyada kadınlarda kanserle ilişkili ölümler arasında en sık görülen kanser tipidir. İleri evrelerde daha kötü seyretmekle birlikte prognozunu etkileyen pek çok faktör vardır. Prognostik belirteçler hastanın takip ve tedavisinde hayati öneme sahiptir. Meme kanserinin seyri için kök hücre hipotezleri araştırılmaktadır. Bunlardan biri de ALDH-1 ekspresyonunun meme kanserinde kötü prognozla ilişkilendirilmesidir. Literatürde ALDH-1'in meme kanserinde daha kötü seyirli moleküler alt tiplerle, metastaz ve tedavi direnciyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Meme kanseri hastalarında, tiroid kanseri riskinin normal popülasyona göre arttığı bilinmektedir. Hem meme hem tiroid kanserinin kadınlarda daha sık görülmesi benzer hormonal yollar üzerinden kanser gelişebileceği düşünüldüğünden bu çalışmanın amacı meme kanserli hastalarda tiroid kanseri gelişmesinin ALDH-1 ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışmanın hipotezi meme kanseri hastalarında ALDH-1 overekspresyonu varlığında tiroid kanseri gelişme riskinin ALDH-1 overekspresyonu olmayan hastalara kıyasla artacağıdır.

Tiroid kanserinde ALDH-1'in kötü prognostik faktör olduğunu gösteren yayınlar vardır. Ancak meme kanseri ve tiroid kanseri birlikteğinin ALDH-1 ile ilişkisi incelenmemiştir. Bu iki kanserin de diğer kanser türlerine kıyasla daha uzun süre yaşam beklentisi olduğundan takiplerde kullanılacak belirteçlere ihtiyaç olduğu görülmektedir. Genel olarak ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte ikincil kanser görülme oranlarının tüm dünyada arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmektedir. Bu da kanser hastalarının takibinde ikincil kanser gelişimi açısından prognostik prediktif faktörlerin önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmanın sonucunda ALDH-1 overekspresyonunun tiroid kanseri gelişmesi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Buna rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak farklılıklar olduğu görülmektedir. Ayrıca Ki67 ile ALDH-1 arasında pozitif korelasyon olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir. Tümör çapı, gradı, sağkalım, hastalıksız sağkalım ve moleküler alt tiplerle ALDH-1 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, tiroid kanseri, ALDH-1

SUMMARY

Breast cancer is the most common type of cancer among cancer-related deaths in women worldwide. Although it progresses worse in advanced stages, there are many factors that affect its prognosis. Prognostic markers are vital in the follow-up and treatment of the patient. Stem cell hypotheses are being investigated for the course of breast cancer. One of these is that ALDH-1 expression is associated with poor prognosis in breast cancer. There are studies in the literature showing that ALDH-1 is associated with molecular subtypes with a worse prognosis, metastasis and treatment resistance in breast cancer.

It is known that the risk of thyroid cancer is increased in breast cancer patients compared to the normal population. Since both breast and thyroid cancer are more common in women and it is thought that cancer may develop through similar hormonal pathways, the aim of this study is to investigate the relationship between ALDH-1 and the development of thyroid cancer in breast cancer patients. The hypothesis of the study is that the risk of developing thyroid cancer in breast cancer patients with ALDH-1 overexpression will increase compared to patients without ALDH-1 overexpression.

There are publications showing that ALDH-1 is a poor prognostic factor in thyroid cancer. However, the relationship between breast cancer and thyroid cancer and ALDH-1 has not been examined. Since these two cancers have a longer life expectancy compared to other types of cancer, there is a need for markers to be used in follow-up. Studies show that, in general, as the average life expectancy increases, the incidence of secondary cancer increases all over the world. This reveals the importance of prognostic and predictive factors in the follow-up of cancer patients in terms of the development of secondary cancer.

As a result of the study, it was shown that ALDH-1 overexpression did not have a significant effect on the development of thyroid cancer. Despite this, there appear to be numerical differences, although not statistically significant. Additionally, it has been statistically shown that there is a positive correlation between Ki67 and ALDH-1. No significant relationship was found between tumor diameter, grade, survival, disease-free survival, molecular subtypes and ALDH-1.

Key Words: breast cancer, thyroid cancer, ALDH-1

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ŞEKİL İNDEKSİ.....	ii
TABLO İNDEKSİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Meme Kanseri.....	2
2.1.1. Memenin embriyolojisi, fonksiyonel anatomisi ve fizyolojisi.....	2
2.1.2. Meme kanserinin tanımı ve önemi.....	3
2.1.3. Meme kanserinin tedavisi.....	3
2.1.4. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörlerin önemi.....	11
2.2. Tiroid Kanseri.....	12
2.2.1. Tiroid bezinin embriyolojisi, fonksiyonel anatomisi ve fizyolojisi.....	12
2.2.2. Tiroid kanserinin tanımı ve önemi.....	12
2.2.3. Tiroid kanserinin tedavisi.....	13
2.2.4. Tiroid kanserinde prognostik ve prediktif faktörlerin önemi.....	13
2.3. Meme Kanseri ve Tiroid Kanseri Birlikteliği.....	14
2.4. ALDH-1 Metabolizması.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Çalışmanın Tipi ve Evreni.....	16
3.2. Çalışmanın Amacı ve Hipotezi.....	16
3.3. Çalışmanın Etik İzni.....	16
3.4. Çalışmaya Alınma ve Çıkarılma Kriterleri.....	16
3.5. Çalışmanın Çıkarımları.....	17
3.6. Çalışmada Kullanılan Ölçütler.....	17
3.7. Histopatolojik Değerlendirme.....	17
3.7.1. Patoloji bloklarından kesit hazırlanması.....	18
3.7.2. Kesitlerin immünohistokimyasal inceleme için boyanması.....	18
3.7.3. Kesitlerin immünohistokimyasal değerlendirilmesi.....	18
3.7.4. ALDH-1 ekspresyonunun değerlendirilmesi.....	18
3.7.5. Ki67 ekspresyonunun değerlendirilmesi.....	19
3.7.6. Östrojen ve progesteron ekspresyonunun değerlendirilmesi.....	19
3.7.7. HER2/neu ekspresyonunun değerlendirilmesi.....	20
3.7.8. Moleküler alt grupların oluşturulması.....	20
3.8. İstatistiksel Analiz.....	20

4. BULGULAR.....	21
4.1. Çalışmanın Kohortu.....	21
4.2. Demografik Klinik ve Tedaviye İlişkin Veriler.....	23
4.3. Histopatolojik Özellikler.....	25
4.4. Sağkalım Sonuçları.....	27
4.5. Hastalısız Sağkalım Sonuçları.....	27
4.6. ALDH-1 Ekspresyonu.....	28
4.7. ALDH-1 Ekspresyonunun Histopatolojik Özellikler İle İlişkisi.....	30
4.8. ALDH-1 Ekspresyonunun Tiroid Kanseri Üzerine Etkisi.....	31
4.9. ALDH-1 Ekspresyonunun Sağkalıma Etkisi.....	33
4.10. ALDH-1 Ekspresyonunun Hastalısız Sağkalıma Etkisi.....	34
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	39
7. KAYNAKLAR.....	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kök hücre kendini yenileyebilme ve birçok hücre tipine diferensiyasyon gösterebilme özelliğine sahiptir. Bu aşamada Aldehiddehidrogenaz-1 (ALDH-1) protoonkogeninin önemi güncel literatürdeki çalışmalarda karşımıza çıkmaktadır.

ALDH ailesi endojen ve eksojen aldehytlere karboksilik asitlere metabolize eden NADP ye bağımlı enzimlerin süper ailesidir (1). İnsan genomu 19 fonksiyonel aldehiddehidrogenaz genine sahiptir. Bunlar arasında kanser araştırmalarında en sık çalışılanlardan biri de ALDH-1'dir (2, 3). ALDH-1 normal ve tümör kök hücre diferensiyasyonundan sorumludur. Kanser kök hücreleri kendini yenileyebilen ve değişik hücre tiplerine diferensiyasyon gösterebilme özelliğindedir. Bunlar onkojenik sinyal yollarında tümör hücre heterojenitesinde, metastazda ve tedaviye direnç mekanizmalarında önemli rol oynarlar. ALDH-1 akciğer, meme, over, pankreas, kolon başta olmak üzere birçok kanser tipinde prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır (4). Bunların dışında özofagus ve tiroid kanserlerinde de prognostik belirteç olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

Meme kanseri dünyada kadınlarda kanser ilişkili ölümler arasında en önde gelen kanser tipidir. Özellikle ileri evre meme kanseri kötü prognozla seyretmektedir (5). Meme kanserinin heterojenitesi ve rekürrens riski kanser kök hücre hipotezleri ile bağlantılıdır.

Literatürdeki çalışmalar ALDH-1 ekspresyonunun meme kanserinin kötü prognostik parametreleri ve agresif tümör özellikleriyle bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır (6, 7).

ALDH-1 de memenin spesifik kanser kök hücre belirteçlerinden biri olarak tanımlanmış olup literatürdeki çalışmalar meme kanserinin metastazı ve invazyonu açısından ALDH-1'in ekspresyonunun bağlantılı olduğunu göstermektedir (8, 9).

ALDH-1 birçok hücre mekanizmasının regülasyonunda görev alan önemli bir enzimdir. Yüksek ALDH-1 seviyelerinin tiroid kanseri tümöregenezi ve hücre devamlılığı ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar vardır. Tiroid kanser progresyonunda da ALDH-1 protoonkogeninin ekspresyonu gözlenmektedir. Literatürdeki çalışmaların sonucunda tiroid kanseri tanısında ALDH-1'in potansiyel prognostik tümör belirteci olarak kullanılması önerilmektedir (10).

Bu çalışmanın amacı meme kanseri sebebiyle ameliyat olmuş hastalarda ALDH-1 ekspresyonunu dokümente ederek bu ekspresyonun klinikopatolojik prognostik parametrelerle birlikte tiroid kanseri varlığıyla bağlantısını göstermektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

2.1.1. Memenin embriyolojisi, fonksiyonel anatomisi ve fizyolojisi

Fetal hayatta gelişimin 5-6. haftasında embriyonun kalınlaşmış ektoderminin oluşturduğu iki ventral bantın belirginleşmesiyle süt çizgisi ve ektodermin içeriye doğru büyürken mezenseimde oluşturduğu birincil doku tomurcuğundan meme oluşumu gerçekleşir.

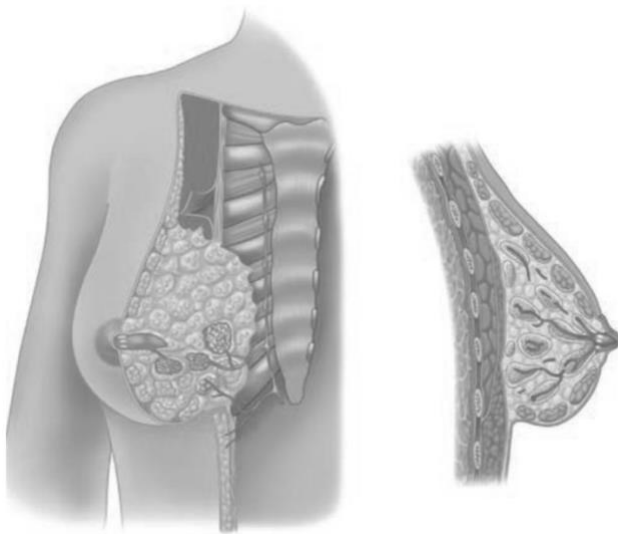
Meme 15-20 adet lobdan oluşan bir organdır. Her bir lobu bir laktiferöz kanalla meme başının ampullasına açılır. Meme dokusu Cooper ligamanı ile asılmış olup 2 veya 3. kaburga seviyesinden başlayıp 6 veya 7. kaburgaya dek uzanır (Şekil 1).

Memenin kanlanması internal mammaryan arterin perforan dallarından, posterior interkostal arterin lateral dallarından, aksillar arterin yüksek ve lateral torasik dallarından ve torakoakromial arterin pektoral dallarından sağlanır. Venleri de arterlerin seyrini takip eder ve venöz drenaj primer olarak aksillaya doğrudur.

3-6. interkostal sinirlerin lateral kutanöz dalları memenin ve göğüs duvarının duysal innervasyonunu sağlar.

Memenin lenfatik drenajının %75'inden fazlası aksillar lenf nodlarına, geri kalanı ise internal mammaryan lenf nodlarına olur.

Memenin gelişimi başta östrojen ve progesteron olmak üzere, prolaktin, tiroid hormonu ve büyüme hormonunun da içinde bulunduğu pek çok hormonal uyarı ile sağlanır. Östrojen duktal gelişimi sağlarken, progesteron lobuler gelişimi uyarır. Prolaktin laktogenezden sorumluyken tiroid hormonu ve büyüme hormonu östrojen ve progesteronun pozitif-negatif feedback mekanizması üzerinden meme gelişimine etki sağlar (11, 12).



Şekil 1. Meme anatomisi (Schwartz's Principles of Surgery 11. baskıdan alınmıştır.)

2.1.2. Meme kanserinin tanımı ve önemi

Meme dokusunu oluşturan hücrelerin kontrolsüz bir biçimde çoğalmasına meme kanseri denir. Meme kanseri Amerika'da kadınlarda en sık görülen kanser olmasının yanında tüm dünyada en sık görülen kanserlerden biri olarak kabul edilir. 50 yaş üstü kadınlarda daha sık görülse de erkek cinsiyet ve daha genç yaş kadınlarda da görülebilmektedir. Kansere bağlı ölümlerde ilk sıralarda yer alan meme kanseri her yıl 685000 kişinin ölümüne sebep olmaktadır (13, 14). Ülkemizde yapılan bir çalışmanın verilerine göre 2019 yılında 4300 kadının meme kanserinden öldüğü gösterilmiştir (15).

İngiltere'de her 12 kadından birinde, Amerika'da her 8 kadından birinde, Asya'da ise her 35 kadından birinde meme kanseri görülmektedir (16, 17, 18). Pek çok tedavi yöntemi gelişmekte olsa da meme kanserini kesin olarak önleyebilen bir yöntem henüz mevcut değildir. Ancak erken tanı ve buna bağlı olarak erken ve uygun tedavi yönteminin seçilmesi meme kanserine bağlı ölümleri azaltmakta, yaşam kalitesini ise arttırmaktadır (19).

2.1.3. Meme kanserinin tedavisi

Günümüzde meme kanserini tedavi etmek mümkündür. Artan teknolojik gelişmelerle birlikte erken tanı konulabilmekte ve bu sayede meme kanseri tamamen tedavi edilebilmektedir. Hastalığın tedavisi evreye göre değişmektedir (20). 2018'de American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yayınlanan kılavuzda TNM evrelemesi anatomik ve prognostik evreleme olarak iki şekilde değerlendirilmiştir (Tablo1 ve Tablo 2).

T: primer invaziv tümör boyutunu gösterir.

N:bölgesel lenf nodu tutulumu varlığını gösterir.

M:uzak metastaz varlığını gösterir.

