



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEME KARSİNOMLARINDA, MAST HÜCRE ALT TIPLERİNİN
ANJİOGENEZİS VE PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ:
MORFOMETRİK ÇALIŞMA**

Dr. Cem Şahiner
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2013



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KARSİNOMLARINDA, MAST HÜCRE ALT TIPLERİNİN
ANJİOGENEZİS VE PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ:
MORFOMETRİK ÇALIŞMA**

Dr. Cem Şahiner

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Havva Erdem

DÜZCE-2013

ÖNSÖZ

Patoloji Anabilim Dalı'nda görev yaptığım sürece bilimsel bilgi ve birikimi ile yol gösteren, bilimsel anlamda her türlü desteği sağlayan, araştırmacılık ufku ve çalışkanlığı ile bizlere iyi bir örnek oluşturan, mesleğimi öğreten, sevdiren ve önemini kavratılan, hayata ve geleceğe bizleri hazırlayan değerli hocam, sayın Prof. Dr. Ali Kemal Uzunlar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emeği geçen, vakaları her yönü ile değerlendirmemizin gerekliliğini bize öğreten, çalışkanlığı ve iş disiplini ile bizlere örnek olan, her türlü sorunumuzu rahatlıkla konuşabildiğimiz ve çözüm üreten, tez çalışmamda bilgi ve deneyimi ile bana destek olan, tez danışmanım, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Havva Erdem'e çok teşekkür ederim.

Patoloji gibi zor ve adaptasyonu uzun süren bir dalı sevmeme katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen, gerektiğinde bizimle arkadaş gibi olma tevazusunu gösterebilen değerli hocam, ağabeyim Yrd. Doç. Dr. Murat Oktay'a; uzmanlık eğitimimin ilk günlerinde bana sağladığı motivasyon ile mesleğe ısınmamı sağlayan, bilgi ve tecrübelerini bizle paylaşan, tezimin fikir aşamasında katkı sağlayan, değerli hocam Doç. Dr. Ümran Yıldırım'a çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, bu güzel çalışma ortamını sağlayan asistan arkadaşlarım Dr. Nilüfer Kadioğlu'na ve Dr. Feyza Başar'a; uyum içinde çalıştığım, tezimin laboratuvar aşamasında emeklerini esirgemeyen teknisyen arkadaşlarım Dinçer Korkmaz'a, Önder Barış Yürük'e, İsmail Birinci'ye, Murat Süzen'e, Asiye Demirtaş'a ve Feride Yılmaz'a; tezimin istatistikleri konusunda bana yardımcı olan Prof. Dr. Handan Ankaralı'ya ve Arş. Gör. Özge Yılmaz Akşehirli'ye çok teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde yanımda olan, bu günlere gelmemi sağlayan, yardım ve desteklerinden her zaman faydalandığım başta annem ve babam olmak üzere bütün yakınlarıma; iyi ve kötü günlerimizde sevinç ve hüznümüzü paylaştığımız, beni hiç yalnız bırakmayan eşim Çiğdem'e; ailemizin mutluluk kaynağı olan ve hayata daha farklı bakmamı sağlayan oğlum Poyraz'a; gerek mesleki hayatımda tecrübe ve deneyimlerinden yararlandığım, gerekse ihtiyaç duyduğumda yanımda olan bütün dostlarıma minnettarlığımı sunarım.

ÖZET

Meme Karsinomlarında, Mast Hücre Alt Tiplerinin Anjiogenezis ve Prognostik Parametrelerle İlişkisi: Morfometrik Çalışma

Amaç: Meme karsinomlarında tümör anjiogenezisinin, mast hücre alt tiplerinin ve prognostik faktörlerin birbirleri ile olan ilişkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 66 meme karsinomlu hastanın raporları gözden geçirilerek prognostik parametreleri kayıt altına alınmıştır. Tümör morfolojisini en iyi yansıtan bloklar seçilmiştir. Mast hücre alt tiplerini ve mikrodamar yoğunluğunu (MVD) belirlemek için mast cell chymase (MCch), mast cell tryptase (MCtr) ve CD31 ile immunhistokimyasal (İHK) çalışmalar yapılmıştır.

Bulgular: MCtr pozitif mast hücreleri (MCT) ile MVD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,018$). Prognostik faktörler ile MVD arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. 50 yaşından küçük olgularda MCch pozitif mast hücreleri (MCC), MCT ve toplam mast cell (TMC) 50 yaşından büyük olgulara göre daha yüksek olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir (sırası ile $p=0,018$, $p=0,005$, $p=0,002$). Lenfovasküler invazyon olmayan olgularda MCC'nin lenfovasküler invazyon olan olgulara göre daha yüksek olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0,050$). Olgularda östrojen ekspresyonu ile MCC arasında istatistiksel olarak negatif yönlü bir ilişki bulunmuş, östrojen ekspresyonu arttıkça MCC sayısının düştüğü tespit edilmiştir ($p=0,040$). Diğer prognostik faktörler (tümör çapları, aksiller lenf nodu metastazları, tümör histolojik tipleri, tümör histolojik dereceleri, tümör nekrozu, yağ doku invazyonu, perinodal invazyon, Cerb-2 ve hormon profilleri) ile TMC ve mast hücre tipleri arasında ilişki bulunamamıştır.

Sonuç: Meme karsinomlarında MCT ile anjiogenezis arasında pozitif korelasyonun olması, MCT sayısının artmasının kötü prognostik faktör olarak değerlendirmemizi sağlayabilir. MCC ile östrojen ekspresyonu arasındaki negatif korelasyon olması da MCC sayısının artmasını kötü prognostik faktör olarak değerlendirmemizi sağlayabilir. Bunun yanı sıra 50 yaşından küçük olgularda mast hücrelerinin yüksek çıkması ve lenfovasküler invazyon olmayan olgularda MCC'nin

yüksek çıkması, mast hücrelerinin sayısının artmasını iyi prognostik kriter olarak değerlendirmemizi sağlayabilir.

Sonuç olarak mast hücreleri ve alt tiplerinin meme karsinomlarında iyi bir prognostik kriter mi yoksa kötü bir prognostik kriter mi olduğu konusunda kafa karışıklığı devam etmektedir ve bu konuda daha geniş çaplı araştırmalar yapılabilir.

Anahtar kelimeler: Meme karsinomu, anjiogenezis, mast cell, mast cell tryptase, mast cell chymase, prognostik faktörler.

ABSTRACT

Relationship between Mast Cell Subtype with Angiogenesis and Prognostic Parameters in Breast Carcinoma: Morphometric Study

Aim: It was aimed to reveal relationships between tumour angiogenesis, mast cell subtypes and prognostic parameters in breast carcinomas.

Methods: Prognostic parameters of 66 patients diagnosed with breast carcinoma were reviewed and recorded. Blocks which represent tumour morphology were chosen. Immunohistochemically, mast cell chymase (MCch), mast cell tryptase (MCTr) and CD31 stains were used to identify mast cell subtypes and microvascular density (MVD).

Results: It was found that statistically significant between MCTr positive mast cell (MCT) and MVD ($p=0.018$). No relationships between prognostic factors and MVD was found. MCch positive mast cells (MCC), MCT and total mast cell (TMC) were higher in under age of 50 than over age of 50 and were statistically significant difference between them ($p=0.018$, $p=0.005$, $p=0.002$, respectively). MCC was higher in carcinomas without lymphovascular invasion than carcinomas with lymphovascular invasion and was statistically significant difference ($p=0.050$). Statistically, there was negative relationship between estrogen expression and MCC, and it was detected that MCC decreases as estrogen increases ($p=0.040$). There were no any relationships between TMC, mast cell subtypes and other prognostic parameters such as tumour size, metastasis in axillary lymph node, histologic subtypes, histologic grades, tumour necrosis, invasion to fat tissue, perinodal invasion, Cerb-B2 and hormone profile.

Conclusion: In breast carcinoma, there were positive correlation between MCT and angiogenesis, so we can evaluate increase in number of MCT as a poor prognostic factor. We considered that increase in number of MCC was a poor prognostic factor because there was negative correlation between MCC and estrogen expression. Moreover, we considered that increase in number of mast cell was a good

prognostic factor because mast cells were higher in under age of 50 and MCC were higher in the group without lymphovascular invasion.

In conclusion, confusion still continues about whether mast cell and subtypes are good or poor prognostic factor in breast carcinomas and comprehensive investigations are needed about this subject.

Key words: breast carcinoma, angiogenesis, mast cell, mast cell tryptase, mast cell chymase, prognostic parameters.

İÇİNDEKİLER

Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstact)	iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	vii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Anatomi.....	3
2.2. Embriyoloji	4
2.3. Histoloji.....	5
2.4. Memenin Yapı ve Fonksiyonunu Etkileyen Hormonlar	8
2.5. Meme Kanseri Epidemiyoloji	9
2.6 Meme Tümörlerinin Sınıflaması	9
2.7. Meme Kanserinde Risk Faktörleri	17
2.8. Etyoloji ve Patogenez.....	20
2.9. Meme Tümörlerinde Prognostik Faktörler.....	21
2.10. Kanserin Moleküler Temeli	29
2.11. Malign Transformasyon İçin Gerekli Değişiklikler.....	31
2.12. Tümöral Anjiogenez.....	32
2.13 Mast Hücreleri.....	37
3. Gereç ve Yöntem.....	41
4. Bulgular.....	46
5. Tartışma.....	52
6. Sonuçlar ve Öneriler	57
7. Kaynaklar	60
8. Ekler	76

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- bFGF: Bazik fibroblastik growth faktör
DKIS: Duktal karsinoma in-situ
ER: Östrojen reseptörü
ITC: İzole tümör hücreleri
İDK: İnvaziv duktal karsinom
İHK: İmmunhistokimyasal
MCC: Mast cell chymase pozitif mast hücreleri
MCch: Mast cell chymase AB-1
MCT: Mast cell tryptase pozitif mast hücreleri
MCtr: Mast cell tryptase AB-2
MVD: Mikrodamar yoğunluğu
NOS: Not otherwise specified
PAS: Periodic acid-schiff
PBS: Phosphat buffer saline
PR: Progesteron reseptörü
SBR: Scaff-Bloom Richardson
TAF: Tümör anjiogenezis faktörü
TGF-B: Transforme edici faktör-B
TMC: Toplam mast hücreleri
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen karsinom olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlardaki bütün kanserlerin %32'sini oluşturmaktadır ve akciğer kanserinden sonra kanser ölümlerinden sorumlu ikinci hastalıktır (1,2). Ülkemizde bu konuda yeterli istatistiksel veri bulunmamasıyla birlikte Türkiye Bilimsel Araştırma Kurumu'nun 1994 yılı verilerine göre 1985-1990 yılları arasında kadınlarda görülen kanserler arasında %23,2 ile ilk sırada yer almaktadır (3). Etkin tarama yöntemleri ve gelişen tedavi yöntemleri ile meme kanserinden ölüm oranlarında belirgin azalma olmuştur (4). Meme kanserinde yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde, bu tümörün özelliklerinin iyi anlaşılması önemli rol oynamaktadır. Meme kanserinin farklı davranışlarını ve farklı tedavi seçeneklerine yanıtlarını belirleyen çok sayıda prognostik faktörler ortaya konmuştur. Üzerinde daha çok çalışılmasına ve yenilerinin bulunmasına açık olan prognostik faktörler şu şekilde sıralanmıştır; yaş, ırk, vücut ağırlığı, tümör boyutu, tümörün histolojik tipleri, tümörün histolojik derecesi, aksiller lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon, cerrahi sınırlar, deri tutulumu, tümör nekrozu, evre (5-7). Anjiogenezis, yeni damarların oluşması demektir. Kompleks bir olaydır. Tümör anjiogenezisinin karsinom gelişmesinde, invazyon ve metastazda önemli rolü olduğu bilinmektedir (8). Anjiogenezis; tümör, çevre dokular, lenfosit, makrofaj, mast hücresi ve endotelial hücreler tarafından üretilen ve sekrete edilen çeşitli anjiogenik faktörlerce indüklenir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda çok sayıda farklı anjiogenik faktör gösterilmiş ancak ana faktör ve onun mekanizması hala bilinmezliğini korumaktadır (9).

Mast hücreleri, bağ dokuda damar ve sinirler çevresinde aynı zamanda epitelial yüzeyler altında submukozada geniş dağılım göstermektedir (10). Mast hücrelerinin inflamasyon, hipersensitivite, fibrozis ve anjiogenezisteki rolleri iyi bilinmektedir. Ek olarak son yıllarda çeşitli malignitelerde mast hücre varlığı ve tümör büyümesindeki rolü bildirilmiştir (11,12). Mast hücreleri içerdikleri proteazlara göre iki tipe ayrılırlar. Özellikle dış ortamla ilişkili mukozalara yerleşen, triptazdan zengin mast hücrelerine "Mast Cell Triptaz"; dış ortamdan izole hem kimaz hem de triptaz içeren mast hücrelerine "Mast Cell Triptaz/ Kimaz" denir (13).

Çalışmamızda 66 adet invaziv meme karsinomlu vakada prognostik faktörler, hormon ve Cerb-B2 profillerinin tespiti yapılarak, immunhistokimyasal (İHK) olarak CD31 ile mikrodamar yoğunluğunu; mast cell tryptase (MCtr), mast cell chymase (MCch) ile mast hücre alt tipleri ve toplam mast hücre (TMC) sayıları belirlenerek, anjiogenezis ile mast hücre alt tipleri, TMC sayısı, prognostik faktörleri, hormon ve Cerb-B2 profilleri arasında ilişkileri değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca mast hücre alt tipleri ve TMC sayısı ile prognostik faktörleri, hormon ve Cerb-B2 profilleri arasında ilişkileri değerlendirmeyi amaçladık.

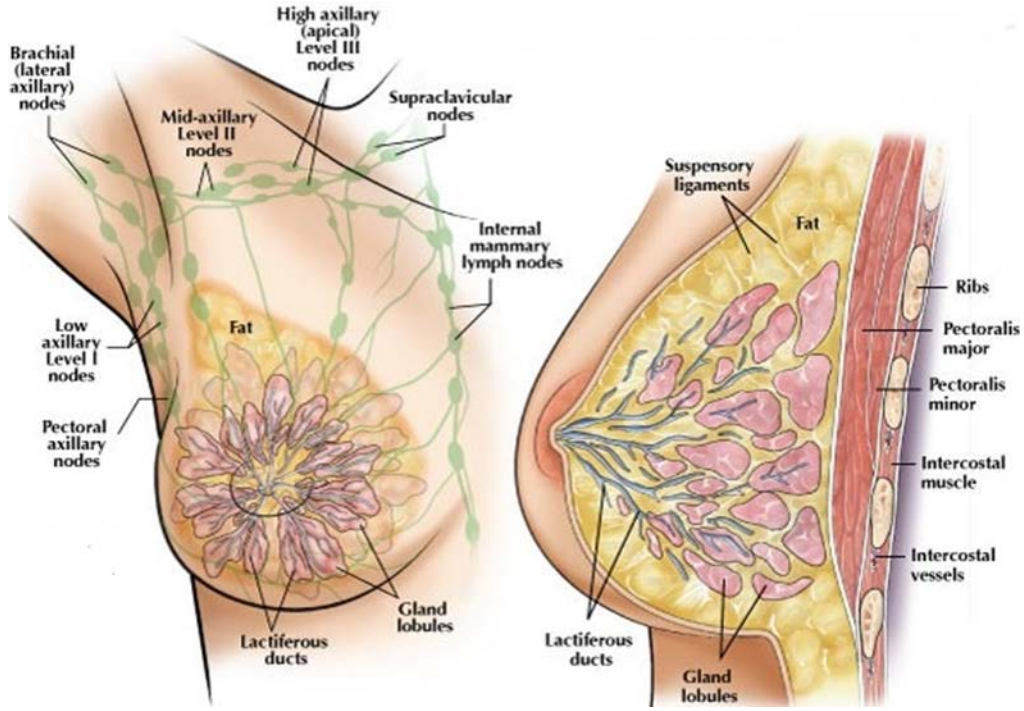
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Esas fonksiyonu yenidoğana süt temini olan meme dokusu, 15-20 lobdan meydana gelen modifiye aksesuar bir ter bezidir (şekil 1) (5,14). Yetişkin bir kadında meme, toraks anteriorunda dikey olarak 2. ve 6. kostalar arasında, yatay olarak ise sternumun sonlandığı yerden midaksiller çizgiye uzanan hatta yerleşmiştir (15). Santralinde 6. interkostal aralık hizasında meme başı ve bunun çevresinde pigmente bir alan olan areola bulunur (5). Meme dokusunun yaklaşık 3/4 kadarı pektoralis major, kalan 1/4' lük kısmı ise lateralde serratus anterior kası üzerinde bulunur (16). Kişiden kişiye ağırlığı değişmekle birlikte 30 gr ile 1000 gr arasındadır. Boyutları gebelikle, menstrüel siklus ve yaşla değişmektedir (16).

Meme; arteria mammaria interna, arteria mammaria eksterna ve arteria interkostalisler ile beslenir. Venöz drenajı, vena mammaria interna ve vena interkostalisler ile aksillaya doğru olur (16,17).

Memenin lenfatiklerinin kutanöz, aksiller, internal torasik ve posterior interkostal lenfatikler olmak üzere dört ana drenaj yolu vardır. Kutanöz lenfatikler, memenin superior, medial ve inferior kutanöz lenfatiklerinin çoğu, subareolar pleksusta dahil, aksillanın lateraline drene olur. Memenin alt sınırından rektus abdominalis kılıfındaki epigastrik pleksusa, buradan subdiafragmatik ve subperitoneal lenfatik pleksusa boşalır (16). Aksiller lenfatikler, memenin lenfatik akımının %75-97 kadarını alır. Aksilladaki lenf nodülleri 6 gruptur ve hepsi kostokorokoid fasianın altında yer alır. İnternal torasik lenfatikler, meme lenf akımının %3-25' ini taşır. Bu bölgeye ait lenfatik damarlar içe dönerek pektoralis major kasını ve interkostal kasları delip internal meme nodüllerine ulaşırlar. Posterior interkostal lenfatikler toraks içinde, kosta ve vertebraların birleşim yerlerinin önündeki posterior interkostal lenf nodüllerine açılır. Duysal innervasyonunu 2-6 ncı interkostal sinirlerin anterior ve lateral dalları sağlar (16).



Şekil 1: Memenin anatomisi (<http://www.breastcancerbgone.com/wp-content/uploads/2012/11/Anatomy-of-the-breast>)

2.2. Embriyoloji

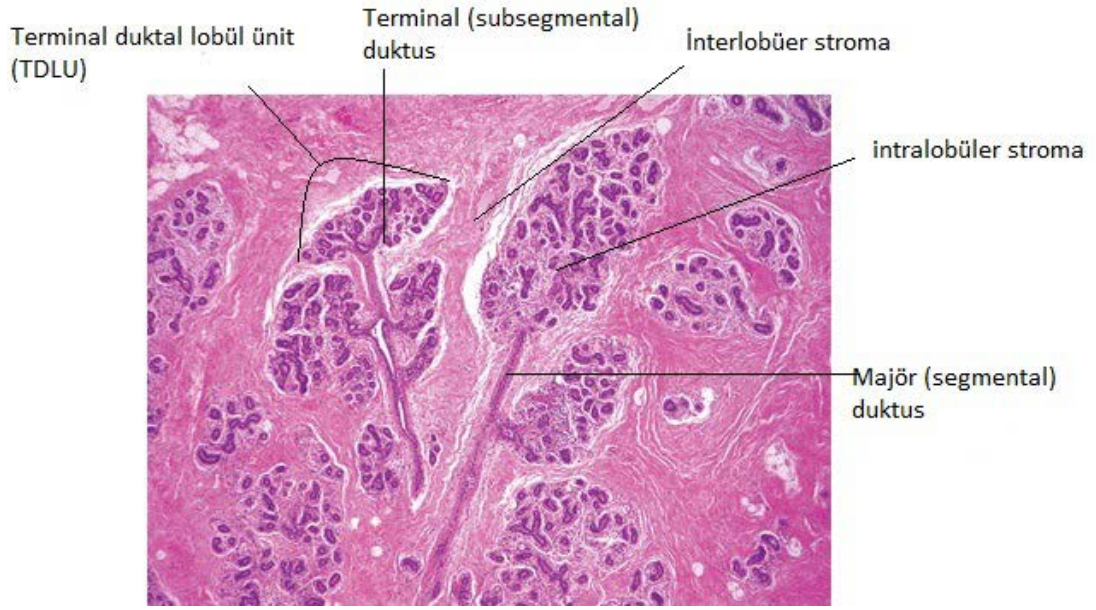
Gestasyonun yaklaşık 6. haftasında primitif süt çizgisi, aksiller bölgeden inguinal bölgeye uzanan epidermal bir kalınlaşma olarak belirir. Yaklaşık 9. haftada kaudal bölgedeki kalınlaşma gerilerken, pektoral bölgede yoğun interlober fibröz septa ile 15-20 kadar lob birbirinden ayrılarak meydana gelir (5). Laktiferöz duktusların öncülü olan bu yapılar, meme başını oluşturacak olan küçük epitelyal çıkıntıya açılırlar. Gebeliğin son iki ayında duktuslar kanalize olur ve meme çıkıntısı oluşur. Doğumla birlikte veya doğumdan hemen sonra mezenkimal dokunun proliferasyonu ile meme başı oluşur (16).

Fetal meme fetusun yaşamı boyunca çeşitli hormonların etkisindedir. Meme gelişimi fetal yaşamın erken evrelerinde seks steroid hormonlarından bağımsızdır. 15. haftada meme dokusu geçici olarak testosterona duyarlı hale gelir. Testosteronun hedefi parankimdir. Testosteron epitelyal sap etrafında yoğunlaşan mezenkimi stimüle ederek meme tomurcuğunun deri altında izole olmasını sağlarken alveolar duktal sistemin gelişimini önler. Belirgin bir testosteron maruziyeti yoksa epitelyal tomurcuklar kanalize olmaya başlar ve 20-32. haftada süt duktusları oluşur.

Memenin lobuloalveoler gelişimi 32 ile 40. haftalar arasında olur ve bu dönemde spesifik hormonal dalgalanmalardan kısmen bağımsızdır. Terme yakın dönemde fetal meme dokusu maternal ve plasental steroidlerden ve prolaktinden etkilenir ve kolostrum sekresyonu oluşur. Doğumda maternal seks steroidleri ve prolaktinin çekilmesi ile ve bu sekretuar aktivite hayatın 1. ayı veya 2. ayında sona erer. İnfantın cinsiyeti bu gelişim evresini etkilemez. Maternal steroidler ve prolaktin eksikliğinin devam etmesi ile glandlar basit duktular organizasyonlarına dönerler. Bundan sonra meme dokusunun gelişimi ve diferansiyasyonu, steroid ve peptit hormonlara ve büyüme faktörlerine bağlıdır (18). Pubertede testosteronun relatif yokluğu, memenin esas gelişimini sağlar. Meme dokusu tam olarak geliştikten sonra menopoza kadar menstrual siklus sırasında ve gebelikte çeşitli değişiklikler gösterir. Menopozda ise parankimal lobuloalveoler yapıların regresyonu ile karakterli involüsyonel değişiklikler olur (19,20).

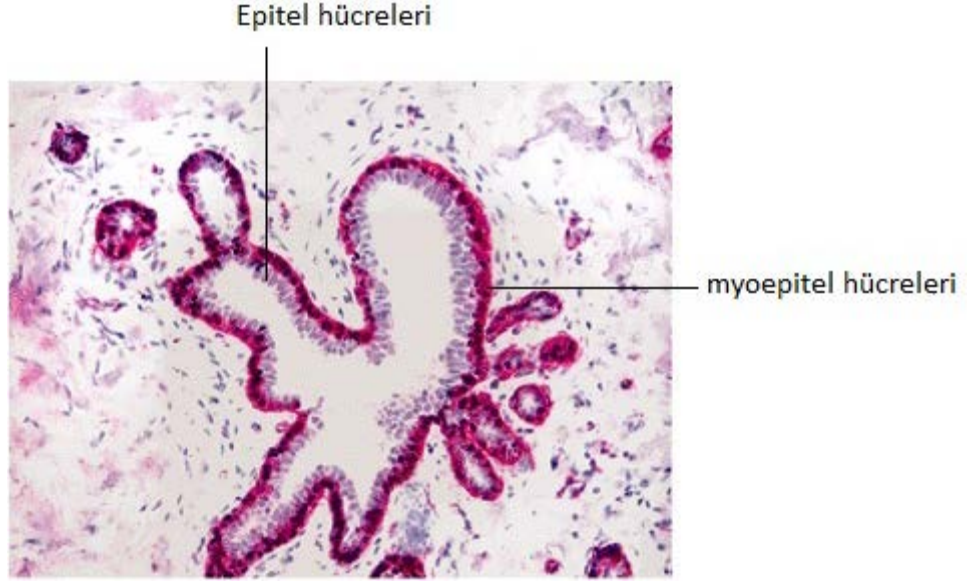
2.3. Histoloji

Meme dokusu tipik olarak yağ dokusunun sardığı 15-25 adet düzensiz lob, lobları birleştiren fibröz dokudan oluşur. Her lob bağ dokusu ile sarıdır ve pek çok lobüle ayrılır. Lobüller, bazal lamina ile çevrelenmiş 10-100 kadar alveole dallanır. Alveollere duktül ya da asinüs de denir. Lobların herbiri meme başındaki laktiferöz sinüse açılır. Laktiferöz sinus, laktiferöz duktusların meme başına açılmadan önce oluşturduğu genişlemedir ve memenin segmental duktal sistemi bu sinüsle başlar. Laktiferöz duktuslar major (segmental) duktuslara, major duktuslar ise terminal (subsegmental) duktuslara dallanır. Terminal duktuslar lobüllerde sonlanır. Her bir lobül ve bu lobun terminal duktusu memenin temel yapısal birimi olan terminal duktal lobül ünitesini (TDLU) oluşturur (resim1). Lobülleri saran stroma yoğun, kollajenize fibroz stroma özelliği gösterirken lobül içi stroma daha gevşek ve mikzomatöz görünümündedir. Asinüslerin bulunduğu intralobüler alanda stroma hormona duyarlıdır (5,21).



Resim 1: Memenin histolojisi (Histology for pathologist'den alınmıştır)

Memenin duktal lobül ünitesi 2 tip hücre ile örtülüdür. İçte sekretuar ve absorbtif fonksiyonlu epitel hücreleri, dışta ise miyoepitelyal hücreler bulunur. Bu iki hücre tipi ultrastrüktürel ve İHK olarak birbirinden oldukça farklıdır. Epitel hücreleri için sitokeratin (CK8/18 ve CK19), epitelial membran antijen (EMA), alfa-laktalbumin güvenilir İHK belirteçlerdir. EMA aktif sekretuar hücrelerin apikal kısmında güçlü pozitifdir. Miyoepitelyal hücreler ise CK5, CK14, S-100, düz kas aktin, kalponin, kaldesmon ve P53 gen ailesinden P63 ile İHK olarak pozitif boyanma gösterir (resim 2). Pankeratin epitelial ve miyoepitelyal hücrelerin her ikisinde de olumlu boyanır. Normal meme dokusunda seyrek endokrin hücre toplulukları bulunabilir ve bu hücreler kromogranin ile immun boyanma gösterir. Tüm glandüler epitelial sistemde hücrelerin dayanağı olan, devamlılık gösteren, retikülin histokimyasal boyası ile olumlu boyanan, İHK olarak da laminin ya da Tip 4 kollajen ile reaktivite gösteren bir bazal membran vardır. Tip 4 kollajenaz, miyoepitelyal hücrelerde güçlü, terminal duktus epitelial hücrelerinde daha zayıf olarak eksprese edilir (22).



Resim 2: Meme duktusunda iki hücre paterni (Histology for pathologist'den alınmıştır)

Ektodermden gelişen ve doğumla birlikte veya doğumdan hemen sonra mezenkimal dokunun proliferasyonu ile oluşan meme başı çok sayıda sebace ve apokrin gland içerir (16). 15-25 adet laktiferöz duktus, meme başı tabanına ulaştıktan sonra laktiferöz sinüsü oluşturmak üzere dilate olurlar. Bu sinüsler, meme başı yüzeyinin hemen altındaki koni şeklindeki ampullada sonlanır. Laktasyonda olmayan memede ampulla tipik olarak lümende epitelyal döküntüler içerirken, laktasyon sırasında sütle dolar. Meme başının gövdesi sirküler ve longitudinal düz kaslar, kollajenöz ve elastik liflerden oluşur. Bu kas liflerinin kontraksiyonu, lokal venöz staz ile meme başı ereksiyonunu ve süt sinüslerinin boşalmasını sağlar. Areolar bölgede, minyatür duktuslar içeren Montgomery glandları bulunur. Bunlar gerçekte modifiye ekrin glandlardır ve yüzeydeki Morgagni tüberküllerine açılırlar, gebelikte genişleyerek sekresyon yaparken, sebace glandların tersine menopoza sonrası involüsyona uğrarlar (5,15,21). Meme dokusunu örten deri; kıl follikülleri, sebace glandlar ve ekrin ter bezleri içerir. Buradan süperfisiyal fasyanın yüzeysel ve derin tabakalarına doğru fibröz bantlar uzanır. Fibrozis veya kitle etkisi ile bu fibröz bantların traksiyonu, meme başı ve meme derisinde çekintilere neden olur (5,21). Meme dokusunda gebelik döneminde epitelyal hücre proliferasyonu nedeniyle lobül ve asini sayısında dramatik bir artış olur. Bu dönemde epitelyal hücre proliferasyonu

artmış östrojen, progesteron, prolaktin ve büyüme hormonu etkisiyle gerçekleşmektedir. Ayrıca adrenal glukokortikoidler ve insülin hormonu da bu dönemde etkilidir (15).

Laktasyondaki memede lobülleri oluşturan asiniler, dilate görünümündedir. Asini epitelleri, büyümüş, sitoplazmik vakuolizasyonlar içeren, lümene doğru protrüzyonlar oluşturan yer yer hobnail görünümünde hücrelerden oluşmaktadır. Laktasyon süresince lobüllerde involusyon gerçekleşir. Bu süreç aylar sürebilir. İnvolusyon gösteren lobüller sıklıkla plazma hücreleri ve lenfositler tarafından infiltre edilmiş görünümündedir. Bazen gebe olmayan kadınlarda izole lobüler yapılar halinde sekretuar değişiklikler gösteren asiniler izlenebilmektedir (15).

Postmenopozal dönemde östrojen ve progesteronun azalmasına bağlı olarak TDLU'larda atrofi ve involusyon gerçekleşir. Bu durum; asinilerin büyüklüğü ve kompleksitesiyle özelleşmiş intralobüler stromada azalma ile karakterizedir. Duktuslarda ise değişken derecede ektazi izlenir. Postmenopozal memede glandüler doku ve kollajenöz stromada belirgin azalma ve adipöz dokuda belirgin artış olur. Postmenopozal dönemdeki involusyonun son aşamasında meme dokusunda hyalinize bağ dokusu ile çevrili ya da yağ dokusu içine gömülmüş durumda atrofik asiniler ve duktuslarda oluşan TDLU'lar izlenir (15).

Erişkin erkek memesi kadın memesinde olduğu gibi değişken miktarda kollajen ve yağ dokusundan oluşan stroma içerisine gömülmüş glandüler epitelyal yapılardan oluşmaktadır. Ancak glandüler epitelyal yapılar lobül formasyonu göstermeyen dallanan duktus yapılarından oluşur (15).

2.4. Memenin Yapı ve Fonksiyonunu Etkileyen Hormonlar

Östrojenler, duktal sistemin gelişmesini ve dallanmasını sağlarken, progesteron lobuler gelişmeyi uyarır. Ayrıca duktal sistemin gelişmesinde büyüme hormonu, prolaktin, adrenal glikokortikoidler ve insülinin rolü de bulunmaktadır. Ayrıca gebe hipofizinden 5. haftadan itibaren giderek artan oranlarda salgılanan doğum sırasında kanda normalin 10 katına yükselen prolaktin hormonu doğumda östrojen ve progesteronun baskılayıcı etkilerinden kurtularak süt sekresyonunu sağlar. Sütün ejeksiyonu birtakım nörojenik ve hormonal refleksler ile arka hipofizden salgılanan oksitosin hormonunun etkileri ile gerçekleşir (5,23).

2.5. Meme Kanseri Epidemiyoloji

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir. Geçen 40 yıl boyunca meme kanseri sıklığı özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sürekli şekilde artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlardaki bütün kanserlerin %32'sini meme kanseri oluşturmaktadır. Amerikan Kanser Birliği, 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 182460 yeni meme kanserli hasta ve 40480 meme kanserinden ölüm olacağını hesaplamışlardır (1). Meme kanserindeki artış, tarama yöntemlerinin daha sık ve düzenli kullanılmasına bağlı tanı oranındaki artışa ve toplumların ortalama yaşam sürelerinin uzamasıyla hastalığın ileri yaş grubunda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır (4). Bununla beraber meme kanseri sıklık oranları dünyada coğrafik değişiklikler göstermektedir. Mozambik, Gambiya ve Japonya gibi ülkelerde meme kanseri sıklığı en düşük iken Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Kuzey Avrupa ülkelerinde meme kanseri sıklığı en yüksektir. Bu durum, beslenme alışkanlıkları ile birlikte endüstrileşmiş modern yaşamda kadınların mensturasyonun daha erken yaşta başlaması, daha ileri doğum yaşı, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi, menapoz yaşının gecikmesi, uzamış yaşam beklentisi gibi değişikliklerin etkisinde kalmasına bağlanmaktadır (2).