Tablo 1. Meme kanserinde TNM sınıflaması

Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DKİS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme ucunun Paget hastalığı, altta yatan meme parankiminde invaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ ile ilişkili DEĞİLDİR. Paget hastalığı ile ilişkili meme parankimindeki karsinomlar, parankimal hastalığın büyüklüğü ve özelliklerine göre kategorize edilir, ancak Paget hastalığının varlığına dikkat edilmelidir
T1	Tümör ≤ en büyük boyutta 20 mm
T1mi	Tümör ≤ en büyük boyutta 1 mm
T1a	Tümör > 1 mm ve ≤ 5 mm

T1b	Tümör > 5 mm ve ≤ 10 mm
T1c	Tümör > 10 mm ve ≤ 20 mm
T2	Tümör > 20 mm ve ≤ 50 mm
T3	Tümör > 50 mm
T4	Göğüs duvarına ve/veya cilde doğrudan uzanımı olan herhangi bir büyüklükteki tümör (ülserasyon veya cilt nodülleri), tek başına dermisin invazyonu dahil değil
T4a	Göğüs duvarına ekstansiyon, sadece pektoralis kas invazyonu dahil değil
T4b	İnflamatuar karsinom kriterlerini karşılamayan ülserasyon ve/veya ipsilateral uydu nodülleri ve/veya cildin ödemi (peau d'orange dahil)
T4c	Hem T4a hem de T4b
T4d	İnflamatuar karsinom
Bölgesel lenf nodları (N) Klinik	
cNX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez (örneğin, daha önce çıkarılmış)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı olmaması (görüntüleme veya klinik muayenede)
cN1	Hareketli ipsilateral seviye I, II aksiller lenf nod(lar)ına metastaz
cN1mi	Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük, ancak 2.0 mm'den büyük değil)
cN2	Klinik olarak sabitlenmiş veya matlaşmış ipsilateral seviye I, II aksiller lenf nodlarındaki metastazlar; veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda ipsilateral iç meme düğümlerinde
cN2a	İpsilateral seviye I, II aksiller lenf nodlarında birbirine sabitlenmiş veya diğer yapılara metastazlar
cN2b	Metastazlar sadece ipsilateral internal meme nodlarında ve aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda
cN3	Seviye I, II aksiller nod tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nodlarında veya seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı olan ipsilateral internal meme lenf nodlarında metastazlar; aksiller veya internal meme lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında veya metastazlar
cN3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz
cN3b	İpsilateral internal meme lenf nod(lar)ı ve aksiller lenf nod(lar)ında metastaz
cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz
Bölgesel lenf nodları (pN) Patolojik	
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez (örneğin, daha önce çıkarılmış veya patolojik çalışma için çıkarılmamış)
pN0	Histolojik olarak reyonel lenf nodu metastazı saptanmadı veya sadece izole tümör hücre kümeleri (İTHK) saptanmadı. Not: İTHK'ler, 0.2 mm'≤ küçük hücre kümeleri veya tek bir tümör hücresi veya tek bir histolojik kesitte < 200 hücreden oluşan bir küme olarak tanımlanır; İTHK'ler rutin histoloji veya immünohistokimyasal (İHK)

	yöntemlerle tespit edilebilir; yalnızca İTHK'leri içeren düğümler, N sınıflandırması amacıyla toplam pozitif düğüm sayısından hariç tutulur, ancak değerlendirilen toplam düğüm sayısına dahil edilmelidir
pN0(i)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK negatif
pN0(i+)	İTHK'ler sadece bölgesel lenf nod(lar)ında
pN0(mol-)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu [RT-PCR])
pN0(mol+)	RT-PCR ile pozitif moleküler bulgular; İTHK tespit edilmedi
pN1	Mikrometastazlar; veya 1-3 aksiller lenf nodlarında ve/veya iç meme nodlarında metastazlar; ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile mikrometastaz veya makrometastazı olan klinik olarak negatif iç meme nodlarında
pN1mi	Mikrometastazlar (200 hücre, > 0,2 mm, ancak hiçbiri > 2,0 mm)
pN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz (en az 1 metastaz > 2,0 mm)
pN1b	Sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan İTHK'leri hariç ipsilateral internal meme lenf nodlarındaki metastazlar
pN1c	1-3 aksiller lenf nodlarında ve internal meme sentinel nodlarında metastazlar (yani, pN1a ve pN1b birlikte)
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastazlar; veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda görüntüleme ile pozitif ipsilateral iç meme lenf nodları
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2,0 mm> en az 1 tümör birikintisi)
pN2b	Mikroskopik doğrulama olsun veya olmasın iç meme lenf nodlarında klinik olarak tespit edilen metastazlar; patolojik olarak negatif aksiller lenf nodları ile
pN3	≥ 10 aksiller lenf nodundaki metastazlar; veya infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nodlarında; veya bir veya daha fazla pozitif seviye I, II aksiller lenf nodu varlığında görüntüleme ile pozitif ipsilateral iç meme lenf nodları; veya klinik olarak negatif ipsilateral internal meme lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile > 3 aksiller lenf nodu ve mikrometastaz veya makrometastazlarda; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında
pN3a	≥ 10 aksiller lenf nodunda metastazlar (2,0 mm> en az 1 tümör birikintisi); veya infraklaviküler (seviye III aksiller lenf) düğümlere metastazlar
pN3b	cN2b varlığında pN1a veya pN2a (görüntüleme ile pozitif iç meme düğümleri) veya pN2b varlığında pN1a
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastazlar
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz olduğuna dair klinik veya radyografik kanıt yok
cM0(i+)	Metastaz semptomları veya bulguları olmayan bir hastada dolaşımdaki kan, kemik iliği veya diğer bölgesel olmayan düğüm dokusunda mikroskopik veya moleküler tekniklerle tespit edilen 0,2 mm'den büyük olmayan tümör hücreleri veya birikintilerin varlığında uzak metastaz olduğuna dair klinik veya radyografik kanıt yoktur

cM1	Klinik ve radyografik yollarla saptanan uzak metastazlar
pM1	Uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanmış herhangi bir metastaz; veya bölgesel olmayan düğümlerde ise, metastazlar 0,2 mm>

Tablo 2. Meme kanserinde klinik ve patolojik evre

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

Prognostik evreleme ise buna ek olarak tümörün histolojik gradı da kullanılarak yapılmaktadır. Bu evrelemede HER2/neu, östrojen ve progesteron reseptör pozitif/negatifliği rol oynamaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Meme kanserinde prognostik evre

TNM	Grad	HER2/neu	ER	PR	Evre		
Tis N0 M0	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	0		
T1 N0 M0 T0 N1mi M0 T1 N1mi M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA		
				Negatif			
			Negatif	Pozitif	IB		
		Negatif					
		G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
					Negatif		
	Negatif			Pozitif	IB		
			Negatif				
	G3		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
					Negatif		
		Negatif		Pozitif	IB		
			Negatif				
		T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
						Negatif	
	Negatif				Pozitif	IIA	
				Negatif			
	G2			Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
						Negatif	
Negatif			Pozitif		IIA		
			Negatif				

		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB	
				Negatif	IIA	
			Negatif	Pozitif	IIB	
		G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIB
					Negatif	
				Negatif	Pozitif	
	Negatif		Pozitif	Pozitif	IIB	
				Negatif		IIB
			Negatif	Pozitif		IIB
	T2 N1 M0 T3 N0 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
					Negatif	IIA
				Negatif	Pozitif	IIB
Negatif			Pozitif	Pozitif	IIB	
				Negatif	IIB	
			Negatif	Pozitif	IIB	
G2			Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
					Negatif	IIB
				Negatif	Pozitif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIB	
				Negatif	IIB	
			Negatif	Pozitif	IIB	
		G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
					Negatif	IIB
				Negatif	Pozitif	IIB
Negatif			Pozitif	Pozitif	IIB	
				Negatif	IIB	
			Negatif	Pozitif	IIB	
T0 N2 M0	G1		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIB
					Negatif	IIB
				Negatif	Pozitif	IIB

T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0		Negatif	Pozitif	Negatif	
				Pozitif	IIA
				Negatif	IIIA
				Pozitif	
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIIA
				Pozitif	
				Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIIA
			Pozitif	Pozitif	
				Negatif	IIIB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	II B
				Negatif	IIIA
Pozitif					
Negatif					
Negatif		Pozitif	Pozitif		
			Negatif	IIIB	
		Pozitif	Pozitif		
			Negatif	IIIC	
T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0 Herhangi bir T N3 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA)
				Negatif	IIIB
				Pozitif	
				Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	
				Negatif	IIIC
			Pozitif	Pozitif	
				Negatif	
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
				Pozitif	
				Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	
				Negatif	IIIC
G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIB	
			Negatif		

			Negatif	Pozitif	
				Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	
				Negatif	IIIC
			Negatif	Pozitif	
				Negatif	
Herhangi bir T herhangi bir N M1	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	IV

ER = östrojen reseptörü; PR = progesteron reseptörü; HER2/neu = Human Epidermal Growth Factor tip 2 reseptörü

Takip ve tedavi cerrah, onkolog, radyolog ve patoloğun da içinde olduğu multidisipliner ekip tarafından yürütülmelidir.

Meme kanserinin tedavisinde cerrahi ve radyoterapi lokal kontrol sağlayan tedaviler iken, kemoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik tedaviler sistemik kontrolü sağlamaktadır. Radikal mastektomi gibi agresif tedavi yöntemleriyle başlayan cerrahi yöntemler günümüzde sıklıkla yerini meme koruyucu veya onkoplastik meme cerrahisine bırakmıştır. Adjuvan radyoterapinin etkinliği sayesinde pek çok kadın organ kaybından kurtulmuştur. Ancak tümörün farklı kadranslarda birkaç odakta olması gibi hala total mastektomi gerektiren durumlar da mevcuttur (21, 22, 23).

Cerrahi olarak tümörün çıkarılması ve tümör hücrelerinin yayıldığı lenf nodlarının çıkarılması en etkin tedavi olsa da aşırı tedaviden kaçınmak amacıyla öncelikle sentinel lenf nodu örnekleme yapılmaktadır. Sentinel lenf nodunda tümör hücrelerinin görülmemesi durumunda aksilladaki kalan lenf nodlarının diseksiyonu güncel yaklaşımda gerekli görülmemektedir. Geriye kalan meme dokusu veya aksilladaki olası tümör hücrelerini yok etmek amacıyla meme ve/veya aksillaya radyoterapi uygulanmaktadır.

Kemoterapi rejimleri preoperatif dönemde (neoadjuvan) tümörün rezeke edilebilirliğini arttırmak amacıyla verilebildiği gibi postoperatif dönemde (adjuvan) önlem amacıyla verilebilmektedir.

Hormonoterapide ise amaç tümörün duyarlı olduğu östrojen veya progesteron gibi hormonların bağlandığı reseptörleri işlevsiz hale getirerek kanserin gelişmesini önlemektir.

Yalnızca tümöre yönelik etki eden monoklonal antikolar aracılığıyla sağlanan hedefe yönelik tedavi de bir diğer tedavi methodudur ve böylece kemoterapinin yan etkilerini azaltmak hedeflenmektedir.

Evre 1-2 tümörlerde öncelik cerrahi iken daha ileri evrelerde önce kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında cerrahi planlanabilmektedir (24, 25).

2.1.4. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörlerin önemi

Prognoz; hastalığın seyri boyunca karşılaşılabileceğimiz risklerin (nüks, metastaz, ölüm veya regresyon gibi) olası ihtimalleridir. Meme kanseri çok farklı prognozlarla seyredilen bir hastalıktır. Tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de en önemli noktalardan biri olan prognostik faktörlerin belirlenmesi hastalığın tedavisindeki başarıyı arttırmaktadır. Örneğin kötü prognostik faktörlere sahip meme kanserli bir hastaya daha agresif tedavi yöntemleri uygulanarak hastanın sağkalımı ve/veya hastalıksız sağkalımı artırılabilir. Bunun yanında daha iyi prognostik faktörlere sahip olan bir meme kanseri hastası aşırı tedaviden ve bundan doğabilecek yan etkilerden kaçınılarak tedavi edilebilmektedir.

Meme kanserinde prognoz pek çok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir. Hastanın yaşı, tümör çapı, hastalığın evresi, lenf nodu tutulumu durumu, tümörün histolojik gradı ve moleküler alt tipi, reseptör durumu, Ki67 ekspresyonu bu faktörlerden bazılarıdır. Moleküler alt tip, reseptör durumu, grad ve Ki67 ekspresyonu zamandan bağımsız olarak tümörün sahip olduğu, kendi biyolojisinden kaynaklanan prognostik faktörlerdendir (Tablo 4).

Moleküler alt gruplandırma ve reseptör durumu meme kanserinin hem prognostik hem prediktif belirteçlerdir. Hastalığın seyri hakkında bilgi vermesinin yanında bu faktörlere bakılarak hastalığın tedavisine olumlu etki yapılabilir (26, 27, 28, 29). Luminal A ve Luminal B daha iyi prognostik özellikler olarak kabul edilirken, HER2/neu kötü prognostik ve triple negatif en kötü prognostik faktör olarak görülmektedir. Tümörün çoğalma derecesini gösteren Ki67'nin %14'ten yüksek olması kötü prognozla ilişkilendirilir (30).

Tablo 4. Meme kanserinde moleküler alt gruplandırma

Moleküler Alt Gruplar	ER	PR	HER2/neu	Ki67
Luminal A	+	+	-	< %14
Luminal B	+	+/-	+/-	≥ %14 / <%14
HER2/neu +	-	-	+	≥ %14
Triple Negatif	-	-	-	≥ %14

ER = östrojen reseptörü; PR = progesteron reseptörü; HER2/neu = Human Epidermal Growth Factor tip 2 reseptörü

Ayrıca çeşitli genetik paneller de prognostik faktör olarak özellik göstermektedir. Bunların prediktif faktör olarak hastalığın tedavisinde yerinin olup olmadığı araştırılmakta ve bunlara ilişkin tedavi yöntemleri her geçen gün geliştirilmektedir. Özellikle bu genetik paneller sayesinde, ikincil organ kanserlerine yatkınlıkları olabilecek bu hastaların önceden tespiti ve buna yönelik takip planlamaları amaçlanmaktadır (31).

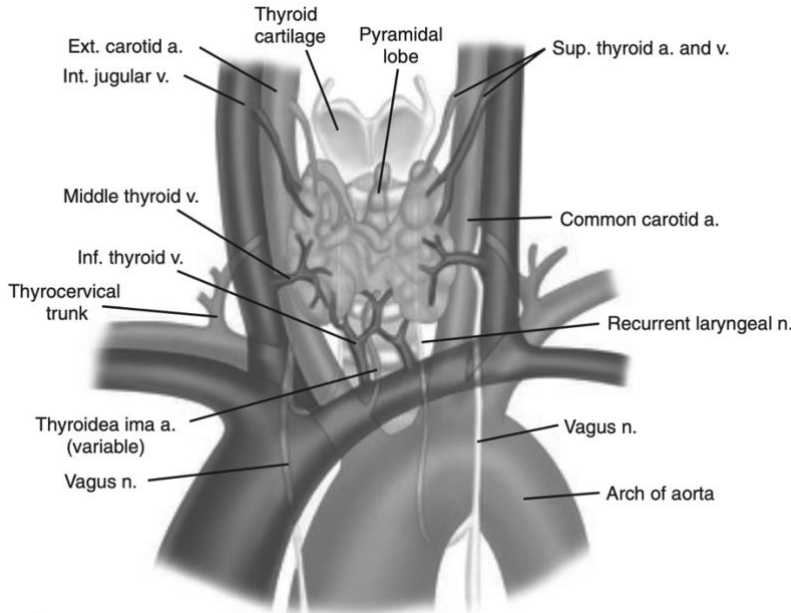
2.2. Tiroid Kanseri

2.2.1. Tiroid bezinin embriyolojisi, fonksiyonel anatomisi ve fizyolojisi

Boyun anteriorunda bulunan tiroid bezi erişkin bireyde yaklaşık 15–20-gram ağırlığında olan ve embriyolojik dönemde ilk gelişen endokrin bezdir. Embriyolojik dönemde primitif farenks ve nöral krestten köken alan bu bezin gelişimi 3-4. gestasyonel haftadan 11. haftaya dek sürer. Başlangıçta primitif farenksin tabanında endodermal kalınlaşma olarak ortaya çıkan tiroid bezinin ilk yerleşim yeri foramen çekum olarak isimlendirilir. 5. haftada hyoid kemiğe doğru hareket eder, sağ ve sol loblarına ayrılmaya başlar. Ultimobranşiyal cisimler yine bu haftada tiroidin lateral duvarını ve arkada Zuckerkandl tüberkülünü oluşturur, ultimobranşiyal cisimler daha sonra parafoliküler C hücrelerine dönüşür. 7. gestasyonel haftada tiroid bezi kapsülüyle birlikte son pozisyonuna ulaşır. 8. haftada kolloid üretimi başlar (32, 33, 34).

Tiroid bezinin kanlanması inferior ve superior tiroid arterden; venöz drenajı ise inferior, media ve superior venlerle sağlanır. Superior laringeal sinir ve rekürren laringeal sinir olmak üzere sağ ve sol loblarda 2şer adet siniri vardır (Şekil 2).

Tiroid bezi 2 tane önemli hormon üretir; triiodotironin (T3) ve levotiroksin (T4). Bu hormonlar vücut ısısının ayarlanması, büyüme ve gelişme basamaklarının düzenlenmesi başta olmak üzere pek çok organ ve sistemin metabolizmasında rol oynar (35).



Şekil 2. Tiroid anatomisi (Schwartz's Principles of Surgery 11. baskıdan alınmıştır.)

2.2.2. Tiroid kanserinin tanımı ve önemi

Tiroid bezindeki hücrelerin anormal biçimde çoğalmasına tiroid kanseri denir. Tiroid bezinde büyüme veya nodül oluşumu, yutma güçlüğü, ses kısıklığı gibi belirtiler verebilmesinin yanında sıklıkla

asemptomatik seyreder. Tiroid nodüllerinin sadece % 5-13' ü malign olarak saptanmaktadır. Kadınlarda daha sık görülen tiroid kanserinin prognozu çoğu zaman diğer kanserlere göre daha iyidir (36).

Tiroid kanseri, tüm kanserlerle kıyaslandığında görülme sıklığı olarak 9. sıradayken, 16-33 yaş aralığında en yaygın kanser olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan bir otopsi çalışmasında, önceden bilinen malignitesi olmayan papillar karsinomlu hastaların %8,9'unda, foliküler karsinomlu hastaların %19'unda uzak organ metastazı saptanmıştır. Subklinik tiroid kanseri oranının azımsanmayacak derecede olduğu otopsi serilerinden anlaşılmaktadır (37,38).