Meme kanserine bağlı mortalite Amerika Birleşik Devletleri'nde 1950 ile 1989 yılları arasında aynı oranda kalmıştır. Meme kanserinden ölüm oranı 1990 ile 1999 yılları arasında belirgin şekilde azalmıştır. Bu azalma, erken tanı oranında artma ve tedavilerdeki gelişmelere bağlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri, akciğer kanserinden sonra kadınlarda kanser ölümlerinden sorumlu ikinci hastalık olmasına rağmen, 5 yıllık sağ kalım oranı beyaz kadınlarda %63'den %89'a, siyah kadınlarda %46'dan %79'a yükselmiştir (2).

2.6. Meme Tümörlerinin Sınıflaması

Meme tümörleri için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2003' te yeni bir histolojik sınıflandırma yayınlamıştır (24).

A- Epitelyal Tümörler

1- İnvaziv Duktal Karsinom, Not Otherwise Specified (NOS)

- Mikst tip karsinom
 - Pleomorfik karsinom
 - Osteoklastik dev hücreli karsinom
 - Koryokarsinomatöz özellikli karsinom
 - Melanotik özellikli karsinom
- 2- İnvaziv lobuler karsinom
- 3- Tubuler karsinom
- 4- İnvaziv kribriform karsinom
- 5- Medüller karsinom
- 6- Müsinöz karsinom ve bol müsin içeren diğer tümörler
- Müsinöz karsinom
 - Kistadenokarsinom ve kolumnar hücreli müsinöz karsinom
 - Taşlı yüzük hücreli karsinom
- 7- Nöroendokrin tümörler
- Solid nöroendokrin hücreli karsinom
 - Atipik karsinoid tümör
 - Küçük hücreli/yulaf hücreli karsinom
 - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- 8- İnvaziv papiller karsinom
- 9- İnvaziv mikropapiller karsinom
- 10- Apokrin karsinom
- 11- Metaplastik karsinomlar
- Saf epitelial metaplastik karsinom
 - Skuamoz hücreli karsinom
 - İğsi hücre metaplazili adenokarsinom
 - Adenoskuamöz karsinom
 - Mukoepidermoid karsinom
 - Mikst epitelyal/mezenkimal metaplastik karsinomlar
- 12- Lipitten zengin karsinom
- 13- Sekretuar karsinom
- 14- Onkositik karsinom
- 15- Adenoid kistik karsinom

- 16- Asinik hücreli karsinom
- 17- Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom
- 18- Sebace karsinom
- 19- İnflamatuar karsinom
- 20- Lobuler neoplazi
- Lobuler karsinoma insitu
- 21- İntraduktal proliferatif lezyonlar
- Sıradan (usual) duktal hiperplazi
 - Düz (flat) epitelial hiperplazi
 - Atipik duktal hiperplazi
 - Duktal karsinoma in-situ (DKIS)
- 22- Mikroinvaziv karsinom
- 23- İntraduktal papiller neoplaziler
- Santral papillom
 - Periferel papillom
 - Atipik papillom
 - İntraduktal papiller karsinom
 - İntrakistik papiller karsinom
- 24- Benign epitelial proliferasyonlar
- Adenozisi içeren varyantlar
 - Sklerozan adenozis
 - Apokrin adenozis
 - Blunt duktus adenozis
 - Mikrogländüler adenozis
 - Adenomyoepitelial adenozis
 - Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon
 - Adenomlar
 - Tubuler adenom
 - Laktasyon adenomu
 - Apokrin adenom
 - Pleomorfik adenom
 - Duktal adenom

B- Miyoepiteliyal Lezyonlar

- 1- Miyoepiteliyozis
- 2- Adenomiyoepiteliyal adenozis
- 3- Adenomiyoepiteliyoma
- 4- Malign miyoepiteilyoma

C- Mezenkimal Tümörler

- 1- Hemanjiyom
- 2- Anjiyomatozis
- 3- Hemajiyoperistom
- 4- Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi
- 5- Miyofibroblastom
- 6- Fibromatozis (agresiv)
- 7- İnflamatuvar miyofibroblastik tümör
- 8- Lipom

-Anjiolipom

- 9- Granüler hücreli tümör
- 10- Nörofibrom
- 11- Schwannom
- 12- Anjiosarkom
- 13- Liposarkom
- 14- Rabdomyosarkom
- 15- Osteosarkom
- 16- Leiomyom
- 17- Leiomyosarkom

D- Fibroepitelial Tümörler

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

E- Meme Başı Tümörleri

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

F- Malign Lenfoma

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

G- Metastatik Tümörler

H- Erkek Meme Tümörleri

- 1- Jinekomasti
- 2- Karsinom

-invaziv

-in situ

2.6.1. İnvaziv duktal karsinom (İDK)

İDK meme kanserlerinin en büyük sınıfını oluşturur. Bu tümör aynı zamanda başka türlü spesifik edilmeyen (Not otherwise specified = NOS) veya spesifik tipi olmayan İDK (İnfiltrating Ductal Carcinoma of no special type = NST) olarak da adlandırılır. İDK bütün infiltratif meme kanserlerinin %47-75' ini oluşturur (5,25). Makroskopik olarak tipik vakalar sarımsı-gri renkte, çevre meme dokusuna ışınal uzanımlar gösteren santral bir kitle şeklindedir. Kesit yüzü kumludur, nekrozun sebep olduğu beyazımsı çizgilenmeler (chalky white) bu tipe özgü bir özelliktir. Gri-beyaz sert alanlar desmoplastik stromal yanıtı gösterir. Bazen iyi sınırlı ve lobule konturlu olabilir. Tümör boyutu 10 mm ile 100 mm arasında değişkenlik gösterir (24,26,27,28).

Mikroskopik olarak tümör, duktusları döşeyen ve içini dolduran solit hücre yuvaları, tubuluslar, bez yapıları, birbirleri ile birleşen kitleler ve tüm bunların karışımları şeklinde yapılar oluşturan malign hücrelerden meydana gelir. Tümör hücreleri; küçük, kromatinden orta derecede zengin ve nukleusları düzenli hücrelerden; iri, düzensiz ve hiperkromatik nükleuslu hücrelere kadar değişen

diferansiasyon dereceleri gösterebilir. Sıklıkla perivasküler ve perinöral invazyonlar görülür. %20 olguda yoğun bir lenfoplazmositer iltihabi infiltrasyon mevcuttur. Tubuller ve hücre yuvaları myoepitelyal hücrelerle çevrelenmez ve bazal membran içermezler (5,25). İDK'nın %50'sinden fazlası özel bir yapı oluşturuyorsa mikst tip karsinom olarak adlandırılır (24). Duktal komponent tümörün %10-%49'unu oluşturmalıdır. Mikst karsinomlar iki grup olarak tanımlanırlar: mikst duktal ve özel tip veya mikst duktal ve lobüler karsinom.

Duktal NOS karsinomda 10 yıllık yaşam %30-%50 arasında değişir. Prognoz, grade, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve östrojen-progesteron ve Cerb-B2 durumuna göre değişiklik gösterir (24,26). Ayrıca tümörün fokal olması ve memedeki pozisyonu da prognozda etkilidir.

2.6.1.1. Pleomorfik Karsinom

Pleomorfik ve bizar dev tümör hücrelerinin, tümörün %50'den fazlasını oluşturduğu veya tümör hücrelerinin yüksek oranda içsi ve skuamöz diferansiyasyon gösterdiği yüksek gradeli bir duktal NOS karsinom tipidir. Tümöre tanı konulduğunda %12 aksiller metastaz vardır ve tümör boyutu ortalama 5,4 cm kadardır. Kavitasyon ve nekroz sık görülür. Grade III tümörlerdir. %19 lenfovasküler invazyon görülür. 3 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı olguların %50'sinde izlenir (24-26).

2.6.1.2. Osteoklastik dev hücreli karsinom

Osteoklastik dev hücrelerin karsinomların stromasında bulunmasıyla karakterlidir. Bu olguların 1/3'ünde lenf nodu metastazı mevcuttur. Beş yıllık yaşam diğer karsinomlardan daha yüksektir (%70). Prognoz karsinomun özellikleriyle ilgilidir (24).

2.6.1.3. Koryokarsinomatöz özellik taşıyan karsinom

Duktal NOS karsinomlu hastaların serumlarında bazen β -HCG düzeyleri nadiren yüksek bulunabilir (24).

2.6.1.4. Melanositik özellikleri olan karsinomlar

Literatürde duktal karsinom ve melanom birlikteliği sadece birkaç vakada vardır (24).

2.6.2. İnvaziv lobüler karsinom

Meme kanserlerinin ortalama %5-10' unu oluşturur (29). Makroskopik olarak tümör silgi lastiği kıvamındadır ve iyi sınırlı değildir. Bazen lezyon sert ve skiröz olabilir. Sıklıkla palpabl bir kitle oluşturmaz. Duktal ve lobüler karsinomun morfolojik görünümüleri farklı olup, klinik davranışlarında da bazı farklar bulunur. Lobüler karsinom daha sık olarak multifokal ve bilateraldir. Bu iki tümörün metastaz paternlerinde de farklılıklar vardır (30-32).

Klasik tipte malign hücrelerde kohezyon yoktur ve stromada tek tek veya dar trabeküller veya çizgi halinde (Indian files) düzenlenirler. Bu hücrelerin rezidüel normal meme yapıları çevresinde hedef tahtası şeklinde (targetoid) düzenlenmesi sıklıkla izlenir. Malign hücreler, duktal karsinomda görülen hücrelere göre daha küçük boyut, daha az pleomorfizm ve daha az mitoz gösterirler. Nekroz nadiren izlenir. Alcian blue veya PAS (periodic acid-Schiff) boyaları ile gösterilebilen intrasellüler mütin sık olarak bulunur. İnvaziv lobüler karsinom, solid, alveoler, tübülobüler ve pleomorfik olmak üzere çeşitli varyantlar şeklinde izlenebilir (33).

2.6.3. Tubüler karsinom

Tüm meme kanserlerinin %0,4-8' ini oluşturur. Sıklıkla 23-87 yaşlar arasında görülür. Ortalama yaş 50' dir. Bu tümörler %28 multisentrik, %12-38 oranında da bilateral olarak karşımıza çıkmaktadır. Makroskopik olarak tubuler karsinomlar 0,2 cm' den 12 cm' ye varan değişik boyutlarda olabilir. Tipik olarak sert, beyaz, yıldız vari bir görünüme sahiptir. Mikroskopik olarak yuvarlak, oval ya da angule şekilli küçük gland ya da tubullerden meydana gelir. Glandlar belirgin elastozi gösteren, merkezde daha yoğun olan fibröz bir stroma içerisinde uniform olarak dağılmıştır. Tümörün periferine gidildikçe stromanın yoğunluğu azalır. Malign gland ya da tubulleri, tek sıra, düşük grade' li sitolojik ve nükleer özelliklere sahip, küboidal ya da silindirik hücreler döşer. Vakaların %65 kadarında kribriiform ya da mikropapiller duktal karsinoma in situ mevcut olabilir. Tubuler karsinomların diğer invaziv meme

karsinomlarından daha iyi bir prognoza sahip oldukları bilinmektedir. Tubuler karsinomlar fokal sklerozan adenozis ve radial skarlarla karıştırılabilir (5,25).

2.6.4. İnvaziv kribriform karsinom

İnfiltratif komponent kribriform bir paterne sahiptir. DKIS ile sık birliktelik izlenir. Tübüler karsinoma benzer olarak iyi prognoz gösterirler (34,35). Mikst tübüler ve kribriform paternli tümörler sıktır. Kribriform karsinomlu alanlar invaziv duktal karsinom ile birlikte izlenebilir. Fakat bu tümörlerin prognozu, saf kribriform veya mikst kribriform ve tübüler karsinom kadar iyi değildir (33).

2.6.5. Medüller karsinom

Tüm meme karsinomlarının %5-7' sini oluşturur. Sıklıkla 50 yaş civarı kadınlarda görülür. Genellikle 2-3 cm büyüklüğünde, mobil, yuvarlak, palpe edilebilen bir kitle olarak tespit edilir. Makroskopik olarak lezyonlar, fibroadenomlara benzeyen iyi sınırlı, lobüle, grimsi-beyaz renkte, yumuşak ve homojen kıvamda kitlelerdir. Mikroskopik olarak ise: tümör hücreleri önemsenmeyecek miktarlardaki gevşek fibroblastik konnektif doku ile ayrılan, anastomozlaşan kordonlar ve tabakalar oluşturan bir sinsityum olarak büyür. Gland formasyonu yoktur. Diffüz lenfoplazmositik infiltrat ve gevşek bir stroma vardır. Komşu meme dokusunda bir in situ karsinom mevcut olabilir. Tümörü oluşturan hücreler bir veya daha fazla nükleol içeren, yuvarlak veziküle nükleuslu ve geniş sitoplazmalıdır. Skuamöz metaplazi vakaların %10-16' sında mevcut olabilir. %10 oranında da atipik tümör dev hücreleri gözlemlenebilen diğer bir mikroskopik özelliktir (5,25).

2.6.6. Müsinöz karsinom

Tüm meme karsinomlarının %2-3' ünü oluştururlar. Neoplastik hücreler, ya tamamen boş ya da çok az miktarda intraselüler müsin içerirler. Birkaç taşlı yüzük hücrelerinin oluşturduğu yuvalar görülebilir. Daha çok 60 yaş üzeri kadınlarda görülür. Makroskopik olarak tümör, parlak jelatinöz görünümlü ve yumuşak kıvamlıdır. Tümörün boyutları 0,5 cm ile 20 cm arasında değişir. Mikroskopik olarak ise tipik kolloid karsinom geniş müsin gölcükleri içerisinde yüzen, dar, eozinofilik

sitoplazmalı, uniform, yuvarlak hücrelerin küçük gruplarından meydana gelir. Geleneksel olarak müsinöz karsinomun pür ve miks varyantları tanımlanmıştır. İDK mikst tümörlerde kolloid paternle birlikte bulunan en yaygın tümördür (5,25).

2.6.7. Nöroendokrin tümörler

Her ne kadar histolojik ve immünohistokimyasal özellikleri karsinoid tümörlere benziyor olsa da, birkaç çalışmada İDK da karsinoid özellikler eşlik etmeden argirofili gösterilmiştir. Ek olarak bu çalışmalarda, müsinöz karsinomların büyük bir bölümünün, in situ karsinomların bazılarının ve birkaç invaziv lobüler karsinomun argirofili olduğu tespit edilmiştir (36).

2.6.8. İnvaziv papiller karsinom

İyi prognozlu, %1-2'den az görülen meme tümörleridir. Sıklıkla postmenopozal hastalarda görülür. Diğer meme kanserlerinden ayırıcı belirgin makroskobik bir özelliği yoktur (5,24). Mikroskobik olarak, sınırlı ince veya küt papillalar ve bunların solid alanlar şeklinde stromaya uzanımları ile karakterlidir. Genellikle grade II tümörlerdir. Vakaların %25'inde duktal in situ karsinom mevcuttur. Üçte birinde lenfatik invazyon vardır (26).

2.6.9. Apokrin karsinom

Tümör hücrelerinin sitolojik ve İHK olarak %90'dan fazlasını apokrin hücrelerin oluşturduğu bir karsinomdur. Prospektif serilerde meme tümörleri içinde görülme sıklığı %0,4 bulunmuştur (26,37).

2.7. Meme Kanserinde Risk Faktörleri

2.7.1 Yaş

Meme kanseri sıklığı yaşla belirgin ve sürekli şekilde artmaktadır. Bütün meme kanserli hastaların %75'ine postmenopozal dönemde tanı konmaktadır. Meme kanseri gelişme riski 25 yaşında 1/19608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8'dir (38).

2.7.2. Memenin benign hastalıkları

Fibrokistik meme hastalığı, meme kanseri ile ilişkili değildir. Ailesinde meme kanseri öyküsü olmayan kadınlarda atipi içeren hiperplazi meme kanseri için %8 risk oluştururken bu oran ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda %20'dir (39).

2.7.3. Kanser öyküsü

Kendisinde daha önce endometrium ya da over kanseri olan hastalarda meme kanseri riski 2 kat artmıştır. Meme kanserli hastalarda karşı memede meme kanseri gelişme riski yılda (%1–20) arasındadır (40).

2.7.4. Fiziksel aktivite

Özellikle fiziksel aktivitenin meme kanserinin ortaya çıkması üzerine etkisini araştıran çalışmalar olmamasına rağmen, kohort çalışmaları daha aktif bir yaşamın meme kanseri riskini azaltabileceğini desteklemektedir (41).

2.7.5. Radyasyon

Otuz yaşından önce iyonizan radyasyona maruz kalmak meme kanseri riskini artırmaktadır. Kırk yaşından sonra iyonizan radyasyona maruz kalanlarda meme kanseri riskinde artma gözlenmemiştir. Bu nedenle 30 yaşın üzerindeki kadınlarda mamografi meme kanseri riskini artırmamaktadır. Atom bombasına maruz kalmış kadınlarda meme kanseri riski 3 kat artmıştır. Lenfoma nedeniyle radyoterapi alan kadınlarda da özellikle 10. yıldan sonra meme kanseri sıklığı artmaktadır (40).

2.7.6. Alkol

Alkol tüketimi meme kanseri riskini artırmaktadır. Alkolün meme kanseri üzerine etkisi diyetle düşük folat alımı ile ilişkili olabilir. Diyette bulunan folat alkolün olumsuz etkisini azaltabilir (42).

2.7.7. Doğurganlık, emzirme ve hormonlar

Endojen östrojen ve progesterona maruziyet meme kanseri riskinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Otuz yaşından sonra tek doğum yapan kadınlarda meme kanseri riski 18 yaşından önce doğum yapan kadınlara göre 2 ile 5 kat fazladır. Erken adet görme (<12 yaş) ve geç adetten kesilme (>55 yaş) meme kanseri riskini artıran

faktörlerdir. Emzirme üzerine veriler çelişkilidir. Uzun süreli emzirmeler riski azaltabilir (38,43).

Oral kontraseptifler meme kanseri gelişme riskini küçük oranda (1,24 kat) artırmaktadır. Oral kontraseptif kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalmaktadır (44). Menopoz sonrası hormon replasmanı meme kanseri riskini artırmaktadır. Bu risk östrojen ve progesteronun birlikte kullanımı ile daha da artmaktadır. Bu risk bu ilaçların bırakılmasıyla azalmakta ama küçükte olsa risk devam etmektedir (45).

2.7.8. Aile öyküsü

Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri varlığı riski 2 kat artırmaktadır. Birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri varsa risk 4–6 kat artmıştır. Bu kişilerden biri 50 yaşından genç veya bilateral meme kanserine sahipse yaşam boyu risk %50'ye ulaşabilmektedir (40).

2.7.9. Genetik yatkınlık

Meme kanserlerinin %5-10'u kalıtsaldır. Özellikleri en iyi belirlenmiş genetik risk faktörleri BRCA-1 ve BRCA-2'deki gen mutasyonlarıdır. Bu genler, tümör supresör genlerdir ve DNA hasarının onarılması ile ilişkili rolleri vardır. Bu gen mutasyonunu taşıyanlarda meme kanseri ortalama 45 yaşında gelişmektedir. 35 yaşın altında meme kanseri gelişen hastalarda bu mutasyonlar daha sık görülür. BRCA-1 taşıyıcılarında ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40–80, over kanseri gelişme riski %40'dır. BRCA-1 gen mutasyonu ile ilişkili meme kanserleri sıklıkla hormon reseptörleri ve HER-2 negatiftir. İDK tipindedirler. Yüksek mitotik oran, yüksek tümör grade'i ve yüksek oranda P53 mutasyonu özelliklerine sahiptirler. BRCA-2 gen mutasyonlu hastalarda ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40–70, over kanseri gelişme riski %20'dir. Erkek meme kanserleri sıklıkla BRCA-2 gen mutasyonu ile ilişkilidir. Bu mutasyonla ilişkili meme kanserleri sporadik meme kanserlerine benzer oranda östrojen reseptörü pozitifdir. BRCA-2 gen mutasyonu aynı zamanda endometrium, prostat, pankreas ve mide kanseri gelişme riskini de artmıştır. Ataksia-telenjiektazi, Li-Frumani, Peutz-Jeghers ve Cowden sendromlarında da meme kanseri gelişme riski artmıştır (40).

2.8. Etyoloji ve Patogenez

Meme kanseri biyolojik ve klinik açıdan heterojen özellikler göstermektedir. Meme kanserinde oluşan denetimsiz hücre çoğalması genellikle genomik instabilite belirtileri ve belirli epitelyal özelliklerin ortadan kalkması gibi değişiklikler sergilemektedir. Bu yüzden kanser gelişimine neden olan moleküler mekanizmaların ve her hastanın tümörünün özelliklerinin belirlenmesi ve buna en uygun tedavi yönteminin uygulanması büyük önem taşımaktadır. Deney hayvanlarında ve in vitro meme tümörleri üzerinde yapılan çalışmalar, meme kanseri gelişiminde belli başlı üç etkinin önemli rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (29).

2.8.1. Genetik değişiklikler

17. ve 13. kromozomlarda yer alan BRCA1 ve BRCA2 genleri, Li- Fraumeni sendromunda p53 tümör supresör gen defekti, Cowden sendromunda 10q' daki bir lokus kaybı ve ataksia telenjiektazi gen defekti, otozomal geçişli familyal olguların büyük kısmından sorumludur. Bu genler tümör supresyonu ya da DNA tamirinde görevlidirler. Diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de mutasyonlar onkojen ekspresyonunda artmaya ve tümör supresör genlerin fonksiyonlarında kayıplara yol açmaktadır. Bu genlerin en karakteristiklerinden biri epidermal büyüme faktör reseptör ailesinden cerb-B2'dir. İnsan meme kanserlerinde en çok değişikliğe uğrayan gen p53 olup siklin bağımlı kinazların inhibitörlerini aktive ederek hücre siklus progresyonunu inhibe eder. Sitokinler ve siklinler hücre siklusunda hücrenin G1 fazından S fazına geçişinde rol oynarlar (29).

2.8.2. Hormonal etkiler

Meme kanseri oluşumu ile ilgili bilinen hormonal risk faktörlerinin, memenin östrojene ve muhtemelen progesterinlere kumulatif maruz kalması ile ilgili olduğu sanılmaktadır (46,47). Normal meme epiteli östrojen reseptörlerine (ER) ve progesteron reseptörlerine (PR) sahiptir. ER ve PR duktal ve lobuler hücrelerde luminal bölgede yer almaktadır ve 25 yılı aşkın süredir hormonal tedaviye cevap yeteneğini değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır. Meme tümörlerinin %60-70'i ER (+) olduğu halde ancak bunların yarısı ile üçte ikisi hormonal tedaviye yanıt

verir. Buna karşılık ER (-) hastaların da bir bölümü hormon tedavisinden yararlanırlar. Bunun nedeni bilinmediği gibi normal ve malign hücrelerdeki reseptörlerin yapısal ve işlevsel açıdan aynı özellikleri taşıyıp taşımadığı da henüz bilinmemektedir. Endokrin tedaviye yanıt açısından önemli rol oynayan PR ekspresyonu, östrojen hormonu ve reseptörünün etkileşimi ile regüle edilmektedir. Normal insan meme epitelinde PR'nin ER'ye bağımlı olup olmadığı ve luminal hücrelerde bu iki reseptörün birlikte bulunup bulunmadığı netleşmemiştir. PR (+) kanserlerin %70'i hormonal tedaviye cevap verirken PR (-) kanserlerin de %25-30 kadarı hormonal tedaviden yararlanır (48).

2.8.3. Çevresel faktörler

ABD ve batı ülkelerinde meme kanseri insidansının 4-7 kat fazla oluşu, bu ülkelere dışarıdan göç edenlerde de birkaç jenerasyon sonrasında kanser oranının artması yaşam alışkanlıkları ve beslenme özelliklerinin (yağdan zengin, alkol alımı vb) etyolojide rol oynadığı düşüncesini desteklemiştir. Radyasyona maruz kalanlarda DNA hasarına bağlı olarak 10-15 yıllık bir süre içerisinde meme kanseri riskinde %20-30'a varan artışlardan bahsedilmektedir (29,26,49)

2.9. Meme Tümörlerinde Prognostik Faktörler

Her 8 kadının birinde hayatlarının herhangi bir döneminde bu kanser gelişimi söz konusudur. İnfiltratif meme karsinomlarını tedavi etmek için çok çeşitli ve agresif tedavi rejimlerinin kullanılması prognozu doğru bir şekilde belirlemeyi önemli kılmaktadır. Çünkü böylesi tedavilerin çok yaygın toksik etkileri mevcuttur. Üzerinde daha çok çalışılmasına ve yenilerinin bulunmasına açık olan prognostik faktörler aşağıda gösterildiği gibi çeşitli alt gruplar altında sınıflanmıştır (5-7)

2.9.1. Yaş

Teşhis esnasında 50 yaştan küçük olanlarda prognoz iyidir. 50 yaşından sonraki, özellikle çok yaşlı kadınlarda yaşama oranı düşmüştür. Bununla birlikte bazı çalışmalarda çok genç yaştaki kadınlarda (<35 yaş) prognozun yaşlı kadınlarla aynı olduğu ve bunların nüks ve uzak metastaz açısından yüksek riske sahip oldukları

gösterilmiştir (17). Ayrıca yaş ile diğer klinikopatolojik değişkenler arasında hiçbir korelasyon gözlenmemiştir (50,51).

2.9.2. Irk

Siyah kadınlarda meme kanserlerinde her stage için daha düşük bir sağ kalım oranı gösterilmiştir. Ayrıca bu kadınlarda kanser daha genç yaşta ortaya çıkmakta ve daha kötü diferansiye olma eğilimi göstermektedir (5,52).

2.9.3. Vücut ağırlığı (kilo)

Son elde edilen veriler tedavi süresince ağırlık artışının meme kanserinin rekürrens riskini artırdığı ve sağ kalımı azalttığı yönündedir. Ayrıca vücut yağ dağılımı ve obezitenin meme ve endometrial kanser riskini artırdığı gözlenmiştir (53,54)

2.9.4. Tümör boyutu ve büyüme şekli

Primer tümörün boyutu ile nodal metastaz insidansı ve prognoz arasında iyi bir korelasyon vardır (5,17,19). Atıcı ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada meme kanserlerinde tümör büyüklüğü ile hastalısız yaşam ve sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Buna göre 2 cm' den küçük, 2-5 cm arası ve 5 cm' den büyük tümörlü hastalar için 3 yıllık takipler sonucu sırası ile %100, %77, %83 hastalısız yaşam ve %100, %84, %93 sağ kalım oranları belirlemişlerdir (55). Genelde rekürrens riski tümör boyutunun artışı ile koreledir ve kanserin boyutu 1 cm'den büyük olduğunda adjuvan sistemik tedavi için potansiyel bir adaydır (6). Bir çalışmada aksiller lenf nodu negatif olgularda ortalama tümör boyutu 13,7 mm, aksiller lenf nodu pozitif olanlarda ise 17,6 mm ve ortalama intraduktal komponent yüzdesi %52 ve %26 olarak bulunmuştur (56). Multisentrik gelişen tümörlerde nüks daha sık ve prognoz daha kötüdür (5,19). Egan yaptığı çalışmada multisentrik olmayan tümörlerde prognozun daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir. Buna göre multisentrik olmayan tümörlerde 5 yıllık mortalite %25, multisentrik olanlarda ise %15 olarak belirlemiştir (19). Düzgün sınırlı tümörler infiltran sınırlı tümörlerden daha iyi prognoza sahiptir (17). Bazı çalışmalarda bilateral tutulumlu karsinomlarda, unilateral tutulumlulara oranla yaşam süresinin kısaldığı gösterilmiştir (5).

2.9.5. Histolojik türler

Meme karsinomunun tubuler, papiller, müsinöz (kolloid), adenoid kistik karsinom, medüller karsinom gibi belirli tipleri esas olarak düşük derceli kanserlerdir ve aksiller lenf nodu metastazlarının yokluğu ya da nadirliği ile relatif olarak iyi prognoz ve düşük rekürrens oranları gösterirler. Bunlarda hastaliksız yaşam oranları %100' dür. Duktal ve lobuler karsinomlarda ise bu oran %92 civarındadır (5,6). Taşlı yüzük hücreli karsinom, inflamatuvar karsinom ve karsinosarkom kötü diferansiye agresif neoplazmlar olarak bilinmektedir. En agresif tümörlerden biri olan inflamatuvar karsinom için 5 yıllık sağ kalım oranı % 11' dir. Medüller karsinomda 10 yıllık survi %51, İDK'da %46, infiltratif lobuler karsinomda %53 olarak belirlenmiştir (5).

2.9.6. Tümörün histolojik derecesi (grade)

Yaşam süresi üzerine olan etkisi en iyi araştırılmış olan parametre tümörün histolojik grade'idir. Meme kanserinin histolojik grade'lendirilmesinde Greenough ve Franz tümör hücrelerinde tubulus oluşturma eğilimi, pleomorfizm ve mitoz sayısı gibi temel özelliklere dayalı sistemler önermişlerdir. Bloom ve Richardson 1957' de 1544 vakalık bir seride yine daha önceki grade'lendirme sistemlerindeki kullanılan özellikleri ele alan bir puanlama sistemi ile grade'lendirme önermiştir. Bu sistem WHO tarafından da benimsenmiş, bazı ufak değişikliklerle günümüzde de geçerliliğini korumaktadır (17). Clayton ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Bloom-Richardson grade'lemesi ve Modifiye Scaff-Bloom-Richardson (SBR) grade'lemesinin yaşam stresi ile iyi korelasyon gösteren grade'leme şemaları olduğunu bildirmişlerdir. Modifiye SBR' da diferansiyasyon derecesi gözardı edilmiştir. Black' in nükleer grade'leme yöntemi ise nükleer ve nukleolar verileri dikkate alır (7). Yapılan bir çalışmada 5 yıllık yaşam oranları Grade I, II ve III tümörler için sırası ile %81,9, %63,4, %49,5 olarak belirlenmiştir (57). Meme kanserlerinde grade'leme için birçok sistem ortaya konulmuştur. Buna karşılık en sık kullanılan Bloom-Richardson ve Fisher' in ortaya attığı sistemler olmuştur. Bunlar histolojik görünümle birlikte nükleer görünümü de gözönüne aldığından değerlidir. Bloom-Richardson yönteminin birçok modifikasyonu olduğu bilinmektedir. Elston

ve Ellis'in ortaya koyduğu yöntem aşağıdaki gibidir. Bu yöntemde, duktal ya da tübül yapı oluşumu, hücresel pleomorfizm ve her 10 büyük büyütme alanındaki toplam mitoz sayısı skorlanmakta ve genel diferansiyasyon için skorların toplamı değerlendirilmektedir (Tablo 1) (5).

Tablo 1: Meme'nin Histolojik Semi-Kantitatif Grade'leme Metodu. (Elston ve Elis'e göre)

Özellik		Skor	
Tübül ve gland formasyonu			
Tümörün büyük çoğunluğu (>%75)		1	
Orta derecede (%10-75)		2	
Az veya hiç (<%10)		3	
Nükleer pleomorfizm			
Küçük, düzenli, uniform hücreler		1	
Orta derecede boyut artışı ve değişkenlik		2	
Belirgin değişkenlik		3	
Mitotik sayı			
Mikroskop sahası alanına bağlıdır		1-3	
Alan çapı (mm)	0.44	0.59	0.63
Alan yüzölçümü (mm ²)	0.152	0.274	0.312
Mitotik sayım			
1 puan	0-5	0-9	0-11
2 puan	6-10	10-19	12-22
3 puan	>11	>20	>23

Grade 1 – iyi diferansiye: 3-5 puan

Grade 2 – orta diferansiye: 6-7 puan

Grade 3 – az diferansiye: 8-9 puan

2.9.7. Aksiller lenf nodu tutulumu

En önemli prognostik parametrelerden biridir. Survey oranları aksiller lenf nodu tutulum oranları ile ilişkilidir. Prognostik değerler en iyiden kötüye doğru aksiller tutulum negatif, 1-3 adet lenf nodu tutulumu ve 4' ten fazla lenf nodu tutulumu şeklinde sıralanabilir. Ekstrakapsüler metastaz kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (17).

2.9.8. Damar invazyonu

İnvaziv karsinomlar etrafında vasküler invazyonun gösterilmesi erken lokal nüks ve uzak metastazlar açısından önemlidir. Aksiller lenf nodu (+) olan 33 hastanın %69'unda ve aksiller lenf nodu (-) olan 30 hastanın sadece % 26'sında vasküler invazyon görülmüştür. Baska bir çalışmada lenfatik invazyon gösteren hastaların %32' sinde, aynı invazyonu göstermeyen hastaların da %10,3'ünde nüks görülmüştür (5). Lenfatik vasküler invazyon gösteren meme kanserli hastalarda hastalıksız yaşam %83, lenfatik vasküler invazyon göstermeyen hastalarda ise %98'dir (6).