2.2.3. Tiroid kanserinin tedavisi

Papillar karsinom, foliküler karsinom, Hurtle hücreli karsinom, medüller karsinom ve anaplastik tiroid kanseri olmak üzere 5 ana tip tiroid kanseri vardır. Bunlardan ilk üçü iyi diferensiye, medüller karsinom ve anaplastik tiroid kanseri ise undiferensiye kanserlerdir. En sık görülen papillar tiroid kanseridir. Tiroid kanserinin türü ne olursa olsun en etkin tedavi cerrahidir. Tek taraflı nodülü olan, ekstrasapsüler invazyon bulgusu olmayan, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda total tiroidektominin lobektomiye yaşam süresi açısından üstünlüğü olmadığına dair vaka kontrol verileri olsa da yeterli randomize kontrollü çalışma olmadığından tiroid kanseri hastalarına sıklıkla total tiroidektomi uygulanmaktadır. Patolojik olarak kanıtlanmış lenf nodu metastazı varsa santral veya lateral boyun diseksiyonu da uygulanır, profilaktik santral boyun diseksiyonu halen tartışılmaktadır. Ancak medüller karsinomda lenf nodu metastazı yaygın olduğundan profilaktik santral boyun diseksiyonu önerilir.

Cerrahi sonrasında uygun hastalarda tamamlayıcı tedavi olarak radyoaktif iyot tedavisi verilir. 1 cm'den küçük klasik papillar karsinom veya foliküler karsinomu olan, ekstratiroidal invazyonu olmayan hastalara iyot tedavisi önerilmez. İyi diferensiye tümörler iyotla ablate edilebildiklerinden nüks ve metastaz ihtimalleri düşüktür (39, 40, 41, 42, 43).

2.2.4. Tiroid kanserinde prognostik prediktif faktörlerin önemi

Yetişkinlerde tiroid nodülü görülme oranı % 50 iken, bu nodüllerin kanser olma oranı % 7-15'tir. Bu nedenle var olan tiroid nodülünün kanser olma ihtimalini kuvvetlendiren özelliklerin belirlenmesi takip ve tedavi açısından önem arz etmektedir. Boyutu 3 cm'den büyük olan, görüntülemelerle yapılan takipler sırasında büyüyen, görüntülemelerde hipoekoik ve düzensiz sınırları olan, merkezinde mikrokalsifikasyon barındıran nodülün kanser ihtimalini arttırdığı bilinmektedir. Bu bilgilere paralel olarak hazırlanmış olan Bethesda ve TIRADS kategorileri de tiroid nodüllerine yaklaşımda ortak bir dil oluşturmaktadır (44, 45) (Tablo 5 ve Tablo 6).

Tablo 5. Tiroid nodüllerinde Bethesda sınıflaması

Kategori	Biyopsi özellikleri
Bethesda kategori 1	Non-diagnostik
Bethesda kategori 2	Benign sitoloji
Bethesda kategori 3	Önemi belirsiz atipi (AUS)/ önemi belirsiz foliküler lezyon (FLUS)
Bethesda kategori 4	Foliküler neoplazi (FN) / foliküler neoplazi şüphesi (SFN)
Bethesda kategori 5	Malignite şüphesi
Bethesda kategori 6	Malign sitoloji

Tablo 6. Tiroid nodüllerinde TIRADS kategori ve malignite riskleri

Kategori	USG özellikleri	Malignite riski, %
TIRADS 1: normal	Nodül yok	Yok
TIRADS 2: benign	Pür kist Tamamen süngerimsi	0
TIRADS 3: düşük risk	Oval, düzgün izoekoik/hiperekoik Yüksek şüphe içermeyen özellikler	2-4
TIRADS 4: orta risk	Oval, düzgün, hafif hipoeoik Yüksek şüphe içermeyen özellikler	6-17
TIRADS 5: yüksek risk	Yüksek şüphe uyandıran aşağıdaki özelliklerden en az biri • Düzensiz şekil • Düzensiz sınırlar • Mikrokalsifikasyon • Belirgin hipoeojenite (ve solid)	26-87

Erkek cinsiyet, 20 yaşın altında veya 65 yaşın üstünde olmak, ailede tiroid kanseri öyküsü varlığı kötü prognozla ilişkilendirilmektedir.

Tiroid kanserinin tanısı geleneksel invaziv bir yöntem olan punch biyopsiyle konulmakta olup tümörün etraf dokuya yayılma ihtimalini de beraberinde getirmektedir. Ayrıca bu yöntemi kısıtlı bir hasta popülasyonu kabul etmektedir. Bu sebeplerle prognostik prediksyon açısından tiroid kanserli hücre belirteçlerinin tanımlanması önemlidir (46, 47).

2.3. Meme Kanseri ve Tiroid Kanseri Birlikteliği

Günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerinin artmasıyla birlikte kanserli hastalarda yaşam süresi artmaktadır. Bununla birlikte ikincil kanser tespit edilen hasta sayısı da artmaktadır. Yapılan çalışmaya göre Amerika'da tüm kanserlerin %18'ini ikincil kanserler oluşturmaktadır (48). Meme

kanseri olan hastalarda tiroid kanserinin, tiroid kanseri olan hastalarda da meme kanserinin ikincil kanser olarak görülme oranı genel popülasyona göre artmıştır. Meme veya tiroid kanserli hastaların ikisinde de prognoz görece iyi olduğu için beklenen yaşam süresi diğer kanser türlerine göre daha uzundur. Bu nedenle hastaların takibindeki ikincil kanser taramaları oldukça önemlidir.

Literatürü taradığımızda meme kanserli bir hastada tiroid kanseri görülme oranı normal popülasyona göre 2 kat artmışken, tiroid kanserli bir hastada meme kanseri görülme ihtimalinin de %67 arttığı görülmektedir (49, 50).

Tiroid kanseri sonrası görülen meme kanserlerinde hormon pozitiflik oranı diğer meme kanserlerine oranla daha fazladır. Meme kanseri sonrası görülen tiroid kanserleri daha kötü seyreder.

Meme ve tiroid kanseri arasındaki artmış korelasyonunun sebebi net olmasa da ortak genetik faktörler, benzer hormonal yollar ve ortak risk faktörlerinin buna yol açabileceği düşünülmektedir. İki kanserin de sıklıkla kadınlarda görülmesi, iki dokunun da östrojene duyarlı olması bu hipotezi güçlendirmektedir. Çevresel etmenlerden obezite iki kanser için de risk faktörüken, fiziksel aktivitenin tiroid kanseri üzerine belirgin etkisi görülmemiştir. Daha fazla çalışmanın yapılması, meme ve tiroid kanserinin birlikteliğinin altında yatan sebeplerin anlaşılmasını sağlayıp farklı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır (51, 52, 53).

2.4. ALDH-1 Metabolizması

Kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmesine rağmen tümör hücrelerinin primer tümör odağından ayrılıp diğer dokularda yayılma mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak yapılan çalışmalar kanser kök hücrelerinin bu sıçramalarda etkisi olabileceğini göstermektedir. Hücre yüzeyindeki bazı moleküller kanser kök hücre belirteci olarak tanımlanmıştır. ALDH-1; hücre detoksifikasyonu, hücre farklılaşması ve ilaç direnciyle ilgili metabolizma gösteren detoksifiye edici bir enzimdir.

Hücre içi aldehitlerin metabolizmasından sorumlu sitozolik bir enzim olan ALDH-1 pek çok kanser için kötü prognozla ilişkilendirilir.

ALDH-1, retinolun retinoik asite dönüşümünü katalize ederek kök hücre farklılaşmasında önemli rol oynar. Tiroid kanserinde lenf nodu metastazı, ekstrasitroidal yayılım ve rekürrensle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (54, 55, 56).

ALDH-1, meme kanseri hücrelerinde pH'ı düşürerek, NFkB sinyalini ve GM-CSF sekresyonunu artırır. Böylece kanserli hücrenin büyümesine neden olur. Yüksek ALDH-1 seviyeleri meme kanserinde kötü prognoz, yüksek evre, yüksek histolojik grad, erken metastaz, rekürrens ve kemo-radyoterapiye dirençle ilişkilidir. Ayrıca ALDH-1 pozitif olan hücrelerde sıklıkla östrojen reseptörü negatif olduğundan antiöstrojen tedavilerden fayda görme oranları düşüktür. Östrojen reseptörü negatif olan ALDH-1 pozitif meme kanserinde artmış IL-1 aktivitesi varlığı ALDH-1'in sitokinler üzerindeki etkinliğiyle ilişkilendirilmektedir (57, 58, 59, 60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tipi ve Evreni

Bu çalışmaya 2010-2023 Yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde meme kanseri sebebiyle opere olmuş olan hastalar retrospektif olarak incelenerek bunların arasından tiroid kanseri gelişenler ve kontrol grubu olarak da buna eş sayıda, bu süre içinde tiroid kanseri gelişmemiş meme kanseri nedeniyle opere ettiğimiz hastalar dahil edildi.

3.2. Çalışmanın Amacı ve Hipotezi

Meme kanseri tanısı alan hastalarda ALDH-1 ekspresyonunun yüksekliğinde meme kanseri prognozunun kötü olacağı ve tiroid kanseri olma ihtimalinin yüksek olacağı düşünülerek hipotez oluşturuldu.

Meme kanseri hastalarında ALDH-1 ekspresyonu yüksekliği varsa daha agresif ve uygun tedavi planları ile sağkalım, hastalısız sağkalımın artırılması; ayrıca tiroid kanseri açısından daha yakın takip edilerek geç tanı almasının önüne geçilmesi amaçlandı.

3.3. Çalışmanın Etik İzni

Çalışmanın etik izni Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.02.2024 tarihinde 2024/32 proje numarası verilerek onaylanmıştır.

3.4. Çalışmaya Alınma ve Çıkarılma Kriterleri

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde meme kanseri sebebiyle opere olmuş hastalar alındı. Bunların içinden çalışmaya alınma (Tablo 7) ve çalışmadan çıkarılma kriterleri (Tablo 8) göre hastalar seçildi.

Tablo 7. Çalışmaya alınma kriterleri

İnvaziv meme kanseri ve duktal karsinoma insitu (DKİS) tanısıyla Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde opere olması
Meme kanseri tanısı öncesi veya sonrasında tiroid bezinin takip edilmiş olması
Hastane veri tabanında verilerinin bulunması
Tiroid nodülünün varlığının ultrason ve/veya malign ise patolojik inceleme ile teyit edilmiş olması

Tablo 8. Çalışmadan çıkarılma kriterleri

Meme kanseri patoloji bloklarının bulunamaması
Sağkalım verilerine ulaşılamaması
İnvaziv duktal karsinom, invaziv lobuler karsinom veya DKİS tanısı dışında (memenin myeloid sarkomu gibi) bir meme kanseri nedeniyle opere olmuş hastalar
Tiroid ultrasonu yapılmamış hastalar

3.5. Çalışmanın Çıkarımları

Ana (birincil) çıkarımlar:

1. Meme kanseri nedeniyle opere olup tiroid kanseri tanısı almış olan hastalarda ALDH-1 ekspresyonunun ilişkisi
2. Meme kanseri nedeniyle opere olan ve tiroid kanseri tanısı alan hastaların tanı aldıkları tarihler arasındaki süre ile ALDH-1 ekspresyonunun ilişkisi

İkincil çıkarımlar:

1. Meme kanseri prognozu ile ALDH-1 ekspresyonunun ilişkisi
2. Meme kanseri moleküler alt tipleri ile ALDH-1 ekspresyonunun ilişkisi

3.6. Çalışmada Kullanılan Ölçütler

Çalışmada ölçüt olarak genel sağkalım ve hastalısız sağkalım kullanıldı.

Genel sağkalım için; hastanın meme kanseri tanısı aldığı tarihten itibaren yaşıyorsa en son kontrol edildiği tarihe dek, öldü ise öldüğü tarihe dek geçen süre ay cinsinden kaydedildi. Hastanın ölüm sebebi meme kanserine bağlı veya meme kanseri dışında bir sebebe bağlı olarak kayıt altına alındı. Hastalısız sağkalım için ise meme kanseri tanısı aldığı tarihten itibaren yinelediği tarihe kadar geçen süre ay cinsinden kaydedildi. Hastanın bölgesel nüks veya uzak metastaz durumları ayrıca kayıt altına alındı.

3.7. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastaların parafin blokları Kocaeli Üniversitesi Hastanesi patoloji arşivinden elde edildi.

3.7.1. Patoloji bloklarından kesit hazırlanması

%10 tamponlu formaldehitte fikse edilmiş parafine gömülmüş doku bloğundan, Leica marka mikrotomda pozitif şarjlı lamlara 3 µ kalınlığında kesitler alındı. Her bir parafin doku bloğundan ER, PR, HER2/neu, Ki67 ve ALDH-1 immünohistokimyasal boyaması için lamlar hazırlandı.

3.7.2. Kesitlerin immünohistokimyasal inceleme için boyanması

ER, PR, HER2/neu ve Ki67 ekspresyonunun gösterilmesinde streptavidin biotin peroksidaz immünohistokimya boyama yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde her bir lam 37°C'de 1 gece bekletildi. Ardından ksilende deparafinize edilen kesitler etanolden geçilerek hidrate edildi. Dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesi %3 H₂O₂ (metanolde) ile baskılandı. Maskelenen antijenleri açığa çıkarmak amacıyla mikrodalga fırında 400 W güçte 20 dakika süre ile pH 6.0 EDTA tampon çözeltisinde ön işlem yapıldı. Kesitler pH 7,4 fosfat tampon solüsyonu (PBS) ile yıkandı. Non spesifik boyanmayı engellemek için Super Block solüsyonu (SensiTek HRP Anti-Polyvalent Kit, ScyTek Laboratories, UK) ile protein blokajı yapıldı.

ALDH-1 ekspresyonunu incelemek amacıyla CELL SIGNALING Danvers, MA-USA firmasından tedarik edilen; CST 54135S ALDH1A1 [D9Q8E] antikoru 1:200 antikor dilüsyonu ile 30 dakika antikor inkübasyonu uygulandı. Antijen Retrieval yöntemi için LEICA/ Bond Epitope Retrieval 1 RTU (CITRATE) ile 30 dakika ER1 Standart protokolü uygulandı.

Sekonder görüntüleme için LEICA Biosystems, Newcastle upon Tyne-UK firmasından tedarik edilen LEICA/ Bond Polymer Refine Detection DAB Kit, Standart İHK protokolü uygulandı.

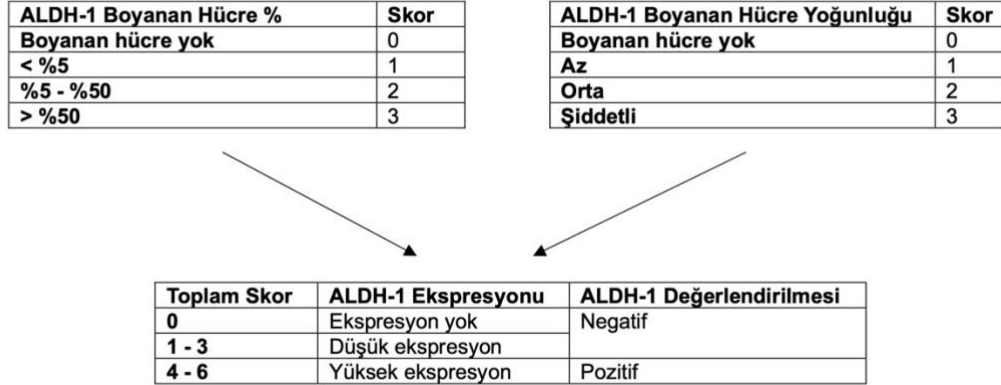
3.7.3. Kesitlerin immünohistokimyasal değerlendirilmesi

Dokulardaki ER, PR, HER2/neu, Ki67 ve ALDH-1 ekspresyonu ışık mikroskopunda değerlendirildi. Değerlendirme, klinik ve takip verilerinden habersiz olan patoloji uzmanı tarafından yapıldı.

3.7.4. ALDH-1 ekspresyonunun değerlendirilmesi

Her bir kesit için tek tek ALDH-1 boyanma skorlaması ışık mikroskobu ile yapıldı. Değerlendirmede stoplazmik boyanma esas alındı. Sitoplazmik boyanma yoğunluğu ve boyanan hücre yüzdesi ayrı ayrı değerlendirildi ve puanlandı. Hiç sitoplazmik boyanma yoksa 0, az boyanma var ise 1, orta derecede boyanma var ise 2, şiddetli boyanma var ise 3 puan olarak kaydedildi. Boyanan hücre yüzdesine göre yapılan değerlendirilmede; hiç boyanma yok ise 0, %5'ten az hücrede boyanma var ise 1, %5-50 arası hücrede boyanma var ise 2, %50'den çok hücrede boyanma var ise 3 puan

olarak kaydedildi. Daha sonra bu skorlar her bir kesit için tek tek toplandı. Oluşan toplam skor 0 ise ALDH-1 ekspresyonu yok, 1-3 puan arasındaysa ALDH-1 düşük eksprese, toplam skor 4-6 aralığındaysa ALDH-1 yüksek eksprese kabul edildi. ALDH-1 ekspresyonu yok veya düşük ise ALDH-1 negatif, overekspresyon var ise ALDH-1 pozitif kabul edildi (Şekil 3). ALDH-1 için kolon dokusu pozitif kontrol olarak kullanıldı (8, 9, 55).