2.9.9. Cerrahi sınırlar

Bazıları cerrahi sınır ile tümör arasındaki 5 mm'lik bazıları da birkaç yağ hücresi ya da ince fibröz bağ dokusunun bulunmasını negatif kabul etmektedir. Cerrahi sınırda tümörün (+) bulunması, tedaviye etkileri ve lokal nüks açısından önemlidir (5).

2.9.10. Deri Tutulumu

Meme karsinomlarında deri invazyonunun varlığı azalmış sağ kalım oranları ile birlikte. Özellikle inflamatuvar karsinom olarak tanımlanan dermal lenf damarlarının tümöral invazyonu kötü bir prognostik işarettir. Ayrıca meme başı tutulumu da aksiller metastazlarının yüksek insidansı ile ilişkilidir (17). Meme başı ve areola tutulumu; tümör büyüklüğü, tümör areola uzaklığı ve histolojik türle ilişkili bulunmuştur. En çok intraduktal karsinomda (%80), daha sonra yaygın intraduktal komponent içeren İDK'da (%30) izlenmiştir (5).

2.9.11. Tümör Nekrozu

Tümör nekrozunun varlığı lenf nodu metastazı oranında artış ve yaşam süresinde azalış durumlarına eşlik eder (7). Nekroz, tümör boyutu ve grade' i ile ilişkilidir. Ayrıca tümör nekrozu kötü prognozla birlikte (5). Nekroz yokluğu yıllık survi oranlarında % 10'luk bir farkla önemli ölçüde daha iyi bir prognoz sağlar (7).

2.9.12.Evre

Çok güçlü bir prognostik faktördür. Meme kanserinin evrelendirilmesi hastalığın anatomik yaygınlığını değerlendirmek ve tedavinin tipini belirlemek için gereklidir. Evrelemede tümörün boyutu (T), lenf nodu metastazının olup olmaması (N) ve uzak metastazın olup olmasını (M) esas alan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (58).

MEME KARSİNOMUNDA TNM SINIFLAMASI (WHO 2003)

T- Primer tümör

Tx: Saptanamayan tümör.

T0: Primer tümöre ait bulgu yok.

Tis: Karsinoma in situ.

Tis(DCİS): Duktal karsinoma in situ.

Tis(LCİS): Lobüler karsinoma in situ.

Tis(Paget): Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı.

Not: Tümörlü Paget hastalığı tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.

T1: Tümör en büyük boyutunda 2cm veya daha az.

T1mic: Mikroinvazyon en büyük boyutu 0,1cm veya daha az.*

T1a: Tümör en büyük boyutu 0,1cm'den büyük, 0,5cm'den küçük ölçüde.

T1b: Tümör en büyük boyutu 0,5cm'den büyük, 1cm'den küçük ölçüde.

T1c: Tümör en büyük boyutu 1cm'den büyük, 2cm'den küçük ölçüde.

T2: Tümör en büyük boyutu 2cm'den büyük, 5cm'den küçük ölçüde.

T3: Tümör en büyük boyutu 5cm'den büyük ölçüde.

T4: Tümörün boyutuna bakmaksızın göğüs duvarına veya deriye direkt yayılımın bulunması.

Not: Göğüs duvarı tanımı, kaburgalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasını içerir, ancak pektoral kası içermez.

T4a: Göğüs duvarına yayılım.

T4b: Meme derisinde ödem (portakal kabuğu görünümü) veya ülserasyon veya aynı taraf memede satellit deri nodülleri.

T4c: Yukarıda belirtilen 4a ve 4b'nin birlikte görülmesi.

T4d: İnflamatuvar karsinom.**

Not:*Mikroinvazyon en büyük çapında 0,1cm'den büyük bir odağı içermeyen kanser hücrelerinin bazal membranı aşarak çevre dokulara yayılmasıdır. Birden fazla mikroinvazyon odağı varsa mikroinvazyonu sınıflamak için sadece en büyük odağın ölçüsü değerlendirilir (tüm odakların toplamını kullanmayınız).Birden çok mikroinvazyon odağının varlığı, birden çok ve daha büyük invaziv karsinomlarla birlikte olabileceğinden belirtilmelidir.

** Memenin inflamatuvar karsinomu genellikle altta bir kitle olmaksızın meme derisinin erizipeloid sınırları olan diffüz belirgin deri endürasyonu ile karakterlidir. Klinik olarak inflamatuvar karsinomun patolojik evrelemesi sırasında (T4d), eğer deri biyopsisi negatifse ve lokalize ölçülebilir primer bir kanser yoksa T kategorisi evre pTx kabul edilir. Evre T4b ve T4d'de belirtilenler hariç, meme başının retraksiyonu, veya diğer deri değişiklikleri T1,T2,T3'de de sınıflamayı etkilemeksizin görülebilir.

N- Bölgesel Lenf Nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları elde edilemiyor (örn: daha önce çıkartılmış).

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1: Aynı taraf fikse olmayan lenf nodları metastazı.

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

N2a: Birbirlerine veya diğer yapılara fikse olan aksiller lenf nodlarında metastaz.

N2b: Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz

N3: Aynı taraf infraklaviküler lenf nodları aksiller lenf nodu metastazı olarak veya olmaksızın metastazlı; veya klinik olarak aynı taraf aksiller lenf nodları ve

internal mamaryal lenf nodları metastazlı; veya aynı taraf supraklaviküler lenf nodlarında aksiller ve internal mamaryal lenf nodu tutulumu olarak veya olmaksızın metastazlı.

N3a: İnfraklaviküler lenf nodu(ları) metastazı.

N3b: İnternal mamaryal ve aksiller lenf nodu metastazları.

N3c: Supraklaviküler lenf nodu(ları) metastazı.

M- Uzak Metastaz

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

PTNM Patolojik Sınıflama

pT- Primer Tümör

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

pN- Bölgesel lenf nodları

pNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (daha önce çıkartılmış veya hiç çıkartılmamış).

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

Not: İzole tümör hücreleri (ITC), tek histolojik kesitte 0,2 mm'den büyük olmayan veya tekli tümör hücreleri veya küçük hücre kümesi olarak tanımlanır. ITCler rutin histoloji ve İHK yöntemlerle saptanabilir. Sadece ITC içeren nodlar pN için gereken toplam pozitif lenf nodu sayısına dahil edilmez fakat toplam sayıya dahil edilir.

pN1mi: Mikrometastazlar (hepsi 0,2mm'den büyük fakat hiçbiri en büyük boyutu 2mm'den büyük değil).

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

pN1a: En azından bir tanesinin en geniş boyutu 2mm'den büyük, 1-3 aksiller lenf bezinde metastaz.

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

pN1c: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu incelemesinde tespit edilen internal mammaryal lenf nodlarında mikroskobik metastaz.

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

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en az bir tanesinin çapı 2mm'den büyük.

pN2b: Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak tespit edilebilen internal mammaryal lenf nodlarında metastaz.

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

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

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

pN3c: Supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

2.10. Kanserin Moleküler Temeli

Karsinogenezin temelini ölümcül olmayan genetik hasar oluşturur. Bu tip genetik hasar (veya mutasyon) germ hücre soyunda (germ line) kalıtsal olarak aktarılabılır veya kimyasallar, radyasyon veya virüsler gibi çevresel ajanların etkisi ile kazanılabilir. Burada kullanılan "çevresel" terimi hücre metabolizmasının endojen ürünlerinin veya eksojen ajanların neden olduğu bütün edinsel defektleri

kapsamaktadır. Ancak, tüm mutasyonlar "çevresel" olarak uyarılmaz bazıları spontan veya rastlantısal olabilir (59).

Bir tümör genetik hasara maruz kalan tek bir prekürsör hücrenin klonal büyümesiyle oluşur (yani, tümörler monoklonaldır) (59).

Normal düzenleyici genlerin dört sınıfı büyümeyi inhibe eden tümör supresör genler, büyümeyi sağlayan protoonkogenler ("growth promoting protooncogenes"), programlı hücre ölümünü (apoptoz) düzenleyen genler ve DNA onarımında rol alan genler genetik hasarın başlıca hedefidir. Protoonkogenlerin mutant allelleri dominant olarak kabul edilirler, çünkü normal eşdeğer allelleri olduğu halde hücreleri transforme edebilirler. Buna karşın tümör supresör genlerin transformasyona yol açabilmeleri için her iki allellerinin de hasarlı olması gerekir, bu nedenle bu gen ailesine bazen resesif onkogenler de denir. Ancak, bu durumun istisnaları da vardır ve bazı tümör supresör genler supresör aktivitelerini tek allelin kaybı veya inaktivasyonu ile kaybedebilirler. Tek bir alleldeki hasar sonucu resesif gende ortaya çıkan bu fonksiyon kaybına haployetmezlik (haploinsufficiency) denir. Apoptozu düzenleyen genler protoonkogenler gibi dominant olabilir veya tümör supresör genler gibi davranabilir (59).

DNA onarım genleri hücre sağkalımını ve proliferasyonunu indirekt olarak etkiler. Bunu organizmanın tümör supresör genler, protoonkogenler ve apoptozu düzenleyen genler gibi diğer genlerindeki ölümcül olmayan hasarı onarma yeteneklerini etkileyerek sağlar. DNA onarım genlerindeki hata genomda mutasyona yol açarak neoplastik transformasyona yatkınlık sağlar. Böyle bir mutasyon eğilimi oluşmasına mutator fenotip denir. Bazı istisnai durumlarla birlikte bu tip bir genomik instabilite için DNA onarım genlerinin her iki alleli de inaktive olmalıdır. Bu bağlamda DNA onarım genleri, tümör supresör gen olarak da kabul edilebilir.

Karsinogenez hem fenotipik, hem de genetik düzeyde çok aşamalı bir süreçtir, Malign bir neoplazmin aşırı büyüme, lokal invazyon ve uzak metastaz yapabilme yetisi gibi çeşitli fenotipik özellikleri vardır. Bu karakteristikler aşamalı olarak kazanılır; bu fenomene tümör progresyonu denir. Moleküler düzeyde tümör progresyonu bazı durumlarda DNA onarım defektleri ile desteklenen genetik lezyonların birikmesiyle gerçekleşir (59).

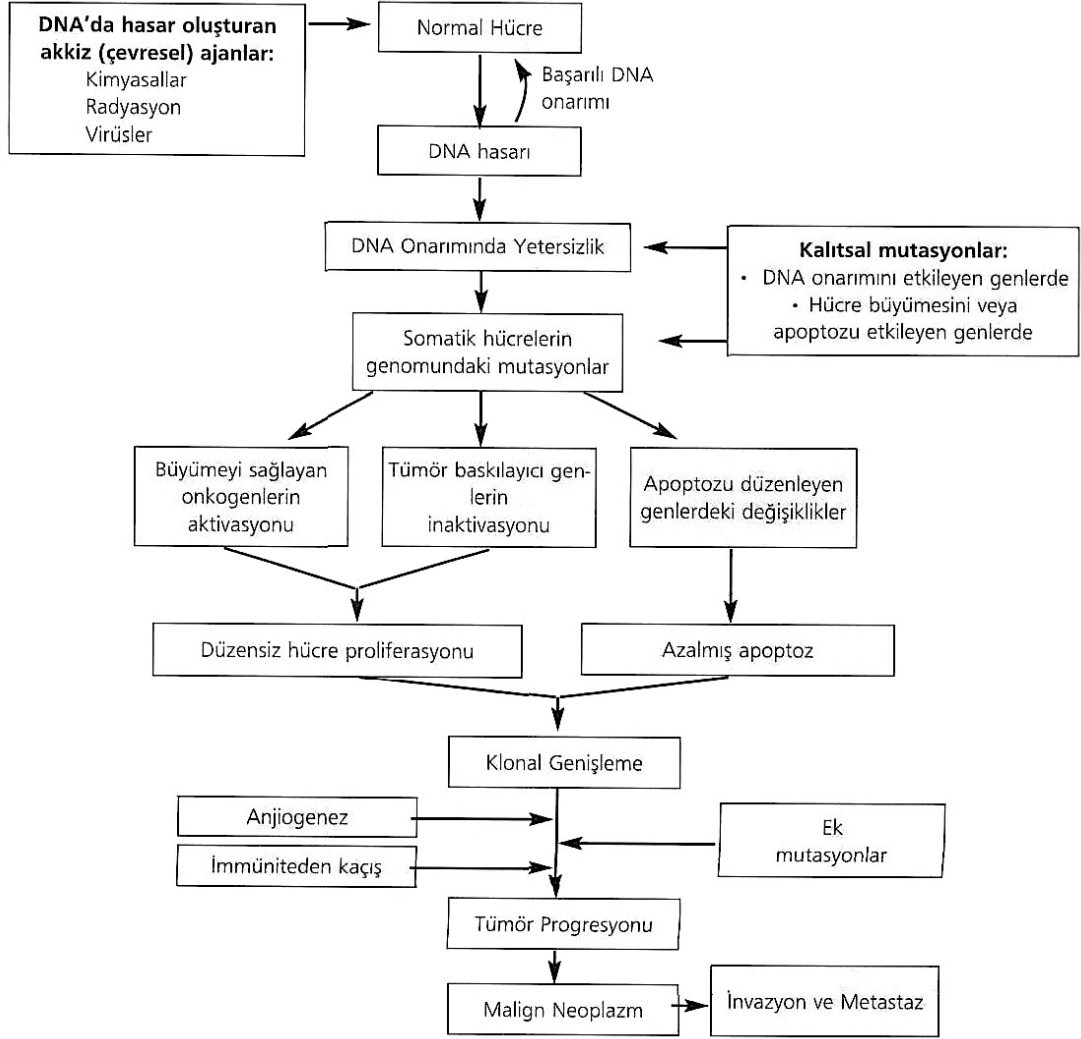
2.11. Malign Transformasyon İçin Gerekli Değişiklikler

Geçtiğimiz son iki dekatta kanserle ilişkili yüzlerce gen keşfedilmiştir. Her bir kanser geninin malignite gelişimine veya ilerlemesine katkıda bulunan spesifik disregüle edilebilir bir fonksiyonu vardır. Kansere yol açan genlerin öngörülen fonksiyonlarına dayanarak tanımlanmaları gelenekseldir. Buna karşın kanser ile ilişkili genleri hücre fizyolojisindeki malign fenotipi belirleyen yedi temel değişiklik açısından ele almak yararlıdır.

- 1- Büyüme sinyallerinin kendi kendine yetmesi: Genellikle onkogen aktivasyonunun bir sonucu olarak, tümörlerin dışarıdan uyarı olmaksızın proliferasyon kapasiteleri vardır.
- 2- Büyümeyi inhibe eden sinyallere duyarsızlık: Tümörler, normal hücrelerin proliferasyonu üzerinde inhibitör etki gösteren transformatör büyüme faktörü-B (TGF- β) gibi moleküllere ve siklin bağımlı kinazların direkt inhibitörlerine yanıt vermeyebilir.
- 3- Apoptozdan kaçma: p53 inaktivasyonu veya diğer değişiklikler sonucu tümörler programlanmış hücre ölümüne dirençli olabilirler.
- 4- DNA onarımında defektler: Tümörler karsinogenlerin veya düzensiz hücre proliferasyonunun neden olduğu DNA hasarının onarımında başarısız olabilirler.
- 5- Sınırsız çoğalma potansiyeli: Tümör hücreleri telomer uzunluğu ve fonksiyonunun korunmasıyla birlikte sınırsız proliferasyon kapasitesine sahiptir.
- 6- Süregiden anjiogenez: Tümörler en önemlisi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olmak üzere çeşitli faktörler ile uyarılan vasküler bir destek olmaksızın büyüyemezler.
- 7- İnvazyon ve metastaz kabiliyeti: Tümör metastazları kanser ölümlerinin çoğunun nedenidir ve hücre içindeki süreçlere bağlıdır veya dokunun çevresinden alınan sinyaller tarafından başlatılır (59).

Bu hücresel özellikleri düzenleyen genlerdeki mutasyonlar her kanserde görülür. Ancak kanserler arasında, aynı organda olanlarda bile bu özellikleri ortaya çıkaran genetik yollar birbirinden farklıdır. Kansere yol açan genlerde mutasyonların ortaya çıkışını, hücredeki DNA onarım makinesinin sağlamlığının

belirlediğine inanılır. Normalde DNA hasarına duyarlı olan ve DNA hasarını onaran genler bozulduğunda veya kaybolduğunda ortaya çıkan genomik instabilite, kanser hücrelerinin diğer edinsel yeteneklerini düzenleyen genlerde mutasyon oluşumunu destekler. Kanserın moleküler temelının ana prensipleri şekil 2’de görülmektedir(59).