Şekil 3. ALDH-1 ekspresyonunun değerlendirilmesi

3.7.5. Ki67 ekspresyonunun değerlendirilmesi

Ki67 için kesitler de yine aynı patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Ki67 ekspresyonu değerlendirilirken ışık mikroskopunda, en kuvvetli boyanma gösteren 3 ayrı alanda (x40, BBA), minimum 500 tümör hücresi sayıldı. Sonuçlar yüzde (%) değeri olarak verildi. Skorlamada pozitif ve negatif hücre toplam sayısının pozitif hücre sayısına bölümü olarak değerlendirme yapıldı. İki şekilde ölçümler kayıt altına alındı. Birincisinde hesaplanan değerlendirme sonucu mutlak değer olarak kayıt edildi (5, 6, 7).

3.7.6. Östrojen ve progesteron ekspresyonunun değerlendirilmesi

Östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonunun değerlendirilmesi için kesitlerdeki tümör hücrelerinin immünohistokimyasal olarak nükleer boyanma yoğunlukları ve boyanma yüzdesi yine ışık mikroskobu altında değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi kayıt altına alındı. Nükleer pozitif olan hücrelerin sayısı toplam tümör hücrelerinin %1 ve üzeri olması halinde "pozitif", %1'in altında olması halinde ise "negatif" olarak kabul edildi (5, 6, 7).

3.7.7. HER2/neu ekspresyonunun değerlendirilmesi

HER2/neu ekspresyonunun değerlendirmesi de ışık mikroskopunda yapıldı. Kesitlerde tümör hücrelerindeki immünohistokimyasal(İHK) HER2/neu membran boyanma yoğunluğu ışık mikroskobu altında 0, 1+, 2+ ve 3+ olarak değerlendirildi. 0 ve 1+ değerler “negatif”, 3+ değerler ise “pozitif” olarak kabul edildi. İHK ile 2+ olarak değerlendirilen hastalar FISH testi sonucuna göre kategorize edildi. FISH pozitif olanlar “pozitif”, FISH negatif olanlar ise “negatif” olarak sınıflandırıldı (5, 6, 7).

3.7.8. Moleküler alt grupların oluşturulması

Moleküler alt gruplandırma tipleri Tablo 4’te verildiği gibi sınıflandırıldı. ER (+), PR (+), HER2/neu (-) olan hastalar “Luminal A Tip”; ER (+), PR (+) ve/veya (-), HER2/neu (+) ve/veya (-) olan hastalar “Luminal B Tip”; ER (-), PR (-), HER2/neu (+) olan hastalar “HER2/neu Tip”; ER (-), PR (-), HER2/neu (-) olan hastalar “Triple Negatif” olarak kabul edildi (5, 6, 7).

3.8. İstatistiksel Analiz

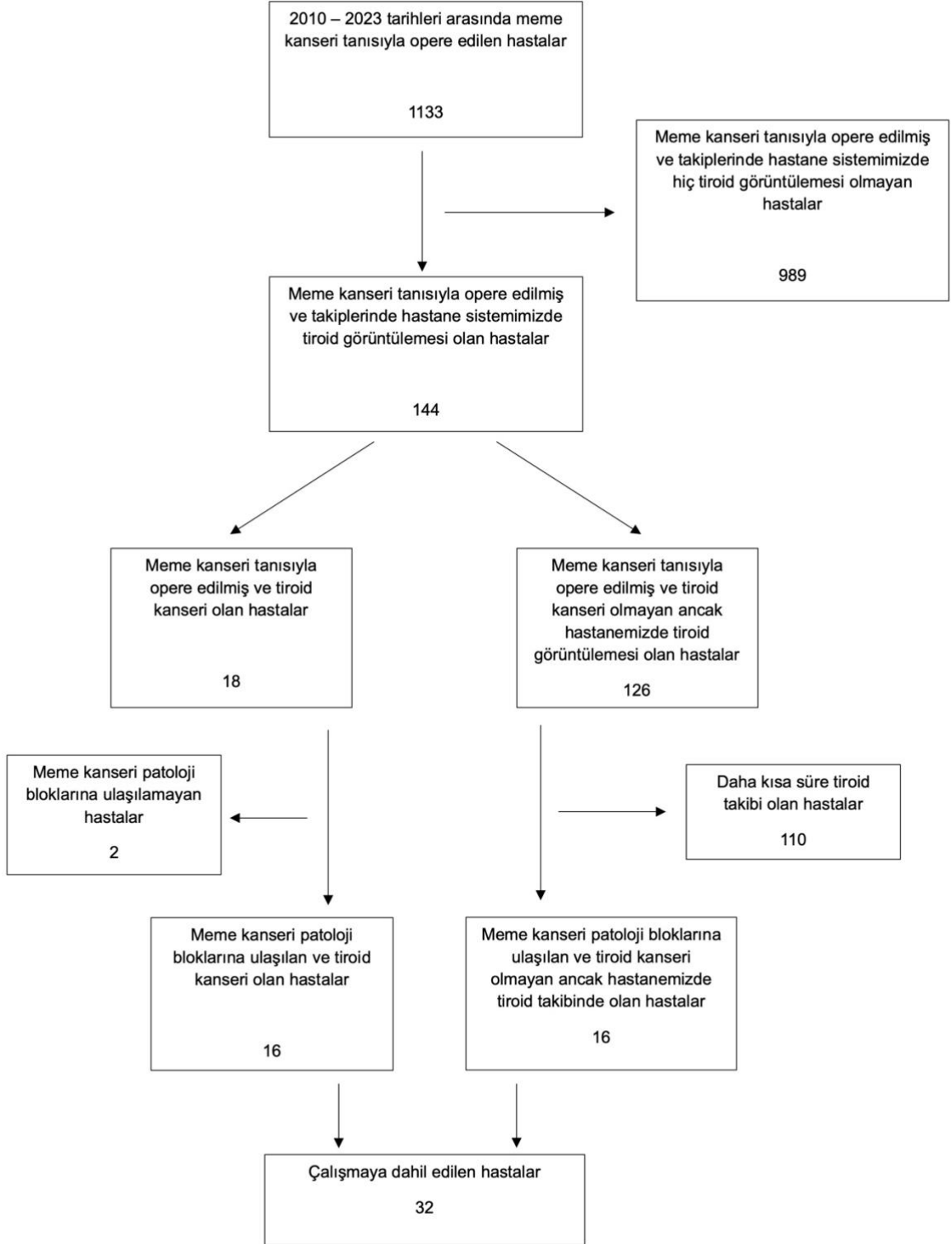
İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdeler) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan değişkenler için bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi belirlendi. Hipotez testlerinde $p < 0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Çalışmanın Kohortu

2010-2023 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde meme kanseri nedeniyle opere edilmiş 1133 hasta ön değerlendirmeye alındı. Takip verileri incelendiğinde 18 hastanın ikincil olarak tiroid kanseri olduğu saptandı. Ancak 2 hastanın meme kanseri patoloji bloklarına ulaşılabilmesi nedeniyle 16 hasta meme kanseri ve tiroid kanseri olan çalışma grubu olarak kaydedildi. Çalışmanın gücünü arttırmak amacıyla bu hasta sayısına eşit sayıda kontrol grubu seçildi. Meme kanseri nedeniyle opere olan 126 hastaya benign sebeplerle tiroid ultrason takibi yapıldığı tespit edildi. Kontrol grubu bu 126 hasta içerisinde en uzun süre takip süresine sahip ve şüpheli malign nodülü olmayan veya biyopsi ile benign nodul olduğu kanıtlanmış 16 hasta olarak belirlendi. Toplam 32 hasta üzerinden analiz yapıldı (Şekil 4).





Şekil 4. Çalışmadan çıkarılan hastaların özellikleri

4.2. Demografik, Klinik Ve Tedaviye İlişkin Veriler

Hastalarımızın hepsi kadın cinsiyetteydi. Tanı anındaki yaş ortalaması meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta 54,06 ($\pm 10,03$) iken, meme kanseri olup tiroid kanseri olmayan grupta 49,38 ($\pm 10,46$) idi. İki grup arasında yaş dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,206$). Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması 51,72 ($\pm 10,36$) idi.

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta meme kanseri tanısı aldıktan sonra ortalama takip süresi 61,19 ($\pm 30,72$) ay, meme kanseri olup tiroid kanseri olmayan grupta ortalama takip süresi 66,06 ($\pm 7,84$) ay olarak kaydedildi ($p=0,539$).

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta 1 (%6,30) hastada aile öyküsü pozitif iken, kontrol grubunda 3 (%18,80) hastada aile öyküsü varlığı tespit edildi ($p=0,600$).

Meme kanseri ve tiroid kanserli grupta 10 (%62,50) hastaya meme koruyucu cerrahi, 6 (%37,50) hastaya mastektomi; kontrol grubunda 11 (%68,80) hastaya meme koruyucu cerrahi, 5 (%31,20) hastaya mastektomi yapıldığı görüldü.

Aksillar girişim olarak 1. Grupta 10 (%62,50) hastaya slnb, 6 (%37,50) hastaya diseksiyon; kontrol grubunda ise 9 (%56,20) hastaya slnb, 7 (%43,80) hastaya aksillar diseksiyon yapıldığı tespit edildi ($p=1,000$). Meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta diseksiyon yapılan hastalarda metastatik lenf nodu sayısı ortalama 2, kontrol grubunda diseksiyon yapılan hastaların metastatik lenf nodu sayısı ortalama 3 idi.

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta 5 (%31,20) hastanın neoadjuvan aldığı, 11 (%68,80) hastanın neoadjuvan almadığı; kontrol grubunda da aynı şekilde 5 (%31,20) hastanın neoadjuvan aldığı, 11 (%68,80) hastanın neoadjuvan almadığı saptandı ($p=1,000$).

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta 13 hastamızın adjuvan radyoterapi aldığı, tüm hastalarımızın da hormonoterapi aldığı görüldü. Kontrol grubundaki tüm hastalar adjuvan radyoterapi alırken, 11 hastamızın hormonoterapi aldığı tespit edildi.

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta 13 hastamızın adjuvan kemoterapi aldığı, kontrol grubundaki tüm hastaların adjuvan kemoterapi aldığı görüldü.

Çalışmanın kohortunun demografik, klinik ve tedavi ile ilgili özellikleri Tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9. Çalışmanın kohortunun demografik, klinik ve tedavi ile ilgili özellikleri

Hastanın özellikleri	Genel	Meme Kanseri ve Tiroid Kanseri Olan Hastalar	Meme Kanseri Olup Tiroid Kanseri Olmayan Hastalar	p
Yaş; ort. yıl (SS)	51,72 (±10,36)	54,06 (±10,03)	40,38 (±10,46)	0,206
Takip süresi; ort. ay (SS)	63,63 (±22,19)	61,19 (±30,72)	66,06 (±7,84)	0,539
Aile öyküsü durumu; n (%)				0,600
Yok	28 (87,50)	15 (93,80)	13 (81,20)	
Var	4 (12,50)	1 (6,20)	3 (18,80)	
Memeye cerrahi girişim; n (%)				1,000
Meme koruyucu cerrahi	21 (65,60)	10 (62,50)	11 (68,80)	
Mastektomi	11 (34,40)	6 (37,50)	5 (31,20)	
Aksillaya cerrahi girişim; n (%)				1,000
SLNB	19 (59,40)	10 (62,50)	9 (56,20)	
Aksiller diseksiyon	13 (40,60)	6 (37,50)	7 (43,80)	
Aksilla durumu; n (%)				0,253
Negatif	22 (68,80)	13 (81,20)	9 (56,20)	
Pozitif	10 (31,20)	3 (18,80)	7 (43,80)	
Neoadjuvan alma durumu; n (%)				1,000
Aldı	10 (31,20)	5 (31,20)	5 (31,20)	
Almadı	22 (68,80)	11 (68,80)	11 (68,80)	
Adjuvan radyoterapi alma durumu; n (%)				NA
Aldı	29 (90,60)	13 (81,20)	16 (100,00)	
Almadı	3 (9,40)	3 (18,80)	0 (0,00)	
Adjuvan kemoterapi alma durumu; n (%)				NA
Aldı	29 (90,60)	13 (81,20)	16 (100,00)	
Almadı	3 (9,40)	3 (18,80)	0 (0,00)	
Adjuvan hormonoterapi alma durumu; n (%)				0,043
Aldı	27 (84,40)	16 (100,00)	11 (68,80)	
Almadı	5 (15,60)	0 (0,00)	5 (31,20)	

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; n: hasta sayısı; NA: not applicable (Ki-kare testi uygulanamadı)

4.3. Histopatolojik Özellikler

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta 14 (%87,50) hasta invaziv duktal karsinom, 2 (%12,50) hasta duktal karsinoma in situ; kontrol grubunda hastaların tamamı (%100) invaziv duktal karsinom olarak tespit edildi.

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta 14 (%87,50) hasta ER pozitif, 2 (%12,50) hasta ER negatif; 14 (%87,50) hasta PR pozitif, 2 (%12,50) hasta PR negatif, 5 (%31,20) hasta HER2/neu pozitif, 11 (%68,80) hasta HER2/neu negatif olarak değerlendirildi. Ortanca Ki67 değeri 18,00(10,00-30,00) idi.

Kontrol grubunda 10 (%62,50) hastada ER pozitif, 6 (%37,50) hastada ER negatif; 10 (%62,50) hastada PR pozitif, 6 (%37,50) hastada PR negatif; 7 (%43,80) hastada HER2/neu pozitif, 9 hastada (%56,20) HER2/neu negatif olarak saptandı. Kontrol grubunda ortanca Ki67'nin değeri 16,50 (6,00-28,75) olduğu görüldü.

Moleküler alt tipleri değerlendirildiğinde meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta 11 (%68,80) hastanın Luminal A, 3 (%18,70) hastanın Luminal B, 2 (%12,50) hastanın HER2/neu tip olduğu, bu grupta hiçbir hastanın triple negatif olmadığı; kontrol grubunda ise 7 (%43,80) hastanın Luminal A, 3 (%18,70) hastanın Luminal B, 4 (%25,00) hastanın HER2/neu tip ve 2 (%12,5) hastanın triple negatif olduğu görüldü.

Meme kanser ve tiroid kanseri olan grupta ortanca tümör çapı 2,05 (1,50-2,45) cm; kontrol grubunda ise 1,75 (1,13-2,95) cm olarak saptandı ($p=0,897$).

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta TNM evrelemesine göre 2 (%12,50) hasta Tinstu, 6 (%37,50) hasta T1, 6 (%37,50) hasta T2, 2 (%12,50) hasta T3 ve 13 (%81,20) hasta N0, 2 (%12,50) hasta N1, 1 (%6,30) hasta N2 olarak saptandı. N3 olan hasta yoktu. Patolojik evre 2 (%12,50) hastada evre 0, 6 (%37,50) hastada evre 1, 7 (%43,70) hastada evre 2, 1 (%6,30) hastada evre 3 olarak kaydedildi.

Kontrol grubunda 9 (%56,20) hasta T1, 6 (%37,5) hasta T2, 1 (%6,30) hasta T3 olarak değerlendirildi. 9 (%56,20) hasta N0, 5 (%31,20) hasta N1, 1 (%6,30) hasta N2, 1 (%6,30) hasta N3 olarak saptandı. Patolojik evreye bakıldığında 7 (%43,70) hastanın evre 1, 6 (%37,5) hastanın evre 2, 3 (%18,80) hastanın evre 3 olduğu görüldü.

Evre 4 olan hastamız yoktu.