Şekil 2: Kanser Oluşumunun Moleküler Temeli (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease'den alınmıştır)

2.12. Tümöral Anjiogenezis

Anjiogenezis yeni kapiller damar gelişimi olup, embriyonik gelişme, yara iyileşmesi ve organ hipertrofisi gibi fizyolojik olaylarda görülmektedir. Ancak kontrolsüz anjiogenezis diyabetik retinopati, ateroskleroz, kronik inflamasyon, tümör

büyümesi ve metastazı gibi birçok patolojik durumun varlığından sorumlu tutulmaktadır. Anjiogenezis ekstrasellüler matriks, solubl faktör ve hücreler arasındaki etkileşim sonucu; endotelial hücrelerin differansiasyonu, migrasyonu ve proliferasyonu ile seyreden kompleks bir işlemdir (60).

Angiogenezis birçok neoplastik ve non-neoplastik hastalığın ilerlemesinden ve etiopatogenezinde; özellikle solid tümörlerin büyüme ve metastaz yapmasından sorumlu tutulmaktadır. Tümörde hipervaskülarizasyonun başlangıçtaki bir inflamatuar olaya veya tümörün nekrotik ürünlerine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (61). Çoğu insan tümörü başlangıçta aylarca, hatta yıllarca vaskülarizasyonsuzdur. Fakat sonra vaskülarize olur ve hücre alt grupları anjiogenetik fenotipi başlatır. Prevasküler dönemde tümör iyi perfüze olur, nadiren 2-3 mm ten büyük ve milyon veya daha fazla hücre içerir. Prevasküler dönemde veya mikrometastaz döneminde hücreler hızla çoğalır, genişler, vaskülarize olur; yeni damar oluşumu yeterli olmazsa hücreler nekroza uğrar (61).

Anjiogenezisi düzenleyen pozitif ve negatif regülatörlerin varlığıdır. Tümör hücreleri bir veya daha çok pozitif regülatörle uyarıldığında anjiogenik protein ekstrasvasküler matrikse geçer ve anjiogenezisi başlatır. Kanserli hastaların biyopsi örneklerinde anjiogenezisin saptanması metastaz ve rekürrens tahminini sağlar (61). Angiogenezin gelişimi tıpkı kan pıhtılaşması gibi komplekstir. Yeni kapiller kan damarı üretimi, birbirini takip eden bir dizi basamak halinde gözlenir (62,63).

Endotel hücreleri kan damarlarının kaynağıdır. Önemli bir çoğalabilme ve göç edebilme yetenekleri vardır. Ancak yeni kan damarı gelişimi için sadece endotel proliferasyonu yeterli değildir. Kapiller gelişimdeki morfolojik olaylar şunları içerir: Ana venülde bazal membranın endotel hücreleri tarafından indüklenen degradasyonu, diğer endotel hücreleri ile uyumlu olarak yönlendirilmiş bir hareket, endotelial mitoz, lümen formasyonu, tomurcuklanma ve loopların gelişimi, yeni bazal membran üretimi ve perisitlerin toplanması (64). Bu sıra, iyileşen bir yara ya da gelişmekte olan bir embriyodaki fizyolojik anjiogenezisin morfolojik basamaklarına benzerlik gösterir. Ancak tümörlerin çoğunda, yeni kapiller yatakta zorunlu bir modifikasyon oluşmasına bağlı olarak anjiogenezis nonneoplastik hücrelerin indüklediğinden farklılaşır. Örneğin normal bir beyinde bir kapiller kan damarı genellikle her bir lümen başına 1-2 endotel hücresi içerir. Oysa beyin

tümörlerinde 5-10 endotel hücresi bir lümeni işgal edebilir (65). Hatta endotelyal tabaka içerisinde tümör hücreleri içerebilirler (66). Tümör mikro damarlanması normal dokulardaki damarlanmaya uymaz (yani arter-arteriol-kapiller-postkapiller venül-venül-ven dizilimi yoktur). Tümörler dev kapillerler, araya giren kapillerler olmaksızın arterio-venöz shuntlar içerebilirler. Hatta kan bir venülden diğerine akabilir. Ayrıca damarların organizasyonu tümörün herhangi bir lokalizasyonundan bir diğerine farklılık gösterebilir (66). Kapiller büyüme oranları (yani neovaskülarizasyonun hızı), deneysel sistem ve tümör tipine bağımlı olarak, günde 0.23 ten 0.8 mm ye kadar değişkenlik gösterebilir (67-69).

Anjiogenezis kavramının tarihçesine baktığımızda yaklaşık 100 yıl önce tümör içerisinde yeni damar gelişimlerinden bahsedildiğini görmekteyiz. Ancak bu dönemde tümör hiperemisi olarak adlandırılan bu durumun, tümör metabolitlerine bağlı basit bir dilatasyon olduğu düşünülmüştür (70). Daha sonraki bir-iki dekatta, tümörün mevcut damarlarla mı beslendiği yoksa neovaskülarizasyonun mu olduğu tartışılmış, neovaskülarizasyonu kabul edenler bile bunun tümör gelişimi için gerekli olmadığını, basit bir reaksiyon olduğunu düşünmüşlerdir. 1939 yılında, yaralanma sonucunda oluşan neovaskülarizasyonun durduğu ve gerilediği ancak tümör implantında damar gelişiminin giderek arttığı fark edilmiştir (71). 1945 yılında yapılan bir çalışmada ise, tümör implantındaki yeni damarların konakçı damarlarından köken aldığı belirtilmiştir (72). Anjiogenezis konusundaki asıl gelişimin 1971’de Folkman ile başladığını görüyoruz (73). Folkman “tümör gelişimi anjiogenezise bağımlıdır” teorisi ile bazı teorileri ortaya atmıştır:

1- Primer solid tümörlerin büyük bir çoğunluğunda muhtemelen uzamış bir avasküler evre vardır ve bu dönemde tümörler maksimum 1-2 mm çapa ulaşabilirler. Bu büyüklüğe kadar, tümör hücreleri gerekli oksijen ve besin ihtiyacını pasif difüzyon ile karşılar.

2- Bu mikroskobik tümör kitlesi matür konakçı tümör damarlarından kendisine doğru yeni kapiller damarların tomurcuklanması ve sonuçta tümöral kitleyi infiltre etmesine yol açan anjiogenezisi başlatabilir. Böylece tümöral kitlenin sürekli olarak genişlemesi ve hematojen metastaz oluşturma ortamı oluşur.

3- Anjiogenezisin tümör hücrelerinde “Tümör Anjiogenezis faktör (TAF)” adı verilen bir büyüme faktörünün ektopik olarak yapımına bağlı olduğu ortaya atılmıştır.

4- TAF yapımını ya da onun biyolojik fonksiyonunu önleyerek ya da yeni oluşan immatür kan damarlarındaki endotel hücrelerini hedef alarak tümör anjiogenezisi ve tümör büyümesini bloke etmek mümkün olabilir.

5- Bu tip tedavi yaklaşımları başarılı olursa, tümör hücrelerini eradike etmeyebilir; fakat tümör hücrelerinin daha da çoğalmasını engelleyebilir ya da belki de tümörün kan desteği olmaksızın yaşamını sürdürebileceği 1-2 mm lik boyutlara regresyonunu sağlayabilir.

Bundan sonraki yıllarda, tümör damarları yeni çoğalan kapillerler midir, anjiogenezis prosesindeki adımlar nelerdir, anjiogenezis nasıl kantifiye edilebilir, in vivo olarak tümör hücrelerinden salınan anjiogenik faktörler endotel gelişimini nasıl stimüle eder gibi sorulara cevap aranmıştır. 1980 ortalarına gelindiğinde tümör gelişiminin anjiogenezise bağımlı olduğuna dair pek çok delil toplanmış, tümördeki yeni kapiller artışının tümör hücre popülasyonundaki her bir ilave artışa öncülük ettiği ve anjiogenezis inhibe edilirse tümörün durağan olarak kalacağı görüşleri kabul görmüştür (74,75). Ayrıca tümör hücrelerinde, endotel hücreleri, mast hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilen, anjiogenezisi durduran (anjiostatik) ve stimüle eden (anjiogenik) bazı maddeler identifiye edilmiştir (76-81).

Ayrıca bazı çalışmalarda tümör anjiogenezisinin olduğu alanlarda mast hücre kümeleri izlenmiş olup endotel hücrelerini mitojenik etkileri ile uyardıkları gösterilmiştir (82,83).

Metastazlarda olduğu gibi anjiogeneziste de matriks metalloproteinazlarına ihtiyaç vardır. Tümör hücrelerinden salınan bazik fibroblastik growth faktör (bFGF), VEGF gibi anjiogenik maddelerin endotel hücrelerinden ekstrasellüler matriksi eritebilme yeteneği olan proteaz, plazminojen aktivatörleri ve kollejenazların yapımını artırdığı gösterilmiştir (84-86). VEGF, asidik ve bazik FGF, en önemli anjiogenik maddelerdir (87,88). Diğer muhtemel faktörler ise platelet türevli growth faktör, transforming growth faktör alfa ve beta, anjiotropin, anjiogenin ve tümör nekrozis faktör alfa'dır. Buna karşılık interferonlar, platelet faktör 4 gibi nonspesifik, anjiostatin ve endostatin gibi spesifik anjiogenez inhibitörleri bulunmaktadır (87-93).

İnsan tümörlerinin çoğu, saptandığında neovaskülarizedir. Ancak deneysel ve klinik veriler bu tümörlerin aylarca ve yıllarca anjiogenik olmadan kaldığını göstermektedir (94). Tümörler, kapillerleri geçebilecek mi, kan akımı ile bağlantı sağlayabilecek mi sorusunda en belirleyici faktör kritik lokal dengenin anjiogenik faktörler lehinde bozulmuş olmasıdır (95). Vaskülarizasyonla birlikte replike olan hücrelerin total popülasyonu önemli ölçüde artar (96). Hızlı bir büyüme, invazyon ve çevre dokulara bası oluşur.

İnvazyon oluşması için neovaskülarizasyon şart değildir (97). Anjiogenezis ise invazyonu kolaylaştırır ve tümörlerin genişlemesine izin verir (98). Endotel hücrelerinden salınan proteolitik maddeler, tümörün invazivliğine katkıda bulunabilir.

Tümörler 1-2 mm den daha fazla büyüyecekleri zaman kapillerlerle bağlantı kurmak zorundadır. Neovaskülarizasyonla birlikte, beslenme ve artıkların değişimi problemi geçici olarak çözülmüştür. Hem tümör hücreleri hem endotel hücreleri için gerekli olan büyüme faktörleri sağlanır (67,99). Tümör hücreleri vaskülarize olduklarında sadece kanlanmakla kalmaz, aynı zamanda endotel hücrelerinden parakrin sitimuluslar da alır (98,100). Kan akımı yokluğunda tümör hücreleri tercihen endoteller boyunca büyür (98). Parakrin sitimuluslar iki yönlü işler. Tümör hücreleri ve endotel hücreleri birbirlerinin proliferasyonunu stimüle ederler (78).

Vaskülarize bir tümörde tüm tümör hücreleri anjiogenik değildir. Çok iyi vaskülarize tümörlerde bile mikrodamar dansitesinin düşük olduğu alanlar ve yüksek olduğu alanlar gözlenir ve anjiogenik aktivite heterojendir. Tümör popülasyonu genişledikçe de anjiogenik özellik kazanmış tümör hücre varyantlarının oluşma ihtimali artar (97). Metastazların klonal orijini nedeniyle yüksek oranda anjiogenik hücreler içeren tümörler daha büyük ihtimalle yaygın metastaz yapar. Çünkü hedef dokulara ulaştığında zaten anjiogenik özellik taşırlar (101). Bir tümör hücresi başarıyla metastaz yapabilmek için, damar sistemine girmek, dolaşımda canlı kalabilmek, hedef organın mikrodamarlarında duraklayabilmek, damar sisteminden dışarı çıkabilmek, hedef organda büyüebilmek ve anjiogenezi indükleyebilmek gibi çeşitli bariyerleri aşabilmelidir (97,101,102). Deneysel çalışmalarda, neovaskülarizasyondan önce, tümör hücrelerinin nadiren dolaşıma girdikleri gösterilmiştir (103). Yüksek mikrodamar dansitesi ise yüzey alanını artırarak

hücrelerin dolaşıma girmesini kolaylaştırır ve hücreler sürekli olarak dolaşımda bulunurlar. Tümör hücresi anjiogenik iken metastaz yaparsa, saptanabilir tümör oluşturma ihtimali daha fazladır. Metastatik kaskadın başında olduğu kadar sonunda da anjiogenezise ihtiyaç vardır. Tümör hücresi başarıyla metastaz yapmış olsa bile hedef organda hemen vaskülarize olmayabilir ve mikroskopik düzeyde kalabilir (96).

Klinik veriler metastatik potansiyelin ve prognozun anjiogenezis şiddetine bağlı olduğunu desteklemektedir (97). Bu nedenle anjiogenezisin şiddeti belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu konuda kullanılan yöntemler, mikrodamar dansitesinin saptanması, anjiogenik faktörlerin kan ve idrarda ölçülmesi, anjiogenik proteinlerin doku düzeylerinin saptanmasıdır. Weidner'in yöntemi ile invaziv meme kansinomlarında histolojik kesitlerde belirlenen mikrodamar dansitesi değerlerinin, çap, grade vb. diğer prognostik faktörlerden daha fazla oranda metastaz riskini belirleme fırsatı verdiği gözlenmiş ve bu bulgu değişik çalışmalarla diğer birçok tümörde de konfirme edilmiştir (97,104,105,106). Kan ve idrarda anjiogenik proteinlerin saptanması hastalık ilerlemesini belirlemede ve tedavide yol gösterici olabilir. Renal hücreli kansinomlarda serumda bFGF değerleri yüksek bulunmuş, bunun dokudaki damar dansitesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yine renal hücreli kansinomlarda bFGF nin doku düzeyi ile ölüm riski arasında korelasyon mevcuttur (107). Ayrıca mesane kansinomunda da VEGF değerleri yüksek olanlarda, daha fazla metastaz yapma özelliği saptanmıştır (108). Ancak her zaman tek bir protein ile ilişki saptanmayabilir. Çünkü daha önce de belirtildiği gibi anjiogeneziste önemli olan anjiogenik ve anjiostatik maddeler arasındaki net balanstır.

2.13. Mast Hücreleri

Mast hücreleri çok işlevli efektör hücrelerdir (109). İlk kez 1878 yılında Paul Ehrlich tarafından tanımlanmıştır. Mast hücrelerinin sahip olduğu büyük granüller yüzünden Paul Ehrlich bu hücrelerin yakınında buldukları doku hücrelerini besleyip, desteklediği kanısına varmıştır. Bu yanlış kanısından yola çıkarak bu hücrelere mastzellen yani besleyen hücreler adını vermiştir. Bugün mast hücrelerinin bağışıklık sisteminin bir parçasını oluşturduğu bilinmektedir (110). Genellikle oval ya da yuvarlak şekilde, 4-20 mikronmetre çapındadır. Tek oval nükleusları, çok sayıda sekretuar granül içeren sitoplazmaları vardır. Sahip oldukları salgı granülleri

0,1-0,4 mikronmetre çapındadır. Bu granüller ganglion, file ya da kristal şeklindedir. Bunların varlığı mast hücrelerinin statik durumunun göstergesi sayılır. Sitoplazma aynı zamanda mikrotübüller, lipit cisimcikleri, araşidonik asit ve siklooksijenaz içerir (111).

Hematopoetik progenitör hücrelerden kaynaklanırlar. Kemik iliği ve periferik kanda mast hücre progenitörleri gösterilmiştir (109). Bu hücrelerin göç ederek çeşitli organlarda farklılaşıp olgunlaştıkları düşünülmektedir. Mast hücrelerinin gelişim ve farklılaşmalarında sitokinler ve başka faktörler karmaşık bir ağ içinde etki yaparlar. Büyüme faktörlerinin en önemlisi kök hücre faktörüdür. Bu faktör, mast hücre büyüme faktörü veya KİT ligandı olarak da adlandırılır. Kök hücre faktörü, mast hücrelerinin uncommitted CD34 pozitif progenitör hücrelerinden gelişmesini sağlar (112). Kök hücre faktörünün mast hücreleri ve mast hücre progenitörleri üzerindeki etkileri c-kit protoonkogeni tarafından kodlanan ve stem cell faktör (SCF) için tirozin kinaz yapısında bir reseptör olan KİT aracılığı ile olur. Farklılaşmamış mast hücre progenitörleri CD34, CD13 ve c-kit eksprese ederler. Olgunlaşma esnasında CD34 ile birlikte başka bazı reseptörleri kaybederler, ancak c-kit eksprese etmeye devam ederler (113). İki tip mast hücresi tanımlanmıştır; bağ dokularında bulunan mast hücreleri ve mukozal mast hücreleri. Mukozal mast hücrelerinin aktiviteleri T hücrelerine bağımlıdır. Bağ dokularında bulunan mast hücreleri çok sayıda bazofilik granül içerir (110).