Çalışmanın kohortunun histopatolojik özellikleri Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Çalışmanın kohortunun histopatolojik özellikleri

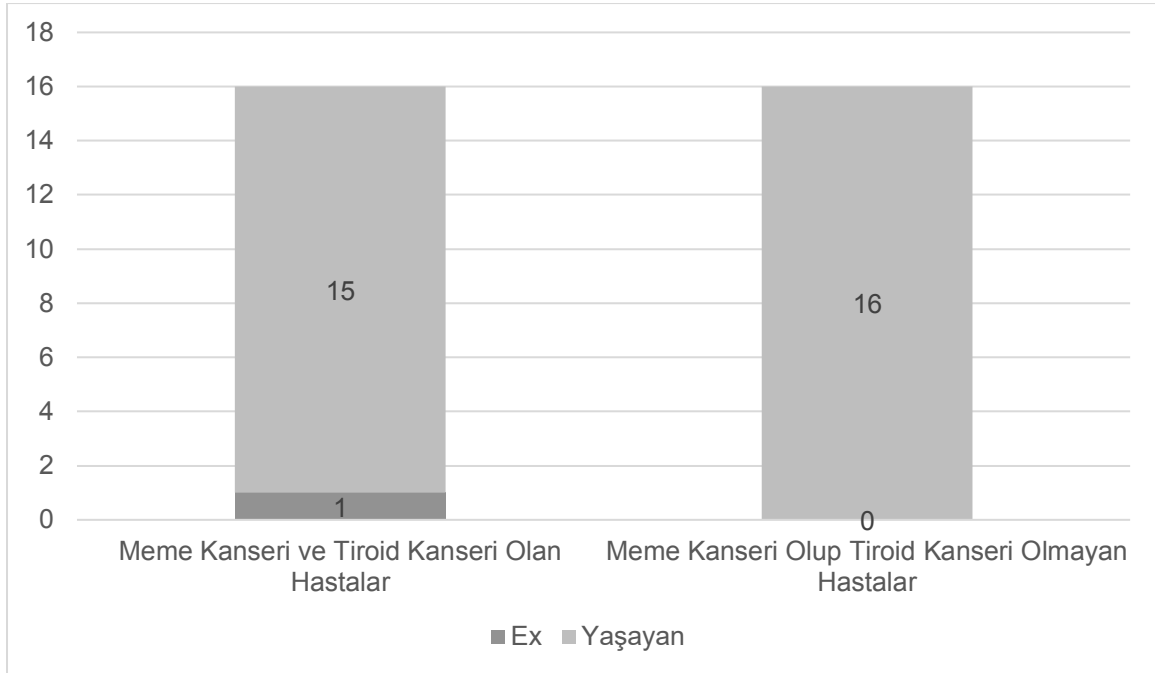
Hastanın özellikleri	Genel	Meme Kanseri ve Tiroid Kanseri Olan Hastalar	Meme Kanseri Olup Tiroid Kanseri Olmayan Hastalar	p
Meme patolojisi; n (%)				NA
İnvaziv karsinom	30 (93,80)	14 (87,50)	16 (100,00)	
Duktal karsinoma insitu	2 (6,20)	2 (12,50)	0 (0,00)	
ER; n (%)				0,220
Negatif	8 (25,00)	2 (12,50)	6 (37,50)	
Pozitif	24 (75,00)	14 (87,50)	10 (62,50)	
PR; n (%)				0,113
Negatif	9 (28,10)	2 (12,50)	7 (43,80)	
Pozitif	23 (71,90)	14 (87,50)	9 (56,20)	
HER2/neu; n (%)				0,715
Negatif	20 (62,50)	11 (68,80)	9 (56,20)	
Pozitif	12 (37,50)	5 (31,20)	7 (43,80)	
Ki67; ortanca değer (25.-75.)	17,00 (8,50-30,00)	18,00 (10,00-30,00)	16,50 (6,00-28,75)	0,341
Moleküler alt tipler; n (%)				NA
Luminal A	18 (56,20)	11 (68,80)	7 (43,20)	
Luminal B	6 (18,80)	3 (18,80)	3 (18,80)	
HER2/neu	6 (18,80)	2 (12,50)	4 (25,00)	
Triple negatif	2 (6,20)	0 (0,00)	2 (12,50)	
Patolojik evre; n (%)				NA
Evre 0	2 (6,30)	2 (12,50)	0 (0,00)	
Evre 1	13 (40,60)	6 (37,50)	7 (43,80)	
Evre 2	13 (40,60)	7 (43,80)	6 (37,40)	
Evre 3	4 (12,50)	1 (6,20)	3 (18,80)	
Tümör çapı; ortanca değer (25.-75.)	2,00 (1,22-2,72)	2,05 (1,50-2,45)	1,75 (1,13-2,95)	0,897

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; n: hasta sayısı; NA: not applicable (Ki-kare testi uygulanamadı)

4.4. Sağkalım Sonuçları

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan hastalarımızın operasyon sonrası ortalama takip süresi 61,19 ($\pm 30,72$) ay, kontrol grubunda operasyon sonrası ortalama takip süresi 66,06 ($\pm 7,84$) ay olarak saptandı ($p=0,539$).

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan hastalarımızın 1 (%6,30) tanesinin meme kanseri operasyonundan 69 ay, tiroid kanseri operasyonundan 39 ay sonra ex olduğu tespit edildi. Ölüm sebebi meme kanseri ile ilişkili saptandı. Kontrol grubunda ex olan hastamız yoktu (Şekil 5).

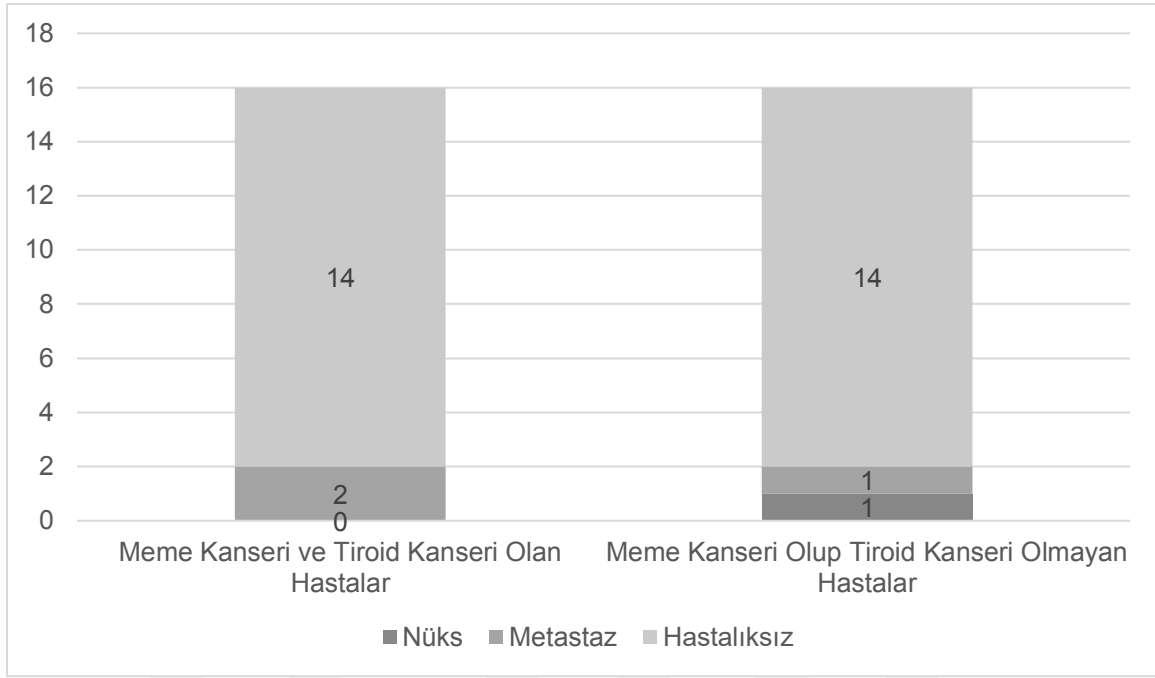


Şekil 5. Sağkalım sonuçları

4.5. Hastalısız Sağkalım Sonuçları

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan hastalarımızda iki kanser arasında geçen süre ortalama 29,00 ($\pm 16,20$) ay olarak saptandı. Bu hastalarımızda nüks görülmedi. Meme kanseri ve tiroid kanseri olan hastalarımızın 1'inde (%6,30) takibinin 13. ayında beyin ve kemik metastazı (ex), 1'inde (%6,30) takibinin 24. ayında karaciğer ve kemik metastazı saptandı.

Kontrol grubunda 1 (%6,30) hastamızda operasyon sonrası 28. ayında nüks, 1 (%6,30) hastamızda da 19. ayında karaciğer metastazı saptandı (Şekil 6).



Şekil 6. Hastaliksız sağkalım sonuçları

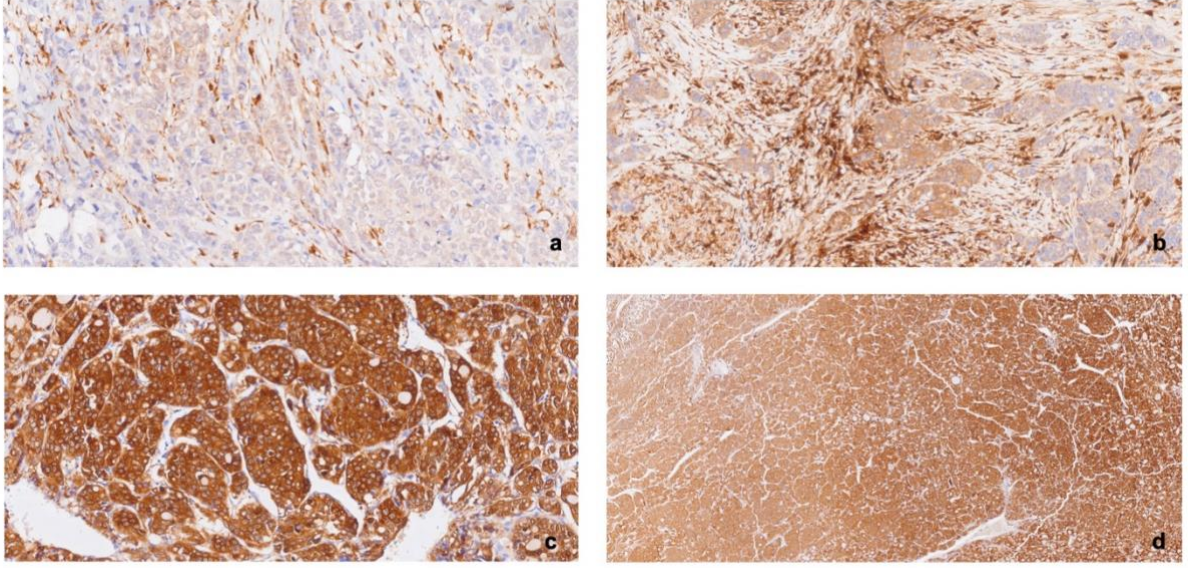
4.6. ALDH-1 Ekspresyonu

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta 11 (%68,80) hastada ALDH-1 overekspresye izlenirken, 3 (%18,70) hastada düşük ekspresye, 2 (%12,50) hasta ALDH-1 ekspresyonu yok olarak kaydedildi. Kontrol grubunda ise 8 (%50,00) hasta ALDH-1 overekspresye, 5 (%31,30) hasta düşük ekspresye, 3 (%18,70) hasta ALDH-1 ekspresyonu yok olarak tespit edildi. ALDH-1 ekspresyonunun ışık mikroskopunda görünümü Şekil 7'de gösterildi.

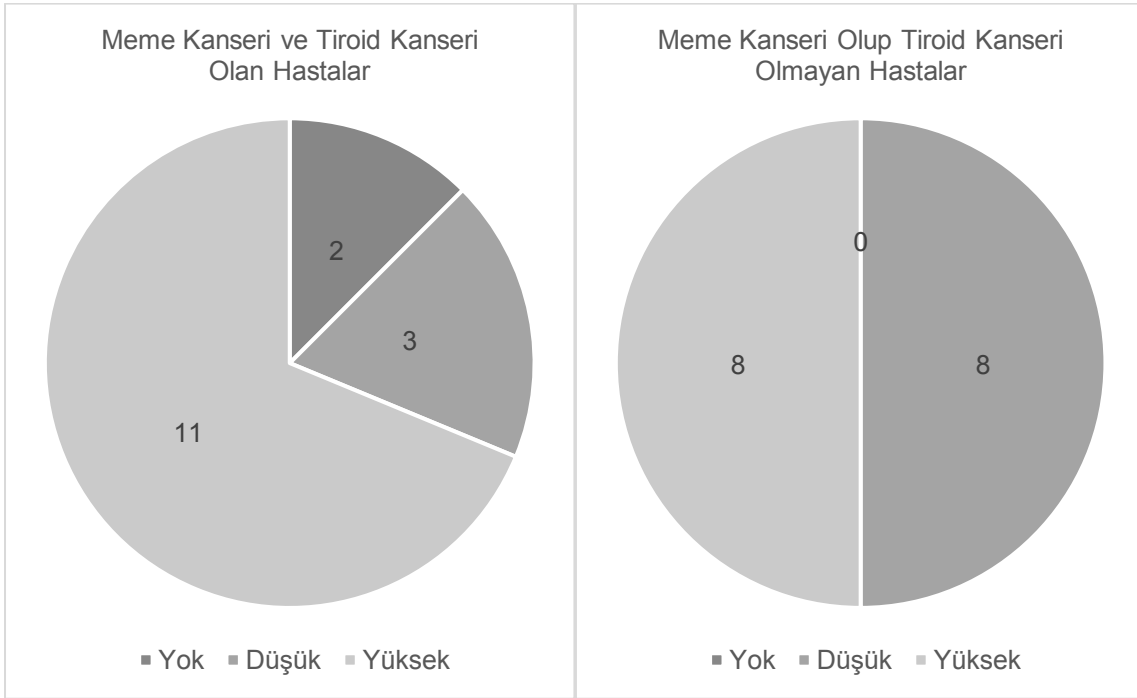
ALDH-1 pozitif olarak kabul edilen hasta sayısı meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta 11 (%68,80), kontrol grubunda 8 (%50,00) olarak saptandı ($p=0,472$) (Şekil 8 ve Şekil 9).

ALDH-1 pozitif hastalarda meme kanseri görülme yaşı ortalama $51,58 (\pm 10,82)$, ALDH-1 negatif hastalarda meme kanseri görülme yaşı ortalama $51,92 (\pm 10,07)$ olarak tespit edildi ($p=0,928$).

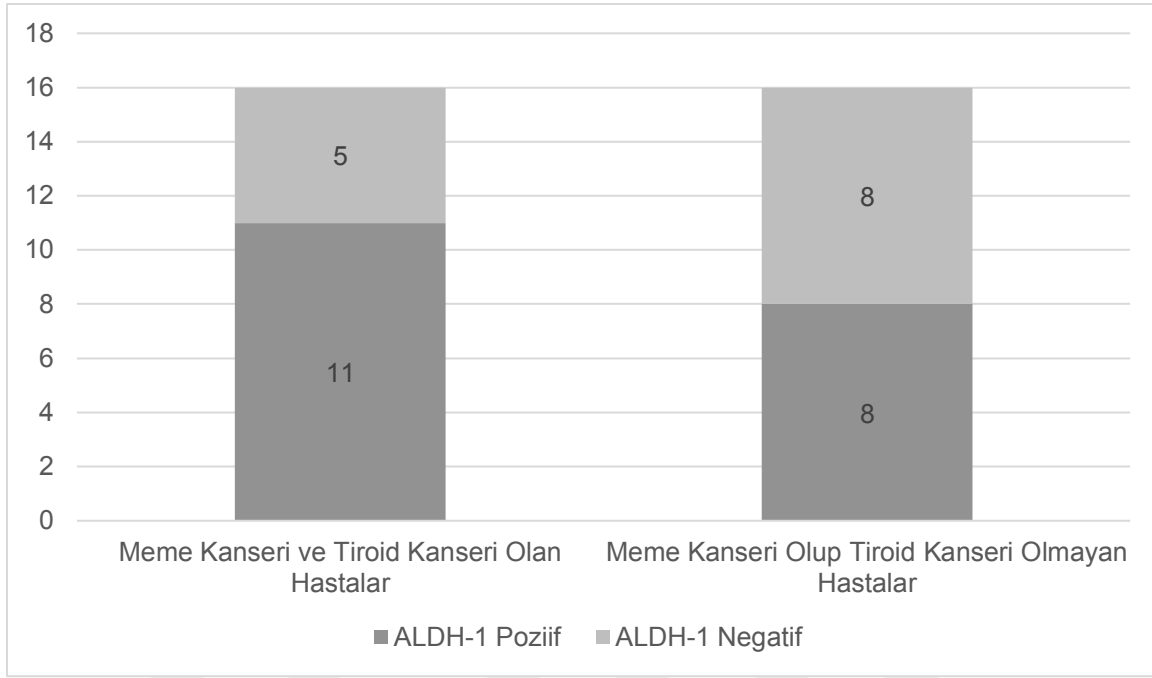
ALDH-1 pozitif hastalarda ailede meme kanseri öyküsü sorgulandığında 3 hastada aile öyküsü varken, 16 hastada aile öyküsü olmadığı; ALDH-1 negatif hastalarda 1 hastada ailede meme kanseri öyküsü varken 12 hastada aile öyküsü olmadığı görüldü ($p=0,629$).