Bağ dokusu mast hücreleri ve mukozal mast hücreleri fenotipik ve fonksiyonel açıdan belirgin farklılık göstermezken granül proteazlarının kimaz veya triptaz olmasına göre bir heterojenite söz konusudur. Buna göre mast hücreleri özellikle dış ortamla dolaylı ilişkide olan mukozalarda bulunan triptazdan zengin "Mast Cell Triptaz" ile dış ortamdan izole olan vücut bölgelerinde bulunan ve sinir sonlarıyla kan damarlarının yakınında yerleşip her iki proteaz türünü de granüllerinde taşıyan "Mast Hücre Triptaz/Kimaz" alt sınıflarına ayrılır (13,14). Mast Cell Triptaz daha çok akut yangısal olaylarda rol alırken, Mast Hücre Triptaz/Kimaz kronik olaylarda ve bağ dokunun yenilenme sürecinde rol oynar (115). Mast hücreleri kan damarları, lenfatikler ve sinir liflerinin çevresinde yerleşirler. İmmün cevap, inflamatuvar reaksiyon ve doku tamirinde yer aldığından özellikle dış ortam ile

sürekli temas eden deri, solunum sistemi, akciğer, gastrointestinal sistem ve üriner sistemde çok sayıda bulunurlar (111).

Mast hücreleri fagositoz yapar, antijen işler, sitokin üretir, vazoaktif madde salgırlar. Mast hücreleri membranlarında immünglobulin E (IgE), immünglobulin G ve kompleman reseptörleri bulunur. Yüksek afinitesi yüzünden mast hücreleri IgE ile kaplanır. Allerjik reaksiyonlarda allerjenin bu reseptörlere bağlanmasıyla aktive olurlar. Aktive olduktan sonra hızlıca granüllerini ve çeşitli hormonal mediatörleri interstisyuma salarlar (110). Mast hücreleri başlıca üç gruba ayrılan çok sayıda biyolojik aktif mediatörün kaynağıdır:

1. Granüllerde depo edilenler: Histamin, serotonin, adenozin, heparin, triptaz, kimaz, elastaz, kollajenaz, karboksipeptidaz A veya B, katepsin, asit hidrolaz, oksidatif enzimler, β - galaktozidaz, β -glukorinidaz, arilsülfataz , β - heksaminidaz, kemotaktik faktörler
2. Uyarıdan sonra de novo sentezlenenler: Lipit mediatörler (PAF), membran fosfolipit transformasyon ürünleri, prostaglandinler, lökotrienler, tramboksan
3. Sitokinler: İnterlökin (IL) 1,3,4,5,6,8,10, GM-CSF, TNF- α , TGF- β , VEGF, bFGF (111).

Mast hücreleri tümör stromasında birikmiş halde bulunurlar (116). Mast hücreleri sekretuar granüllerinde depoladıkları klasik pro-anjiogenik faktörler olan VEGF, FGF-2, PDGF ve IL6 sentezleyerek tümör anjiogenezinin oluşmasına aracılık ederler (117,118). Deneysel hayvan modellerinde tümör hücreleri etrafında toplanan mast hücrelerinin anjiogenezis için gerekli olduğu, tümör büyümesinde ve metastazda etkili oldukları gösterilmiştir (119,120). Yine insan ve hayvanlarda baş boyun, gastrik, akciğer ve kutanöz malignitelerde mast hücreleri tümör anjiogenezisi ile uyumlu bir ilişki gösterir (121,122).

2.13.1. Triptaz

Triptazlar seçici olarak mast hücrelerinde bulunan tripsin benzeri substrat spesifik özelliğe sahip serin proteaz ailesidir (123-125). Bunlardan β II-triptaz mast hücre granüllerinde depolanırken, α -protriptazlar sağlıklı bireylerde ve akut seyirli olmayan sistemik mastositoz durumunda mast hücrelerinden salgılanan kandaki en önemli inaktif proenzim özelliğindeki triptaz formudur (123).

β Triptaz, mast hücre granüllerinde en çok depolanan mediyatördür. Kronik yangılarda, doku yenilenmesinde ve çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rol oynar. Extracellular-regulated kinases'i aktive ederek hücrelerde DNA sentezini ve proliferasyonu artırmak yoluyla insan akciğerinde, köpek trakeasının düz kas hücre kültüründe ve kemiricilerin akciğerindeki fibroblastlar üzerinde mitojenik etki gösterir (13,125,126).

In vivo ve in vitro koşullarda fare mast hücreleri triptazının fibrinojeni yıkımlamak yoluyla antikoagülan etki gösterdiği de bildirilmektedir (127). Bu etkisinin, aşırı duyarlılığın bulunduğu bölgelerde dokular içine sızan plazmanın pıhtılaşmasını önlemek yanında, doku ve damar yenilenmesinde de rol oynadığı ifade edilmektedir (127,128). Ancak insandaki antikoagülan aktivitenin triptazın intrinsik aktivitesinden çok, heparin ile oluşturduğu kompleks sayesinde meydana geldiği vurgulanmaktadır (125). Triptaz dolaylı yollarla damar geçirgenliğinde artışa yol açar (127-129).

β triptaz özellikle proteaz aktive edici reseptör-2 içeren keratinositler, fibroblastlar, enterositler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, spermium ve bazı tümör hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar (128). Böylece astım, kronik obstruktif akciğer hastalıkları ve pulmoner fibrozis gibi fibro-proliferatif hastalıkların gelişiminde önemli rol oynar (130).

2.13.2. Kimaz

Serin proteaz ailesinin bir ürünü olan kimazların ilk olarak 1959'da mast hücrelerinde lokalize olduğu belirlenmiştir. Bunlar kimotripsin benzeri substrat spesifitesine sahiptirler (123). Kimazlar inaktif prekürsörler olarak sentezlenirler, ancak mast hücre granüllerinde negatif yüklü heparin ve kondroitin sülfata bağlanarak aktif enzimler olarak depolanırlar (131). Kimazlar α ve β olarak iki gruba ayrılır. Memeli mast hücresinde α -kimazlar yaygın olarak bulunur.

Kimazlar geniş peptidolitik aktivite gösterirler ve çeşitli fonksiyonlara sahiptirler. Örneğin mukozal mast hücrelerinden parazit ve parazit antijenlerine karşı inflamatuvar yanıt oluşturmak için kimaz salgınır. Kimazlar anjiotensin 1'den anjiotensin 2'ye dönüşümünde etkili olarak hipertansiyon ve aterosklerozda etki gösterirler (132).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı'nda 2003 ve 2012 yılları arasında modifiye radikal mastektomi ve lumpektomi sonrası tanı almış 66 meme karsinomuna ait Hemotoksilen &Eosin (H&E) boyalı lamalar, patoloji raporlarıyla birlikte tekrar gözden geçirildi. Hastaların tanı anındaki yaşları, tümörün hangi memede olduğu, nasıl bir cerrahi uygulandığı, en büyük tümör çapı, histolojik grade'i, histolojik tipi, lenfovasküler, perinödal ve yağ dokuya invazyon olup olmadığı, tümör nekrozunun olup olmadığı, pozitif aksiller lenf düğümü sayısı, ER/PR/Cerb-2 durumu kaydedildi.

Hastalara ait tüm H&E boyalı lamalar ışık mikroskopunda gözden geçirilirken tümörün morfolojisini en iyi yansıtan, tümör damarlanmasının en iyi seçildiği, çevre doku ile ilişkisini de temsil eden lamlara ait parafin bloklar seçildi. Bu bloklar %10'luk formalin fiksasyonu ve rutin doku takibi sonucu hazırlanmış parafin bloklardı.

3.2. İmmünohistokimyasal Boyama

Seçilen bu bloklar rotary mikrotom ile İHK boyama yapmak için Poli L lizinli lamlara her biri 3 mikron kalınlıkta 3 adet kesit alındı. Kesit aşamasından kapama aşamasına kadar geçen süreç aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır.

1- Deparafinizasyon: 37 °C etüvde 1 gece (14 saat) bekletildi.

İki değişim Xylende 15'er dakika bekletildi.

2- Hidrasyon: İki değişim Alkolde 10'ar dakika bekletildi (önce%96'lık sonra %70'lik alkol).

Kesitler distile suya alındı ve iyice yıkandı.

3- Enzim aşaması ;

CD31: 750 watt mikro dalgada 15 dakika EDTA uygulandı, oda ısısına gelinceye kadar soğutuldu.

MCch: 750 watt mikro dalgada 15 dakika CİTRATE BUFFER uygulandı, oda ısısına gelinceye kadar soğutuldu.

MCtr: 750 watt mikro dalgada 15 dakika CİTRATE BUFFER uygulandı, oda ısısına gelinceye kadar soğutuldu.

(Kullanılan primer antikorların özellikleri tablo 1’de belirtilmiştir.)

4- Enzim aşaması bittikten sonra kesitler distile suya alındı ve yıkandı.

5- %3’lük hidrojen peroksit solüsyonunda 10 dakika bekletilerek endojen peroksidaz blokajı sağlandı.

6- İki değişim distile suyla yıkandı.

7- Solüsyonların dokuların dışına taşmaması ve üzerlerinden akmaması için dokuların etrafı hidrofobik kalem (pap pen kalem) ile çizildi.

8- Kesitler 2 değişim PBS (phosphat buffer saline) solüsyonunda 5’er dakika bekletildi.

9- Nemli ve ılık ortamın oluşması için immunhistokimya boyama tezgahının (humidity chamber) içine ılık su konuldu ve kesitler tezgaha dizildi. Lamlara Ultra V blok damlatılarak 3 dakika bekletilerek protein blokaj uygulandı.

10- İki değişim PBS solüsyonunda 5’er dakika bekletildi.

11- Lamların üzerine Primer antikor damlatıldı ve CD31 30 dakika, MCch 20 dakika, MCtr 20 dakika bekletildi.

12- İki değişim PBS solüsyonunda 5’er dakika bekletildi.

13- Biotinylated (sarı link) solüsyonunda 20 dakika bekletildi.

14- İki değişim PBS solüsyonunda 5’er dakika bekletildi.

15-Pembe Linke (Streptavidin) solüsyonunda ve 20 dakika bekletildi.

16- İki değişim PBS solüsyonunda 5’er dakika bekletildi.

17-DAP Chromogen Solusyonuna alındı ve 5-10 dakika bekletildi

18- İki değişim distile suda yıkandı.

19-Mayer Hematoksilende 1 dakika zıt boya yapıldı.

20-Çeşme suyunda iyice yıkandı.

21-Dehidrate edildi.(Önce %70’lik, sonra %80’lik, en son olarakda %96’lık alkollere 10’ar kez girildi)

22-Xylene alındı ve 15 dakika bekletilerek kesitler parlatıldı.

23-Boyanan kesitler entellan ile kapatıldı.

Tablo 1: Kullanılan primer antikorların özellikleri

ANTİKOR	KLON	KONSANTRASYON	ÜRETİCİ FİRMA	POZİTİF KONTROL	PRİMER ANTİKOR BEKLEME SÜRESİ	ENZİM AŞAMASI
CD31/PECAM AB-1		1:100	Thermo scientific	Plasenta	30 dakika	EDTA
MCtr (MAST CELL TRYPTASE AB-2)	AA1	1:2000	Thermo scientific	Tonsil	20 dakika	CİTRATE BUFFER
MCch (MAST CELL CHYMASE AB-1)	CC1	1:2000	Thermo scientific	Tonsil	20 dakika	CİTRATE BUFFER

3.2. İmmunhistokiyasal Boyanmanın Değerlendirilmesi

3.2.1. MCtr pozitif hücreler (MCT) ve MCch pozitif hücrelerin (MCC) sayımı

MCtr ve MCch İHK boyalarla ile pozitif olarak boyanan mast hücreleri ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse 80i) 10 büyük büyütme alanında sistematik olarak sayıldı ve toplamları alındı. Sayım yapılan alanlar seçilirken tümörün çevresi ve pozitif boyanmanın en yoğun olduğu alanlar olmasına dikkat edildi (resim 3, resim 4).

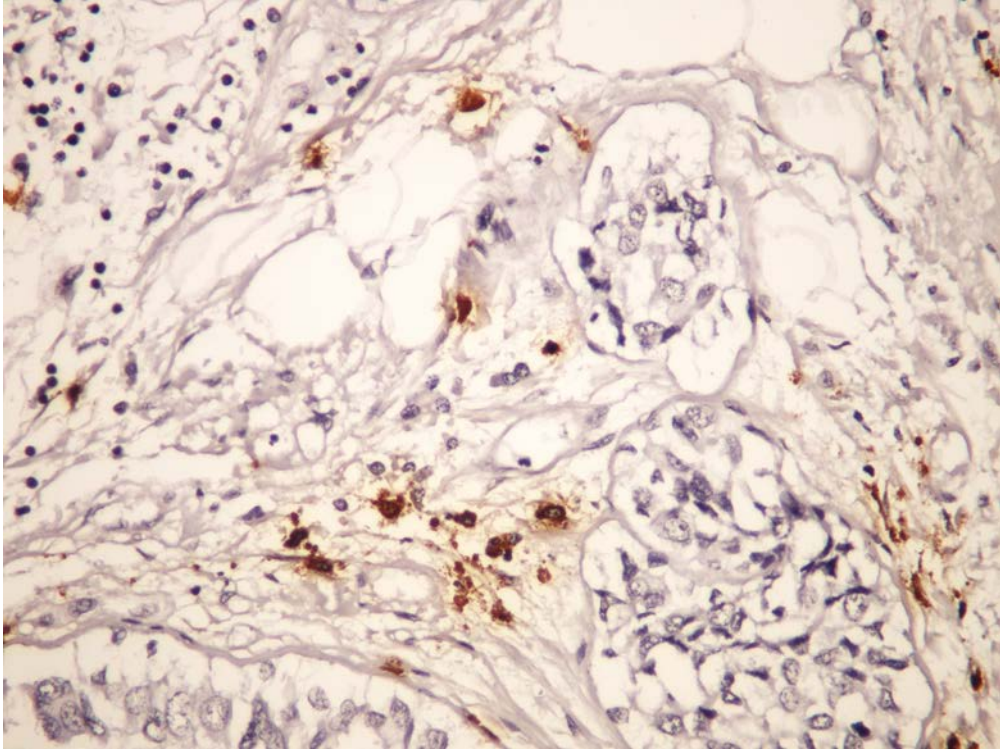
3.2.2 Mikrodamar yoğunluğunun tayini

Tümör çevresinde ve damarlanmanın en yoğun olduğu alanlarda 10 büyük büyütme alanında sistematik olarak CD31 ile pozitif boyanan ve lümenlerinin çapı 8 eritrositten büyük olmayan damar yapıları sayıldı ve toplamı alındı (resim 5). Fibrozis, nekroz ve inflamasyon alanları ve duvarında kas olan damarlar sayım dışı bırakıldı.