Şekil 7. ALDH-1 ekspresyonunun ışık mikroskopunda görünümü. a. hafif iiddette sitoplazmik boyanma (20x), b. orta şiddette sitoplazmik boyanma (20x), c. şiddetli sitoplazmik boyanma (20x), d. %100 pozitif boyanma (4x)



Şekil 8. ALDH-1 ekspresyonu



Şekil 9. ALDH-1 durumu (pozitif / negatif)

4.7. ALDH-1 Ekspresyonunun Histopatolojik Özellikler İle İlişkisi

ER negatif olan hastaların %87,50'sinin ALDH-1 pozitif olduğu, %12,50'sinin ALDH-1 negatif olduğu görüldü. ER pozitif olan hastaların %50,00'inin ALDH-1 pozitif, diğer yarısının ise ALDH-1 negatif olduğu görüldü ($p=0,101$).

PR negatif olan hastaların %77,80'inin ALDH-1 pozitif olduğu, %22,20'sinin ALDH-1 negatif olduğu görüldü. PR pozitif hastaların %52,20'sinin ALDH-1 pozitif, %47,80'inin ALDH-1 negatif olduğu görüldü ($p=0,249$).

HER2 negatif olan hastaların %50,00'inin ALDH-1 pozitif olduğu, %50,00'inin ALDH-1 negatif olduğu tespit edildi. HER2 pozitif olan hastaların %75,00'inin ALDH-1 pozitif olduğu, %25,00'inin ALDH-1 negatif olduğu tespit edildi ($p=0,267$).

ALDH-1 pozitif olan hastaların %42,10'u Luminal A, %21,10'u Luminal B, %26,30'u HER2 tip, %10,50'si triple negatif olarak saptandı. ALDH-1 negatif olan hastaların %76,90'ı Luminal A, %15,40'ı Luminal B, %7,70'i HER2 tip olarak saptandı.

ALDH-1 pozitif olan hastaların Ki67 ortanca 30,00 (18,00-38,00), ALDH-1 negatif olanların ise 8 (5,50-10,00) olarak kaydedildi ($p<0,001$).

ALDH-1 pozitif hastaların ortanca meme tümör çapının 2,20 (1,00-3,00) cm, ALDH-1 negatif hastaların benzer şekilde 2,00 (1,35-2,65) cm olduğu görüldü ($p=0,850$).

ALDH-1 pozitif hastaların ortanca metastatik lenf nodu sayısı 2,50 (1,75-3,25), ALDH-1 negatif hastalarınki ise 3,00 (1,00-7,25) olarak tespit edildi.

ALDH-1 overekspresyonunun histopatolojik özellikler ile ilişkisi Tablo 11'de gösterildi.

Tablo 11. ALDH-1 overekspresyonunun histopatolojik özellikler ile ilişkisi

Hastanın özellikleri	Genel	ALDH-1 Pozitif	ALDH-1 Negatif	p
ER; n (%)				0,101
Negatif	8 (25,00)	7 (36,80)	1 (7,70)	
Pozitif	24 (75,00)	12 (63,20)	12 (92,30)	
PR; n (%)				0,249
Negatif	9 (28,10)	7 (36,80)	2 (15,40)	
Pozitif	23 (71,90)	12 (63,20)	11 (84,60)	
HER2/neu; n (%)				0,267
Negatif	20 (62,50)	10 (52,60)	10 (76,90)	
Pozitif	12 (37,50)	9 (47,40)	3 (23,10)	
Ki67; ortanca değer (25.-75.)	17 (8,50-30,00)	30,00 (18,00-38,00)	8,00 (5,50-10,00)	<0,001
Moleküler alt tipler; n (%)				NA
Luminal A	18 (56,20)	8 (42,10)	10 (76,90)	
Luminal B	6 (18,80)	4 (21,10)	2 (15,40)	
HER2/neu	6 (18,80)	5 (26,30)	1 (7,70)	
Triple negatif	2 (6,20)	2 (10,50)	0 (0,00)	
Tümör çapı; ortanca cm (25.-75.)	2,00 (1,23-2,73)	2,20 (1,00-3,00)	2,00 (1,35-2,65)	0,850
Metastatik lenf nodu sayısı; ortanca (25.-75.)	2,50 (1,00-4,25)	2,50 (1,75-3,25)	3,00 (1,00-7,25)	NA

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; n: hasta sayısı; NA: not applicable (Ki-kare testi uygulanamadı)

4.8. ALDH-1 Ekspresyonunun Tiroid Kanseri Üzerine Etkisi

Çalışmaya dahil edilen 32 hastanın 19'unda (% 59,40) ALDH-1 overekspresyonu saptandı. Bu hastaların 11'inde (%57,90) meme kanseri ve tiroid kanseri birlikteliği görülürken, 8'inde (%42,10) tiroid malignitesine rastlanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,472$).

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta tiroid kanseri olana dek geçen süre ortalama 29,00(\pm 16,20) ay olarak tespit edildi. Aynı grup içinde ALDH-1 pozitif olanlarda meme kanserinden ortalama 26,91(\pm 16,09) ay sonra tiroid kanseri gelişirken, ALDH-1 negatif olanlarda ortalama 33,60(\pm 17,29) ay sonra tiroid kanseri geliştiği görüldü ($p=0,463$).

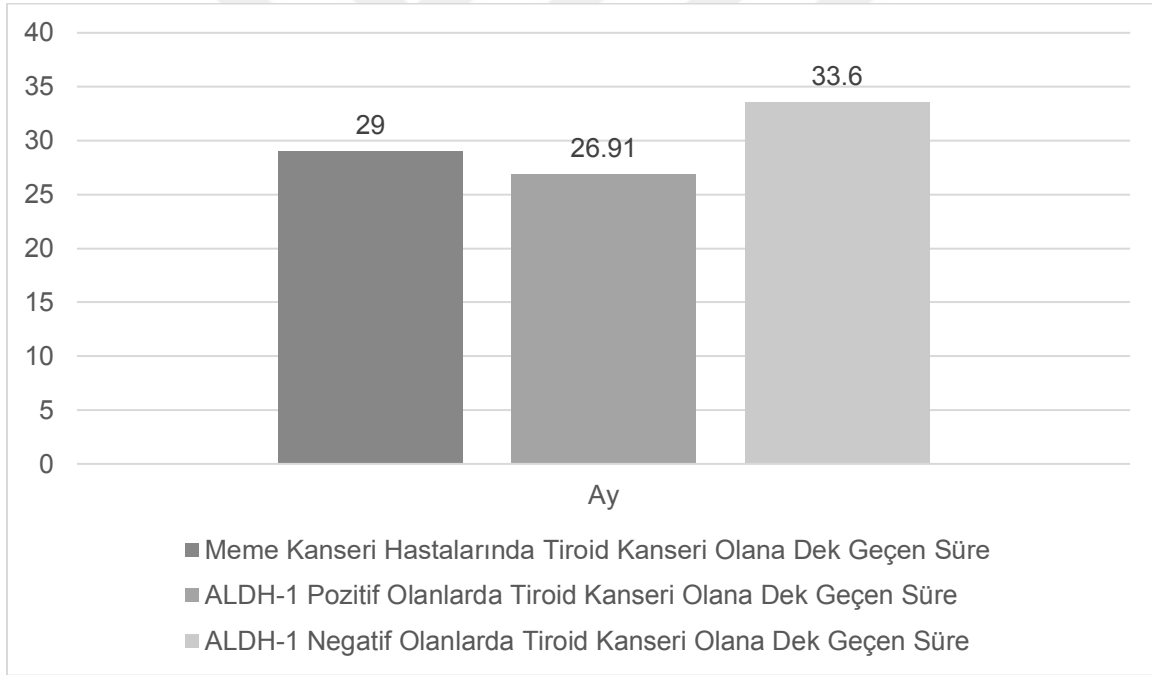
ALDH-1 overekspresyonunun meme kanserinde tiroid kanseri varlığı ile ilişkisi Tablo 12'de gösterildi.

Meme kanserinde tiroid kanseri olana dek geçen süre üzerine ALDH-1 ekspresyonunun etkisi Şekil 10'da gösterildi.

Tablo 12. ALDH-1 overekspresyonunun meme kanserinde tiroid kanseri varlığı ile ilişkisi

Hastanın özellikleri	Genel	Meme Kanseri ve Tiroid Kanseri Olan Hastalar	Meme Kanseri Olup Tiroid Kanseri Olmayan Hastalar	p
ALDH-1 Pozitif, n (%)	19 (59,40)	11 (57,90)	8 (42,10)	0,472
ALDH-1 Negatif, n (%)	13 (40,60)	5 (38,50)	8 (61,50)	

n: hasta sayısı

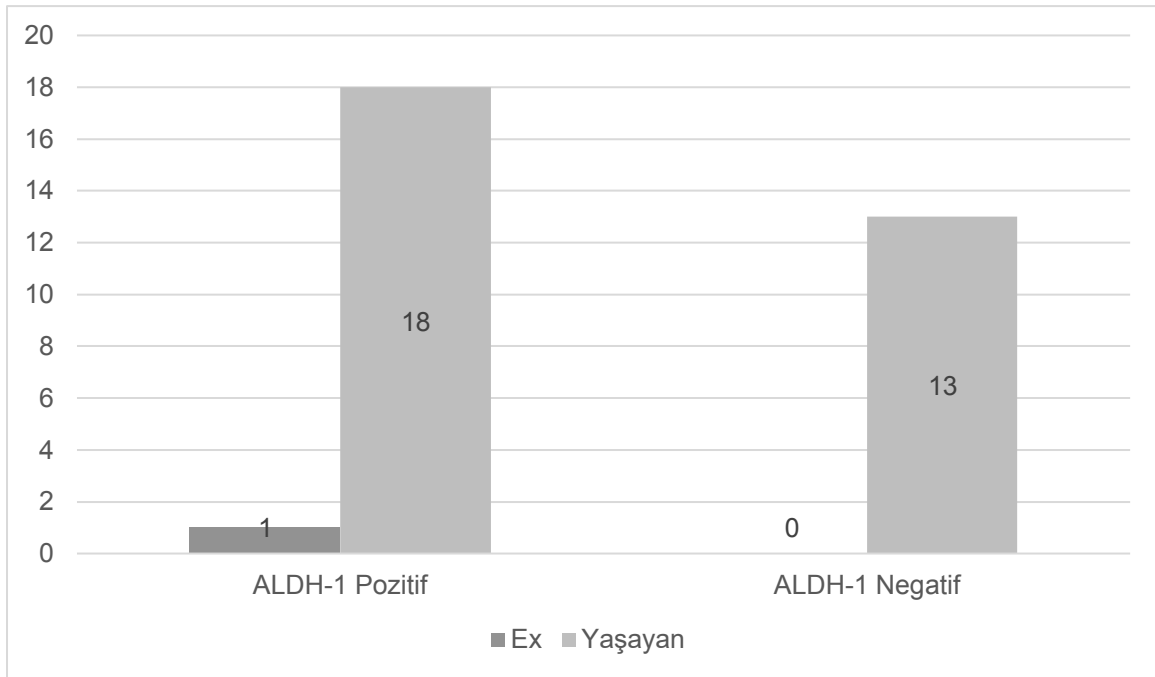


Şekil 10. Meme kanserinde tiroid kanseri olana dek geçen süre üzerine ALDH-1 ekspresyonunun etkisi

4.9. ALDH-1 Ekspresyonunun Sağkalıma Etkisi

Çalışmaya dahil edilen 32 hastadan 1 hastanın ex olduğu ve bu hastanın ALDH-1 pozitif olduğu görüldü. ALDH-1 pozitif olan 19 hastadan 18'inin hayatta olduğu tespit edildi. Sayının az olması sebebiyle sağkalım analizi yapılamadı.

ALDH-1 overekspresyonunun sağkalıma etkisi Şekil 11'de gösterildi.

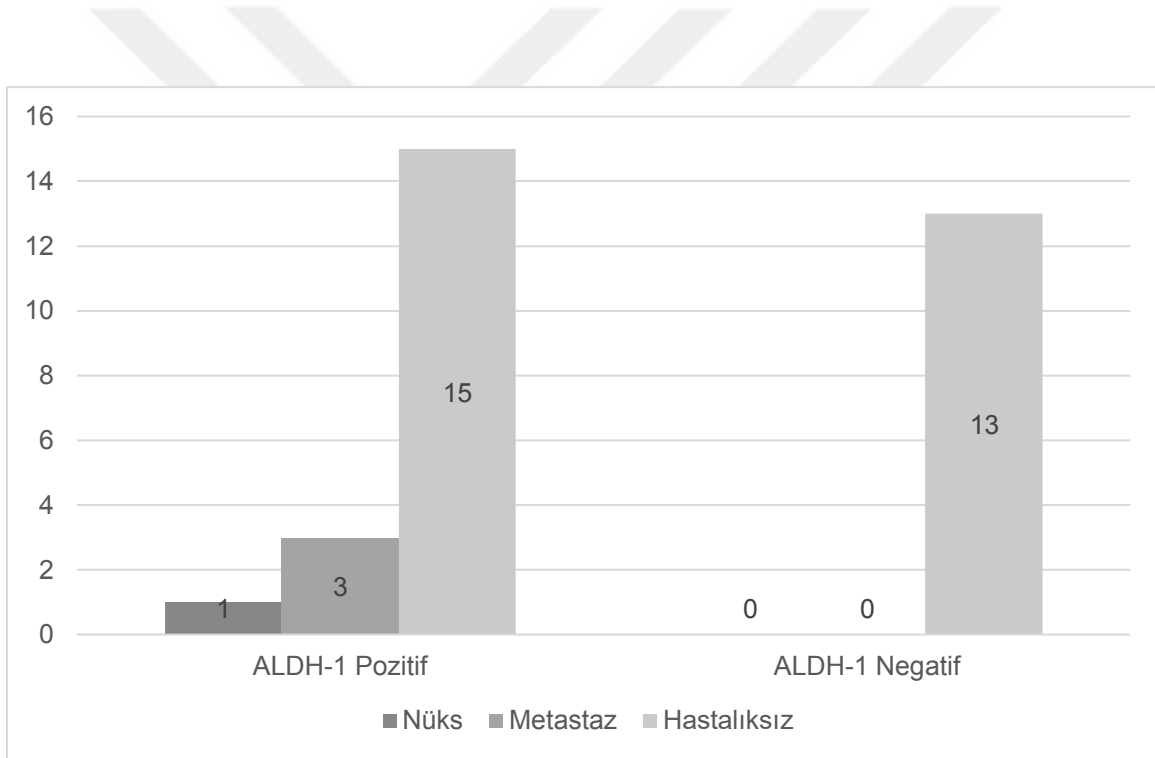


Şekil 11. ALDH-1 overekspresyonunun sağkalıma etkisi

4.10. ALDH-1 Ekspresyonunun Hastaliksız Sağkalıma Etkisi

Çalışmaya dahil edilen 32 hastadan 1 hastada nüks saptandı. Bu hastanın ALDH-1 pozitif olduğu görüldü. ALDH-1 pozitif olan 18 hastada, ALDH-1 negatif olan 13 hasta gibi nüks saptanmadı. Takiplerinde metastaz gelişen 3 (tüm hastaların %9,4'ü, ALDH-1 pozitif olan hastaların %15,8'i) hastanın ALDH-1 pozitif olduğu görüldü. ALDH-1 negatif olan hastalarda metastaz saptanmadı.

ALDH-1 overekspresyonunun hastaliksız sağkalıma etkisi Şekil 12'de gösterildi.



Şekil 12. ALDH-1 overekspresyonunun hastaliksız sağkalıma etkisi

5. TARTIŞMA

Günümüzde kanserli hastaların takip ve tedavi planı pek çok faktöre göre değişmektedir. Kanser tedavisinde metastaz, nüks ve sağkalım öngörülerinde bulunmak için prognostik faktörlere ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda da meme kanserinin takibinde gelişebilecek tiroid kanseri belirteci olarak ALDH-1'in kullanılabilirliği ve ayrıca meme kanserinde bilinen prognostik belirteçlerle ALDH-1'in ilişkisi araştırıldı.

Hastanemizde patoloji bloklarının en uzun saklanma süresi 13-14 yıl olması nedeniyle, çalışmamıza 2010 yılından sonra ameliyat edilen hastalar dahil edildi. Bu sürede dahil olma kriterlerini sağlayan 16 hastada meme kanseri ve tiroid kanseri saptanması üzerine çalışmanın gücünü arttırmak için eşit sayıda kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu hastanemizde opere olmuş meme kanserli hastalar arasından tiroid ultrasonu yapılmış bireyler içinde en uzun süre takip edilen ve bu sürede tiroid kanseri gelişmemiş olan hastalar olarak belirlendi. Tiroid kanseri semptomsuz seyredebileceği için tiroid ultrasonu yapılmamış meme kanserli hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ancak tiroid ultrasonu yaptıran hastaların da birtakım semptomlar nedeniyle tiroid takibinde olduğunu ve benign tiroid hastalıklarının da meme kanseriyle birlikteliğinin olabileceğini de bilmekteyiz. Yine de kontrol grubunu oluştururken tanı konmamış tiroid kanseri ihtimalini öngördüğümüz için ultrasonu olmayan hastalar incelenmedi.

Hastaların hepsinin kadın olması, tanı anında ortalama yaş değerleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmaması, neoadjuvan durumları veya yapılan cerrahi açısından istatistiksel olarak meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupla meme kanseri olan ancak tiroid kanseri olmayan grup arasında fark olmaması grupların homojen dağılımını ortaya koymaktadır.

Çalışmadaki hasta sayımız az olmakla birlikte, mevcut tüm hastalar taranarak çalışmanın oluşturulması, literatürde meme kanseri ve tiroid kanseri birlikteliğinde ALDH-1'in değerlendirildiği başka bir çalışma olmaması gözönüne alındığında özgün bir çalışma olduğu anlaşılmaktadır.

ALDH-1 ile ilgili yapılan çalışmalarda boyanmanın sıklıkla iki parametre ile değerlendirildiği görüldü. Bunlardan ilki boyanan hücre yüzdesi, diğeri ise boyanan hücrenin yoğunluğu idi. Çalışmamızda iki parametrenin ikisi de kullanılarak skorlama yapıldı. Bu skorlama ile boyanma yüzdesi çok olup şiddeti az olan hücrelerde veya boyanma yüzdesi az olup diffüz boyanan hücrelerde oluşabilecek yanlış değerlendirmeleri önlemek amaçlandı (8, 9, 54, 55).

Ginestier ve ark. yaptıkları çalışmada meme kanserinde ALDH-1 ekspresyonunun ER-PR negatifliği, yüksek histolojik grad ve HER2 tip ile ilişkili olduğunu gösterdi (61).

Çalışmamızda ER negatif olan hastaların %87,50'si ALDH-1 pozitif olarak saptandı ancak ER negatifliği ile ALDH-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,101$).

PR negatif olan hastalarımızın %77,80'i ALDH-1 pozitif olarak kaydedilse de PR negatifliği ile ALDH-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,249$).

Sarkar ve ark. 62 hasta ile yaptıkları bir çalışmada ALDH-1'in HER2 tip ve triple negatif meme kanseri ile ilişkili olduğunu saptadı. Bizim çalışmamızda HER2 pozitif olan hastaların %75'inin ALDH-1 pozitif, %25'inin ALDH-1 negatif olduğu görüldü. Sayısal olarak 2 kat fark olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,267$). Triple negatif olan 2 hastamızın da ALDH-1

pozitif olduğu kaydedilse de sayı az olması nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Ancak hasta sayısının artması halinde iki parametrenin de istatistiksel olarak anlamlı olacağını düşünmekteyiz.

Sarkar ve ark. aynı çalışmada ALDH-1 overekspresyonuyla Ki67 arasında pozitif korelasyon olduğunu kaydetti (8). Literatürle benzer şekilde çalışmamızda ALDH-1 negatif olan hastalarımızın ortanca Ki67 değeri 8,00(5,50-10,00), ALDH-1 pozitif olan hastalarımızın ortanca Ki67 değeri 30,00 (18,00-38,00) olarak saptandı ve ALDH-1 ile Ki67 arasında anlamlı korelasyon tespit edildi ($p<0,001$). 14'ün üzerindeki Ki67 değerinin kötü prognostik belirteç olduğu bilindiğinden yüksek ALDH-1 ekspresyonunun meme kanserinde kötü prognoz göstergesi olduğunu ve diğer parametrelerle ilişkisinin daha iyi araştırılmasının meme kanseri tedavisinde/takibinde önemli olduğunu düşünmekteyiz. Meme kanseri ve tiroid kanseri olan hastalarımızda ortanca Ki67 değerinin, meme kanseri olup tiroid kanseri olmayan grupla benzer olmasını Ki67'nin meme kanserine özgü bir değer olup, tiroid kanseri gelişimi üzerine herhangi bir etkisi olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Histolojik gradın meme kanserinde önemli prognostik parametrelerden biri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle prognostik değeri tam olarak anlaşılabilen ALDH-1 ile prognostik olarak önemi bilinen histolojik grad arasındaki ilişki pek çok çalışmayla ortaya koyulmaya çalışılmıştır. Köy ve ark. yaptıkları çalışmada meme kanserinde ALDH-1 etkisini araştırdı fakat grad ile ALDH-1 arasında ilişki saptanmadı (62). Bizim çalışmamızda gradı 3 ve üzerinde olan 6 hastanın tamamı ALDH-1 pozitif olsa da hastaların çoğu daha düşük grada sahipti. Literatürle benzer şekilde ALDH-1 ve histolojik grad arasında ilişki saptanmadı. ALDH-1'in histolojik graddan bağımsız bir faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Murrja ve ark. triple negatif meme kanseri hastalarında ALDH-1'in prognostik faktörlerle ilişkisini inceledi. 11 hastada ALDH-1 pozitifliği saptanan çalışmada lenf nodu tutulumu ile ALDH-1 arasında ilişki saptanmadı (63). Bizim çalışmamızda metastatik lenf nodu sayısı ortanca değeri ALDH-1 pozitif olan hastalarda 2,5 (1,75-3,25); ALDH-1 negatif olanlarda beklentimizin aksine 3,00 (1,00-7,25) saptandı. İstatistiksel olarak değerlendirilemese de ALDH-1 negatif olan hastalardaki lenf nodu sayısının daha yüksek olmasının diğer prognostik belirteçlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Karakök ve ark. yaptıkları bir çalışmada meme kanserinde evre ile ALDH-1 arasındaki ilişkiyi araştırdı ancak anlamlı farklılık görülmedi (64). Bizim çalışmamızda da benzer biçimde evre 3 hastalarımızın %50'si ALDH-1 pozitif iken %50'si ALDH-1 negatif olarak saptandı. ALDH-1 pozitif olan hastalarımızın %89,5'i evre 1 ve 2, ALDH-1 negatif olan hastalarımızın %69,3'ü evre 1 ve 2 olarak kaydedildi. Ayrıca literatüre benzer olarak DKİS olan hastalarda ALDH-1 negatif olarak tespit edildi. Bu çıkarımların sebebi ALDH-1'in evreden bağımsız bir faktör olabileceği gibi; TNM evrelemede evre 2'nin çok geniş bir aralık olmasından da kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Shima ve ark. yaptıkları bir çalışmada meme kanserinde ALDH-1'in hastaliksız sağkalım ve sağkalımla negatif ilişkili olduğunu, ancak ALDH-1'in diğer prognostik parametrelerle (tümör çapı, gradı, moleküler alt tip ve Ki67 gibi) ilişkili olmadığını tespit etti (58). Bizim çalışmamızda takiplerinde nüks olan 1 hastanın ALDH-1 pozitif olduğu, metastaz olan 3 hastanın da ALDH-1 pozitif olduğu ve ex olan 1 hastanın ALDH-1 pozitif olduğu tespit edildi. Ancak hasta sayısı az olması sebebiyle istatistiksel olarak sağkalım analizi yapılamadı. Yeterli hasta sayısı ile daha fazla çalışma yapıldığında ALDH-1'in sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine etkisini açıklayacak verilerin elde edileceğini düşünmekteyiz.

ALDH-1 pozitif hastalarımızın ortanca tümör çapı 2,20 (1,00-3,00) cm; ALDH-1 negatif hastalarımızın ortanca tümör çapı 2,00 (1,35-2,65) cm olup literatürle benzer şekilde tümör çapı ile ALDH-1 arasında ilişki saptanmadı ($p=0,850$).

ALDH-1 meme kanserinin dışında kolon kanseri, özofagus kanseri, karaciğer kanseri, akciğer kanseri, over kanseri ve tiroid kanserinde de araştırılan bir belirteçtir. Tiroid kanserinde kötü prognozla ilişkilendirilmiş olup, ALDH-1'in meme kanserinde metastaz kapasitesi ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Li ve ark. yaptıkları çalışmada meme kanserinde ALDH-1 ekspresyonunun, meme kanseri alt tipinden bağımsız olarak uzak organ metastaz kapasitesini arttırdığını tespit ettiler (10, 55, 65). Çalışmada hem meme kanseri hücrelerinde hem de metastatik karaciğer hücrelerinde ALDH-1 ekspresyonunun arttığını kaydettiler. Bizim çalışmamızda ise meme kanseri hastalarında artmış ALDH-1 ile tiroid kanseri varlığı arasındaki ilişki incelendi. ALDH-1 pozitif olan hastalarımızın %57,9'unda tiroid kanseri tespit edilirken, ALDH-1 negatif olan hastalarımızın %38,5'inde tiroid kanseri tespit edildi ($p:0,472$). Meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta (%18) meme kanseri olan ama tiroid kanseri olmayan grupta (%16,50) Ki67 değeri benzer idi. Ki67'nin meme kanseri için prognostik faktör olmakla birlikte tiroid kanseri ile ilişkisi olmamasının buna neden olduğunu düşünmekteyiz. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olsa da multisentrik bir çalışma dizaynında ALDH-1'in meme kanserinde tiroid kanseri varlığını öngörebilecek bir belirteç olacağını düşünmekteyiz.

İsveç'te yapılan bir çalışmada tiroidin benign hastalıklarının da meme kanseri ile ilişkili olduğu gösterildi. Yuan ve ark. yaptıkları bu çalışmada benign tiroid hastalıklarının özellikle ER pozitif meme kanseri riskini arttırdıklarını kaydetti (66). Bu açıdan bakıldığında meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta meme kanseri olup tiroid kanseri olmayan grup arasında ALDH-1 ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasının sebebinin benign tiroid hastalıklarında da ALDH-1 ekspresyonunun artması olabileceği düşünüldü. Çünkü tiroid kanseri olmayan hastalarımız benign sebepler nedeniyle tiroid ultrasonu yapılan hastalar idi. Çalışmamız prospektif bir çalışma olarak düzenlendiğinde meme kanserli hastalar, tiroid ile ilişkili semptomu yokken ultrason ve tiroid fonksiyon testleri ile değerlendirilip benign tiroid hastalığı dahil hiçbir tiroid hastalığı olmayan kontrol grubu seçildiğinde daha anlamlı sonuçlar çıkacağını düşünmekteyiz. Ayrıca meme kanseri olup tiroid kanseri olmayan grupta triple negatif ve HER2 tip hastaların fazla olmasına bağlı ALDH-1 ekspresyonunun artmış olabileceği, bu sebeple iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı da görüşlerimiz arasında yer aldı. ALDH-1 triple negatif ve HER2 tip ile yakından ilişkili olduğundan çalışmanın aynı moleküler alt tipler arasında kıyaslanarak yapılmasının daha anlamlı farklar yaratacağını ve meme kanseri ile tiroid kanseri arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda istatistiksel olarak fark olmasa da ALDH-1 pozitif olan hastalarda meme kanserinden sonra tiroid kanseri olana dek geçen süre, ALDH-1 negatif olan hastalarda meme kanserinden sonra tiroid kanseri olana dek geçen süreden daha kısa olarak kaydedildi.

Bane ve ark. yaptıkları çalışmada BRCA1 mutasyonu olan, BRCA2 mutasyonu olan ve BRCA mutasyonu olmayan ama aile öyküsü olan 262 meme kanserli hastada ALDH-1 varlığını inceledi. BRCA 2 mutasyonu olan hastalarda ALDH-1 ekspresyonu saptanmazken, BRCA1 mutasyonlu veya aile öyküsü olan hastaların az bir kısmında ALDH-1 ekspresyonu tespit ettiler ancak istatistiksel olarak

ailesel meme kanseri veya BRCA1/2 mutasyonu ile ALDH-1 arasında ilişki olmadığı sonucuna vardılar (67).

Isfoss ve ark. BRCA1 mutasyonu olup meme kanseri nedeniyle cerrahi olan, BRCA1 mutasyonu olup profilaktik cerrahi olan, BRCA2 mutasyonu olup meme kanseri nedeniyle cerrahi olan ve BRCA2 mutasyonu olup profilaktik cerrahi olan, BRCA1/2 mutasyonu olmayan meme kanseri nedeniyle cerrahi olan ve meme kanseri ya da BRCA1/2 mutasyonu olmadan mamoplasti olan 126 hastanın meme dokularını inceledi. Bu dokulardaki ALDH-1 ekspresyonunu, klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırdığında BRCA1/2 mutasyonu olmayan fakat aile öyküsü olan premenopozal meme kanseri hastalarında ALDH-1 ekspresyonunu artmış olarak tespit etti (68).

Bizim çalışmamızda 4 hastada aile öyküsünün olduğu ve bunlardan 3'ünün (%75'i) ALDH-1 pozitif olduğu kaydedildi ($p=0,629$). Hastalarımızda BRCA1/2 mutasyonu yok idi. Aile öyküsü olan hastalarımızın 3'ü (%75'i) tiroid kanseri olmayan grupta idi ($p=0,600$). Ailede meme kanseri öyküsü ile ALDH-1 veya tiroid kanseri varlığı için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan grubun tamamının hormonoterapi aldığı, meme kanseri olup tiroid kanser olmayan grubun %68,80'inin hormonoterapi aldığı kaydedildi ($p<0,05$). Bu farklılığın meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta Luminal A ve Luminal B hasta sayısının (14) meme kanseri olup tiroid kanseri olmayan hasta sayısından (10) fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Meme kanseri ve tiroid kanseri olan grupta 13 hastaya, meme kanseri olup tiroid kanseri olmayan grupta hastaların tamamına postoperatif radyoterapi uygulandığı saptandı. Veri yetersizliği nedeniyle postoperatif radyoterapi tedavisi açısından istatistiksel analiz yapılamadı.

Sonuç olarak çalışmamızda, literatürü taradığımızda ilk kez araştırılmış olmakla beraber, meme kanseri ve tiroid kanseri birlikteliğinde ALDH-1 overekspresyonunun anlamlı bir etkisi saptanmadı. ALDH-1'in meme kanserinde sağkalım, hastalısız sağkalım, tümör çapı, gradı, evresi ile ilişkisi tespit edilmedi. ALDH-1 overekspresyonunun literatüre benzer şekilde Ki67 ile pozitif korelasyon gösterdiği kaydedildi.

Daha geniş bir örneklem için multisentrik ve prospektif bir çalışmayla birlikte hem meme kanseri ve tiroid kanseri birlikteliğinde ALDH-1'in etkisi daha net ortaya koyulacağından meme kanserinde tiroid hastalıklarının takibine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Hasta sayısı fazla olan bir çalışmada moleküler alt tipler için ayrı ayrı gruplandırılmayla beraber ALDH-1 ile diğer prognostik faktörlerin ilişkisinin daha anlamlı sonuçlar ortaya çıkaracağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada;

1. ALDH-1 overekspresyonunun meme kanserinde prognoz üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü.
2. Meme kanseri moleküler alt tiplerinde ALDH-1 overekspresyonunun anlamlı ilişkisi olmadığı görüldü.
3. Meme kanserinde tümör çapı, gradı, evresi üzerine ALDH-1 overekspresyonunun anlamlı etkisi olmadığı görüldü.
4. Meme kanserinde Ki67 değeri ile ALDH-1 overekspresyonu arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü.
5. Ailede meme kanseri öyküsü olan meme kanseri hastaları ile ALDH-1 overekspresyonunun anlamlı ilişkisi olmadığı görüldü.
6. Meme kanserinde ALDH-1 overekspresyonunun sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü.
7. Meme kanserinde ALDH-1 overekspresyonunun hastalısız sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü.
8. Meme kanseri hastalarında tiroid kanseri gelişimi ile ALDH-1 overekspresyonu arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü.
9. Meme kanseri olan hastalarda tiroid kanseri gelişene dek geçen sürenin ALDH-1 overekspresyonu ile anlamlı ilişkisi olmadığı görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Liu C, Qiang J, Deng Q, Xia J, Deng L, Zhou L, Wang D, He X, Liu Y, Zhao B, Lv J, Yu Z, Lei QY, Shao ZM, Zhang XY, Zhang L, Liu S. ALDH1A1 Activity in Tumor-Initiating Cells Remodels Myeloid-Derived Suppressor Cells to Promote Breast Cancer Progression. *Cancer Res.* 2021 Dec 1;81(23):5919-5934. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1337. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34580061.
2. Sladek NE. Human aldehyde dehydrogenases: potential pathological, pharmacological, and toxicological impact. *J Biochem Mol Toxicol* 2003;17:7–23.
3. Jackson B, Brocker C, Thompson DC, Black W, Vasiliou K, Nebert DW, et al Update on the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH) superfamily. *Hum Genomics* 2011;5:283–303.
4. Vassalli G. Aldehyde Dehydrogenases: Not Just Markers, but Functional Regulators of Stem Cells. *Stem Cells Int.* 2019 Jan 13;2019:3904645. doi: 10.1155/2019/3904645. PMID: 30733805; PMCID: PMC6348814.
5. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg.* 2017 Sep;69(3):313-317. doi: 10.1007/s13304-017-0424-1. Epub 2017 Mar 4. PMID: 28260181.
6. Li Z, Wei H, Li S, Wu P, Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2022 Jan 26;16:305-314. doi: 10.2147/DDDT.S336643. PMID: 35115765; PMCID: PMC8801368.
7. Bu, J., Zhang, Y., Wu, S. *et al.* KK-LC-1 as a therapeutic target to eliminate ALDH⁺ stem cells in triple negative breast cancer. *Nat Commun* **14**, 2602 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38097-1>.
8. Sarkar P, Basu K, Sarkar P, Chatterjee U, Mukhopadhyay M, Choudhuri MK, Srakar DK. Correlations of aldehyde dehydrogenase-1 (ALDH1) expression with traditional prognostic parameters and different molecular subtypes of breast carcinoma. *Clujul Med.* 2018;91(2):181-187. doi: 10.15386/cjmed-925. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29785156; PMCID: PMC5958983.
9. Pal D, Kolluru V, Chandrasekaran B, Baby BV, Aman M, Suman S, Sirimulla S, Sanders MA, Alatassi H, Ankem MK, Damodaran C. Targeting aberrant expression of Notch-1 in ALDH⁺ cancer stem cells in breast cancer. *Mol Carcinog.* 2017 Mar;56(3):1127-1136. doi: 10.1002/mc.22579. Epub 2016 Nov 5. PMID: 27753148; PMCID: PMC7552110.
10. Cui Y, Liu Y, Mu L, Li Y, Wu G. Transcriptional Expressions of ALDH1A1/B1 as Independent Indicators for the Survival of Thyroid Cancer Patients. *Front Oncol.* 2022 Feb 23;12:821958. doi: 10.3389/fonc.2022.821958. PMID: 35280765; PMCID: PMC8905520.
11. McGhee DE, Steele JR. Breast Biomechanics: What Do We Really Know? *Physiology (Bethesda).* 2020 Mar 1;35(2):144-156. doi: 10.1152/physiol.00024.2019. PMID: 32027563.
12. Brunicaudi, F., et al. (2019) *Schwartz's Principles of Surgery*. 11th Edition, McGraw-Hill Education, New York.

13. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, Safari E, Farahmand L. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jul;84:106535. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106535. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32361569.
14. Katsura C, Ogunmwoyi I, Kankam HK, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022 Feb 2;83(2):1-7. doi: 10.12968/hmed.2021.0459. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35243878.
15. meme kanseri erken tanı tarama dođu karadeniz dergisi
16. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2017 Oct 2;50(1):33. doi: 10.1186/s40659-017-0140-9. PMID: 28969709; PMCID: PMC5625777.
17. Haghghat S, Akbari ME, Ghaffari S, Yavari P. Standardized breast cancer mortality rate compared to the general female population of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(11):5525-8. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.11.5525. PMID: 23317211.
18. Han SJ, Guo QQ, Wang T, Wang YX, Zhang YX, Liu F, Luo YX, Zhang J, Wang YL, Yan YX, Peng XX, Yan YX, Ling R, He Y. Prognostic significance of interactions between ER alpha and ER beta and lymph node status in breast cancer cases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(10):6081-4. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.10.6081. PMID: 24289629.
19. Zhang YN, Xia KR, Li CY, Wei BL, Zhang B. Review of Breast Cancer Pathological Image Processing. *Biomed Res Int*. 2021 Sep 20;2021:1994764. doi:10.1155/2021/1994764. PMID: 34595234; PMCID: PMC8478535.
20. Ben-Dror J, Shalamov M, Sonnenblick A. The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes (Basel)*. 2022 May 27;13(6):960. doi: 10.3390/genes13060960. PMID: 35741721; PMCID: PMC9222657.
21. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of breast cancer. *Am Fam Physician*. 2010 Jun 1;81(11):1339-46. PMID: 20521754.
22. Rossi L, Mazzara C, Pagani O. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 Nov 27;20(12):86. doi: 10.1007/s11864-019-0685-7. PMID: 31776799.
23. Teichgraeber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast Cancer Staging: Updates in the *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the *AJR Special Series on Cancer Staging*. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(2):278-290. doi:10.2214/AJR.20.25223
24. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388
25. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Feliberti EC, Hunt KK. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results

- From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2016 Apr;263(4):802-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001375. PMID: 26649589; PMCID: PMC4777661.
26. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2019 Mar 14;19(1):230. doi: 10.1186/s12885-019-5442-6. PMID: 30871490; PMCID: PMC6419427.
 27. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, Fox SB, Ichihara S, Jacquemier J, Lakhani SR, Palacios J, Richardson AL, Schnitt SJ, Schmitt FC, Tan PH, Tse GM, Badve S, Ellis IO. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207. doi: 10.1186/bcr2607. Epub 2010 Jul 30. PMID: 20804570; PMCID: PMC2949637.
 28. Roy M, Fowler AM, Ulaner GA, Mahajan A. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin*. 2023 Oct;18(4):441-458. doi: 10.1016/j.cpet.2023.04.002. Epub 2023 May 31. PMID: 37268505.
 29. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jul 1;8(7):8500-5. PMID: 26339424; PMCID: PMC4555752.
 30. Bozkurt KK, Durak Ö, Çiriş İM, Kapucuoğlu N, Devrim T. Meme Kanserinde Moleküler Alt Tiplerin Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2020;27(2):160-5.
 31. Graffeo R, Rana HQ, Conforti F, Bonanni B, Cardoso MJ, Paluch-Shimon S, Pagani O, Goldhirsch A, Partridge AH, Lambertini M, Garber JE. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. *Breast*. 2022 Oct;65:32-40. doi: 10.1016/j.breast.2022.06.003. Epub 2022 Jun 18. PMID: 35772246; PMCID: PMC9253488.
 32. Branstetter BF 4th, Fernandez A. Arrested Descent of the Thyroid: A New Manifestation of Abnormal Thyroid Embryology. *Laryngoscope*. 2024 Feb;134(2):995-997. doi: 10.1002/lary.30831. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37338100.
 33. Haberal E. (2021). Tiroid Bezi Embryolojisi ve Gelişimsel Anomalileri. In *Tiroid Bezi Hastalıkları ve Cerrahisi*. (pp. 7 – 12). Akademisyen Kitapevi.
 34. Nagayama Y. Radiation-related thyroid autoimmunity and dysfunction. *J Radiat Res*. 2018 Apr 1;59(suppl_2):ii98-ii107. doi: 10.1093/jrr/rrx054. PMID: 29069397; PMCID: PMC5941148.
 35. Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, Masiello E, Premoli P, Cusini C, Rosetti S, Sabatino J, Segato S, Trimarchi F, Bartalena L, Tanda ML. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest*. 2020 Jul;43(7):885-899. doi: 10.1007/s40618-020-01208-6. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32166702.
 36. Venkatesh N, Ho JT. Investigating thyroid nodules. *Aust Prescr*. 2021 Dec;44(6):200-204. doi: 10.18773/austprescr.2021.055. Epub 2021 Dec 1. PMID: 35002033; PMCID: PMC8671014.
 37. Chen DW, Lang BHH, McLeod DSA, Newbold K, Haymart MR. Thyroid cancer. *Lancet*. 2023 May 6;401(10387):1531-1544. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00020-X. Epub 2023 Apr 3. PMID: 37023783.

38. Nabhan F, Dedhia PH, Ringel MD. Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy. *Int J Cancer*. 2021 Sep 1;149(5):984-992. doi: 10.1002/ijc.33690. Epub 2021 May 29. PMID: 34013533.
39. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2783-2795. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30172-6. Epub 2016 May 27. PMID: 27240885.
40. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S150-S160. doi: 10.1017/S0022215116000578. PMID: 27841128; PMCID: PMC4873931.
41. Gršić K, Bumber B, Curić Radivojević R, Leović D. Prophylactic Central Neck Dissection in Well-differentiated Thyroid Cancer. *Acta Clin Croat*. 2020 Jun;59(Suppl 1):87-95. doi: 10.20471/acc.2020.59.s1.11. PMID: 34219889; PMCID: PMC8212603.
42. Han EJ, Bommakanti KK, St John MA. Can Calcitonin Levels Guide Prophylactic Neck Dissection in Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma? *Laryngoscope*. 2024 May 21. doi: 10.1002/lary.31516. Epub ahead of print. PMID: 38771083.
43. Hao W, Zhao J, Guo F, Zhang J, Gu P, Ruan X, Zhang W, Zheng X, Gao M. The survival outcomes of prophylactic lateral neck dissection for medullary thyroid carcinoma, a retrospective cohort study. *Clin Otolaryngol*. 2023 Sep;48(5):734-739. doi: 10.1111/coa.14053. Epub 2023 Jun 27. PMID: 37366234.
44. Alexander EK, Cibas ES. Diagnosis of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Jul;10(7):533-539. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00101-2. PMID: 35752200.
45. Alexander EK, Doherty GM, Barletta JA. Management of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Jul;10(7):540-548. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00139-5. PMID: 35752201.
46. Peng X, Zhu P, Zhang Q, Li J. The prognostic value of cancer stem cell markers in thyroid cancer: a systematic review. *Arch Med Sci*. 2024 Mar 11;20(2):686-690. doi: 10.5114/aoms/185169. PMID: 38757036; PMCID: PMC11094817.
47. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, Soares P, Solymosi T, Papini E. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 2023 Aug 14;12(5):e230067. doi: 10.1530/ETJ-23-0067. PMID: 37358008; PMCID: PMC10448590.
48. Nielsen SM, White MG, Hong S, Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Angelos P, Kulkarni SA, Olopade OI, Grogan RH. The Breast-Thyroid Cancer Link: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Feb;25(2):231-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0833. PMID: 26908594; PMCID: PMC4770576.
49. Bolf EL, Sprague BL, Carr FE. A Linkage Between Thyroid and Breast Cancer: A Common Etiology? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Apr;28(4):643-649. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0877. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30541751.
50. Gürlüer E, Türkan H, Işık Ö, Kırdak MT, Gökgöz MŞ. Meme Kanseri Hastalarında Tiroid Kanseri Açısından Risk Artışı Var Mıdır? Retrospektif Tek Merkez Deneyimi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2022; 48(1):1-4. Doi:<https://doi.org/10.32708/uutfd.1020050>.

51. Tan H, Wang S, Huang F, Tong Z. Association between breast cancer and thyroid cancer risk: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 23;14:1138149. doi: 10.3389/fendo.2023.1138149. PMID: 37288296; PMCID: PMC10242035.
52. Halada S, Casado-Medrano V, Baran JA, Lee J, Chinmay P, Bauer AJ, Franco AT. Hormonal Crosstalk Between Thyroid and Breast Cancer. *Endocrinology*. 2022 Jul 1;163(7):bqac075. doi: 10.1210/endo/bqac075. PMID: 35587175; PMCID: PMC9653009.
53. Ling YX, Xie YF, Wu HL, Wang XF, Ma JL, Fan L, Liu GY. Prognostic factors and clinical outcomes of breast cancer patients with disease progression during neoadjuvant systemic therapy. *Breast*. 2023 Aug;70:63-69. doi: 10.1016/j.breast.2023.06.004. Epub 2023 Jun 19. PMID: 37352573; PMCID: PMC10329167.
54. Ortiz RC, Gois GG, Costa CA, Costa NL, Rodini CO. Possible role of ALDH1 and CD44 in lip carcinogenesis. *J Appl Oral Sci*. 2023 Dec 22;31:e20230227. doi: 10.1590/1678-7757-2023-0227. PMID: 38126564; PMCID: PMC10786456.
55. Xing Y, Luo DY, Long MY, Zeng SL, Li HH. High ALDH1A1 expression correlates with poor survival in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2014 Feb 3;12:29. doi: 10.1186/1477-7819-12-29. PMID: 24485040; PMCID: PMC3918228.
56. Ibrahim SA, Gadalla R, El-Ghonaimy EA, Samir O, Mohamed HT, Hassan H, Greve B, El-Shinawi M, Mohamed MM, Götte M. Syndecan-1 is a novel molecular marker for triple negative inflammatory breast cancer and modulates the cancer stem cell phenotype via the IL-6/STAT3, Notch and EGFR signaling pathways. *Mol Cancer*. 2017 Mar 7;16(1):57. doi: 10.1186/s12943-017-0621-z. PMID: 28270211; PMCID: PMC5341174.
57. Kurani H, Razavipour SF, Harikumar KB, Dunworth M, Ewald AJ, Nasir A, Pearson G, Van Booven D, Zhou Z, Azzam D, Wahlestedt C, Slingerland J. DOT1L Is a Novel Cancer Stem Cell Target for Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2022 May 2;28(9):1948-1965. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1299. PMID: 35135840; PMCID: PMC9365344.
58. Shima H, Kutomi G, Satomi F, Maeda H, Hirohashi Y, Hasegawa T, Mori M, Torigoe T, Takemasa I. SOX2 and ALDH1 as Predictors of Operable Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2016 Jun;36(6):2945-53. PMID: 27272809.
59. Panigoro SS, Kurnia D, Kurnia A, Haryono SJ, Albar ZA. ALDH1 Cancer Stem Cell Marker as a Prognostic Factor in Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Surg Oncol*. 2020 Jul 3;2020:7863243. doi: 10.1155/2020/7863243. PMID: 32695508; PMCID: PMC7354666.
60. Sarmiento-Castro A, Caamaño-Gutiérrez E, Sims AH, Hull NJ, James MI, Santiago-Gómez A, Eyre R, Clark C, Brown ME, Brooks MD, Wicha MS, Howell SJ, Clarke RB, Simões BM. Increased Expression of Interleukin-1 Receptor Characterizes Anti-estrogen-Resistant ALDH⁺ Breast Cancer Stem Cells. *Stem Cell Reports*. 2020 Aug 11;15(2):307-316. doi: 10.1016/j.stemcr.2020.06.020. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32707076; PMCID: PMC7419713.
61. Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Dutcher J, Brown M, Jacquemier J, Viens P, Kleer CG, Liu S, Schott A, Hayes D, Birnbaum D, Wicha MS, Dontu G. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome.

Cell Stem Cell. 2007 Nov;1(5):555-67. doi: 10.1016/j.stem.2007.08.014. PMID: 18371393; PMCID: PMC2423808.

62. Köy Y. (2017). Meme Kanseri Agresif Davranış Özelliği Gösteren Mikropapiller Komponentin Önemi; Mikropapiller Komponent İçeren İnvaziv Duktal Karsinomlar İle İnvaziv Duktal Karsinom, NST Grupları Arasında Kök Hücre Belirteçleri Olan CD133 ve ALDH1'in Ekspresyonunun Prognostik-Prediktif Değeri ve Önemi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, İstanbul.
63. Murjja E, Turna ZH, Ozturk MA, Cinkaya A, Ozturk T, Aldehyde dehydrogenase-1 expression in triple-negative breast cancer. Medical Science and Discovery. 2014 Aug;1(2):44-50. Doi.10.17546/msd.82203.
64. Karakök E. (2016). Meme Kanseri Subtiplerinde Tümör Kök Hücre Belirteçlerinden CD44, CD24 Ve ALDH1'in Ekspresyon Durumunun Belirlenmesi Ve Prognostik Faktörler İle İlişisinin İmmünohistokimyasal Yöntemle Araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
65. Li W, Ma H, Zhang J, Zhu L, Wang C, Yang Y. Unraveling the roles of CD44/CD24 and ALDH1 as cancer stem cell markers in tumorigenesis and metastasis. Sci Rep. 2017 Oct 23;7(1):13856. doi: 10.1038/s41598-017-14364-2. Erratum in: Sci Rep. 2018 Mar 6;8(1):4276. doi: 10.1038/s41598-018-22220-0. PMID: 29062075; PMCID: PMC5653849.
66. Yuan S, Kar S, Vithayathil M, Carter P, Mason AM, Burgess S, Larsson SC. Causal associations of thyroid function and dysfunction with overall, breast and thyroid cancer: A two-sample Mendelian randomization study. Int J Cancer. 2020 Oct 1;147(7):1895-1903. doi: 10.1002/ijc.32988. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32215913; PMCID: PMC7611568.
67. Bane A, Vilorio-Petit A, Pinnaduwage D, Mulligan AM, O'Malley FP, Andrulis IL. Clinical-pathologic significance of cancer stem cell marker expression in familial breast cancers. Breast Cancer Res Treat. 2013 Jul;140(1):195-205. doi: 10.1007/s10549-013-2591-1. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23813303; PMCID: PMC3706716.
68. Isfoss BL, Holmqvist B, Jernström H, Alm P, Olsson H. Women with familial risk for breast cancer have an increased frequency of aldehyde dehydrogenase expressing cells in breast ductules. BMC Clin Pathol. 2013 Nov 4;13(1):28. doi: 10.1186/1472-6890-13-28. PMID: 24188377; PMCID: PMC4175100.