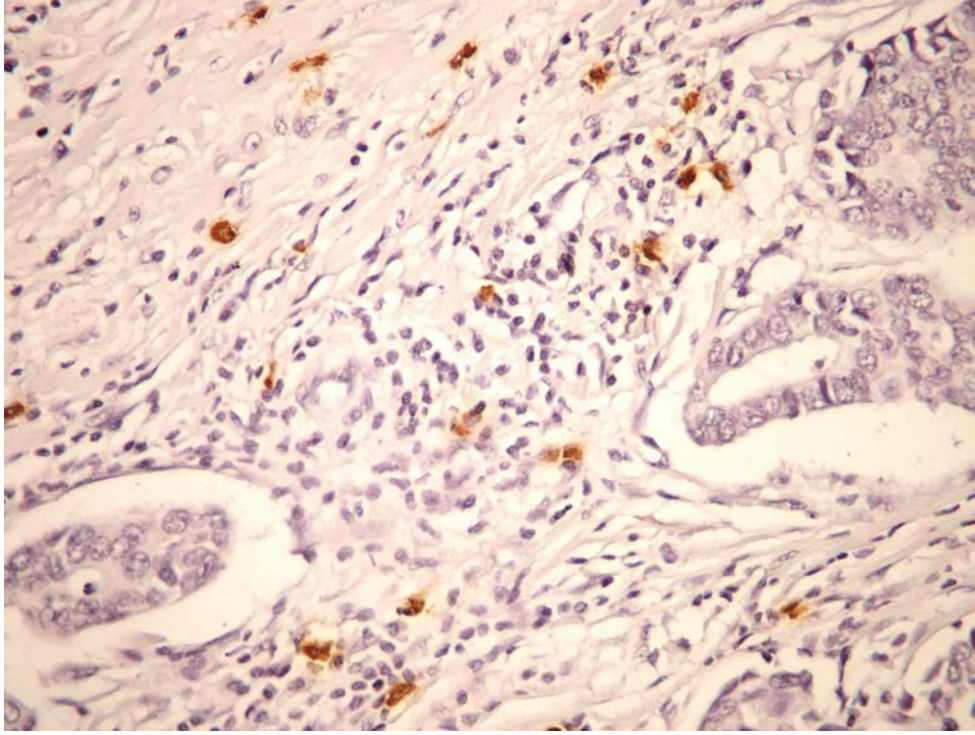
3.3 İstatistik

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için “SPSS (Statistical Package for Social Science) versiyon 15.0 for Windows XP” kullanıldı. Çalışmada kullanılan sayısal değişkenlere ait tanımlatıcı istatistikler,

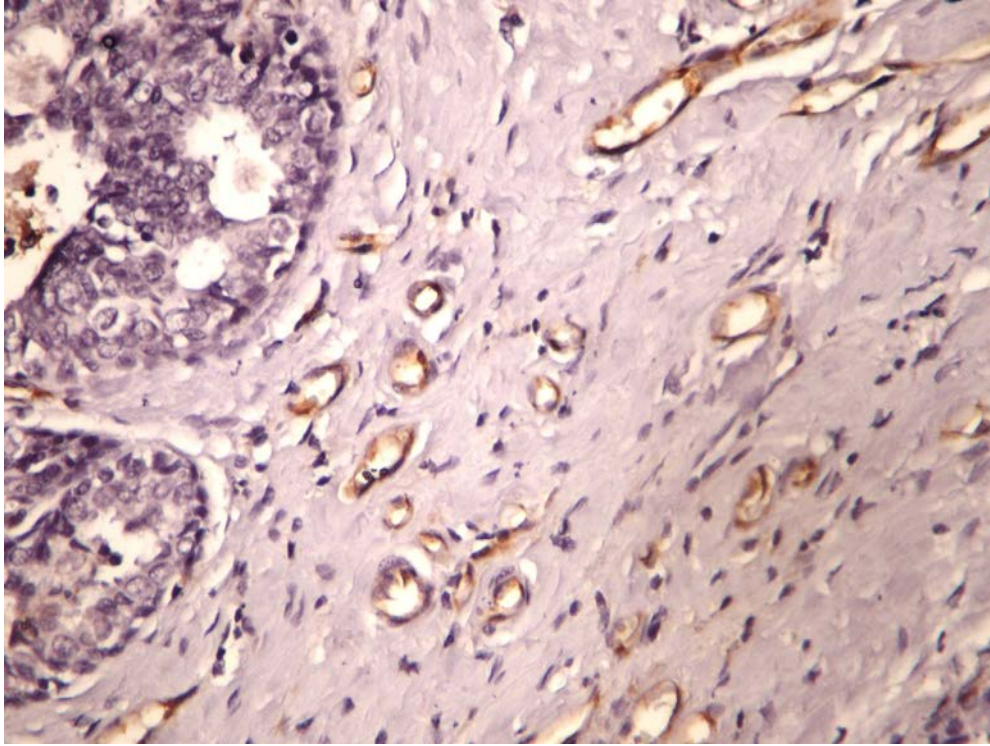
ortalama \pm standart sapma; kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ise sayı ve % olarak tablolar halinde verildi. Ayrıca sayısal değişkenlere ilişkin iki grup karşılaştırmasında student t testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson korelasyon katsayısı ile incelendi.



Resim 3: Mast cell tryptase pozitif mast hücreleri (x400)



Resim 4: Mast cell chymase pozitif mast hücreleri (x400)



Resim 5: İnvaziv duktal karsinomda artmış mikrodamar yoğunluğu (CD31x400)

4. BULGULAR

4.1. Olguların Genel Özellikleri

Çalışmada 2003-2012 yılları arasında 46 (%69,7) modifiye radikal mastektomi, 20 (%30,3) lumpektomi sonrası tanı almış toplam 66 meme kanserli olgunun tamamı kadındır. Olguların klinikopatolojik özellikleri tablo 2’de verilmiştir. Tümörlerin 35’i (%53) sağ memede, 31’i (%47) sol memede yerleşim göstermektedir. Olguların 32’sinin (%48,5) yaşı 50 yaşın altında iken 34’nün (%51,5) yaşı 50 yaş ve üzerindedir.

66 olgunun 52’si (%78,8) İDK, 9’u (%13,6) invaziv lobüler karsinom, 3’ü (%4,5) inflamatuvar meme karsinomu, 1’i (%1,5) invaziv mikropapiler karsinom, 1’i (%1,5) nöroendokrin karsinomdur. Modifiye Bloom-Richardson kriterleri kullanılarak verilen histolojik derecelendirmede 5 vaka (%7,6) derece 1, 42 vaka (%63,6) derece 2, 19 vaka (%28,8) derece 3 olarak belirlenmiştir.

Tümörlerin çapları göz önüne alındığında 23 (%34,8) vakanın 2 cm ve altında, 32 (%48,5) vakanın 2 ile 5 cm arasında, 11 (%16,7) vakanın ise 5 cm ve üstünde çapa sahip olduğu gözlenmiştir.

Vakaların Cerb-B2 profilleri incelendiğinde 13 vakanın raporunda Cerb-B2 ile ilgili parametrelere rastlanmamıştır. Cerb-B2 çalışması yapılan 10 (%18,9) vakada 0, 4 (%7,5) vakanda 1(+), 12 (%22,6) vakada 2(+), 27 (%50,9) vakada ise 3(+) olarak saptanmıştır.

Vakalar tümör nekrozu olup olmamasına göre ikiye ayrılmıştır. 20 (%30,3) vakada tümör nekrozu yok iken 46 (%60,7) vakada tümör nekrozu vardır. Tümörlerin yağ doku invazyonları incelendiğinde 1 vakanın değerlendirilmediği, 44 (%67,7) vakada yağ doku invazyonunun olduğu, 21 (%32,3) vakada ise yağ doku invazyonunun olmadığı saptanmıştır. Vakalarda lenfovasküler invazyon durumuna bakıldığında ise 1 vakada değerlendirmenin yapılmadığı, 31 (%47,7) vakada lenfovasküler invazyonunun olduğu, 34 (%52,3) vakada lenfovasküler invazyonunun olmadığı görülmüştür.

Vakaların aksiller lenf nodu metastazı incelendiğinde 12 vakanın aksiller lenf nodu metastazı ile ilgili raporlarında herhangi bir bilgiye ulaşılamamıştır. 20 (%37) vakada aksiller lenf nodu metastazı gözlenmezken, 10 (%18,5) vakada 1 ile 3 adet

lenf nodunda, 13 (%24,1) vakada 4 ile 9 adet lenf nodunda, 11 (%20,4) vakada ise 10 adet ve üzeri lenf nodunda metastaz izlenmiştir. Vakaların yine perinodal invazyon durumlarına bakıldığında 11 hastanın raporunda perinodal invazyonla ilgili herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. 16 (%29,1) hastada perinodal invazyon izlenirken 39 (%70,9) hastada perinodal invazyon saptanmamıştır.

Tablo 2: İnvaziv meme karsinomlarında klinikopatolojik özellikleri ve genel dağılımları

İnvaziv meme karsinomlarında klinikopatolojik özellikleri (N=66)	Sayı(N)	Oran(%)
Operasyon türü:		
Radikal modifiye mastektomi	46	69,7
Lumpektomi	20	30,3
Tümör lokalizasyonu:		
Sağ meme	35	53
Sol meme	31	47
Histolojik tipi:		
İnvaziv duktal	52	78,8
İnvaziv lobüler	9	13,6
İnflamatuvar meme	3	4,5
İnvaziv mikropapiller	1	1,5
Nöroendokrin karsinom	1	1,5
Yaş (yıl):		
<50 y	32	48,5
≥50 y	34	51,5
Histolojik Derecesi (Modifiye-Bloom Richardson):		
Derece 1	5	7,6
Derece 2	42	63,6
Derece 3	19	28,8
Tümör çapı:		
T1(≤2)	23	34,8
T2(2.01-4,99)	32	48,5
T3(≥5)	11	16,7
Aksiller lenf nodu metastazı:		
N0 (0)	20	37,0
N1 (1-3)	10	18,5
N2 (4-9)	13	24,1
N3 (≥10)	11	20,4
Lenfovasküler invazyon:		
Var	31	47,7
Yok	34	52,3
Nekroz:		
Var	20	30,3
Yok	46	69,7
Perinodal invazyon:		
Var	16	29,1
Yok	39	70,9
Yağ dokuya invazyon:		
Var	44	67,7
Yok	21	32,3
Cerb-2 profili:		
0	10	18,9
1(+)	4	7,5
2(+)	12	22,6
3(+)	27	50,9

Vakaların raporlarında hormon profillerine bakıldığında ise 5 hastada östrojen ekspresyonu ile ilgili, 6 hastada ise progesteron ekspresyonu ile ilgili bilgiye

rastlanmamış olup östrojen ekspresyonunun ortalaması %43,11±35,192, progesteron ekspresyonunun ortalaması ise %39,83±35,175 olarak tespit edilmiştir (tablo 3).

Tablo 3: Vakaların hormon profillerinin dağılımı

	Vaka sayısı(N)	Ortalama ± Standart sapma
Östrojen	61	43,11 ± 35,192
Progesteron	60	39,83 ± 35,175

4.2. İmmunhistokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi

Tüm vakalar gözden geçirildiğinde MCT sayı ortalaması 72,82±38,971 ve MCC sayı ortalaması 62,47±45,570 saptanırken, TMC sayı ortalaması 135,28±71,32564 olarak saptanmıştır. Vakalarda MVD değerlendirildiğinde ortalama 86,86±29,635 olarak saptanmıştır (tablo 4).

Tablo 4: Vakaların mast hücre sayılarının ve MVD dağılımı

	Vaka sayısı(N)	ortalama± Standart sapma
MVD (Mikrodamar yoğunluğu)	65	86,86±29,635
MCT (Mast tryptase pozitif mast hücreleri)	66	72,82±38,971
MCC (Mast chymase pozitif mast hücreleri)	66	62,47±45,570
TMC (Toplam mast hücreleri)	66	62,47±45,570

Olguların mast hücre alt tipleri ve TMC sayıları birbiri ile karşılaştırıldığında MCC ile MCT arasında ($p<0,0001$), MCC ile TMC ($p<0,0001$), MCT ile TMC arasında ($p<0,0001$), istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (tablo 5).

Olgularda MVD ile mast hücre sayıları karşılaştırıldığında MVD ile MCT arasında ($p=0,018$) istatistiksel olarak ilişki saptanmıştır. MCC ve TMC ile MVD

arasında (sırasıyla $p=0,763$, $p=0,815$) istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır (tablo 5).

Tablo 5: Mast hücre sayıları ve MVD arasında ilişki

		MCT	MCC	TMC
MVD	Pearson Correlation	0,293	0,038	0,184
	P değeri	0,018	0,763	0,142
MCT	Pearson Correlation		0,420	0,815
	P değeri		<0,0001	<0,0001
MCC	Pearson Correlation			0,868
	P değeri			<0,0001

Mast hücreleri ve MVD ile hormon profilleri karşılaştırıldığında, östrojen ekspresyonu ile MCC arasında ($p=0,040$) istatistiksel olarak negatif yönlü bir ilişki bulunurken, östrojen ile MCT, TMC ve MVD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yine progesteron ekspresyonu ile MCC, MCT, TMC ve MVD arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamamıştır (tablo 6).

Tablo 6: Hormon profilleri ile mast hücreleri ve MVD arasında ilişki

		MVD	MCT	MCC	TMC
Östrojen ekspresyonu	Pearson Correlation	-0,089	0,110	-0,264	-0,112
	P değeri	0,501	0,397	0,040	0,389
Progesteron ekspresyonu	Pearson Correlation	-0,215	0,104	0,185	0,179
	P değeri	0,101	0,427	0,157	0,171

Vakaların yaş grupları (<50 y, ≥ 50 y), mast hücreleri ve MVD bakımından karşılaştırıldığında, yaş grupları arasında MCT, MCC ve TMC ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş ve 50 yaşından küçüklerde bu değerlerin daha yüksek olduğu görülmüştür (sırası ile $p=0,005$, $p=0,018$, $p=0,002$). MVD açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Vakaların histolojik tipleri, mast hücreleri ve MVD bakımından karşılaştırıldığında histolojik tipler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Vakaların histolojik

dereceleri (derece 1, derece 2, derece 3), mast hücreleri ve MVD bakımından karşılaştırıldığında histolojik dereceler anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tümör çapları (T1- T3), mast hücreleri ve MVD bakımından karşılaştırıldığında tümör çapları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Vakaların aksiller lenf nodu metastazı (N0- N3), mast hücreleri ve MVD bakımından karşılaştırıldığında aksiller lenf nodu metastazı olup olmaması veya metastatik lenf nodu sayısı arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tümör nekrozu olan grupla nekroz olmayan grup, mast hücreleri ve MVD bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yağ doku invazyonu olan grupla olmayan grup, mast hücreleri ve MVD bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Perinodal invazyonu olan grupla olmayan grup, mast hücreleri ve MVD bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Lenfovasküler invazyon olan grupla lenfovasküler invazyon olmayan grup, mast hücreleri ve MVD bakımından karşılaştırıldığında, iki grup arasında MCC ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ve lenfovasküler invazyon olmayan vakalarda MCC ortalaması daha yüksek tespit edilmiştir ($p=0,050$). Diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Vakaların Cerb-B2 profilleri, mast hücreleri ve MVD bakımından karşılaştırıldığında, Cerb-B2 profilleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tüm bu istatistiksel bulguları tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7: Mast hücreleri(MCT, MCC, TMC) ve MVD ile tümörün prognostik parametreleri arasında ilişki.

		MCT		MCC		TMC		MVD	
		ort±s.s.	P	ort±s.s.	P	ort±s.s.	P	ort±s.s.	P
Yaş(yıl)	<50 y	86,41±35,53	0,005	75,97±52,31	0,018	162,37±72,48	0,002	84,52±30,66	0,547
	≥50 y	60,03±38,18		49,76±34,29		109,79±60,86		89,00±28,95	
Histolojik tipi	İnv. duktal	70,13±40,26	0,636	59,75±48,00	0,644	129,88±73,75	0,471	88,59±31,15	0,621
	İnv. lobüler	83,22±38,49		75,22±32,72		158,44±61,29		73,67±24,63	
	İnf. meme	66,00±10,14		48,33±42,14		114,33±49,11		100,67±15,0	
	İnv. m.papil	118,00		113,00		231,00		1	
	Nör. Ca	94,00		81,00		175,00		78,00 85,00	
Histolojik derece	Derece 1	71,60±35,41	0,627	52,00±37,26	0,849	123,60±71,94	0,744	70,50±15,61	0,478
	Derece 2	69,64±40,72		62,43±50,679		132,07±74,64		89,10±34,14	
	Derece 3	80,16±36,70		65,32±36,07		145,47±66,01		85,37±18,80	
Tümör Çapı	T1(≤2)	76,74±42,55	0,620	63,96±37,46	0,660	140,69±68,21	0,897	84,95±28,04	0,564
	T2(2.01- 4,99)	73,47±38,20		58,00±36,18		131,46±64,01		90,53±31,77	
	T3(≥5)	62,73±34,85		72,36±78,58		135,09±100,0		80,00±27,14	
Aksiller lenf nodu metastazi:	N0 (0)	74,10±36,27	0,500	75,40±37,14	0,298	149,50±68,33	0,573	95,79±37,02	0,546
	N1 (1-3)	74,00±21,29		41,50±22,00		115,50±40,08		82,50±20,88	
	N2 (4-9)	77,54±43,44		59,31±34,58		136,84±63,63		84,77±20,26	
	N3 (≥10)	56,00±41,62		65,27±77,48		121,27±99,21		83,27±28,67	
Nekroz	Var	78,25±36,41	0,460	63,85±57,95	0,873	142,10±72,12	0,613	89,60±27,89	0,623
	Yok	70,46±40,19		61,87±39,75		132,32±71,57		85,64±30,60	
Yağ doku inv.	Var	77,27±35,45	0,279	64,75±49,24	0,505	142,02±68,66	0,282	87,02±31,28	0,960
	Yok	64,81±45,65		56,57±38,20		121,38±78,06		87,43±27,14	
Perinodal invazyon	Var	69,44±33,90	0,786	56,44±26,64	0,473	125,87±54,95	0,543	94,00±21,37	0,276
	Yok	72,51±39,49		66,51±52,85		139,02±78,07		84,47±31,64	
Lenfovask üler inv.	Var	74,52±37,73	0,805	50,61±32,98	0,050	125,12±57,53	0,277	87,71±21,22	0,887
	Yok	72,09±40,86		72,59±53,35		144,67±82,60		86,64±36,36	
Cerb-B2 profili:	0	68,90±46,52	0,778	67,10±40,01	0,286	136,00±83,21	0,619	96,10±41,15	0,501
	1(+)	88,50±56,33		30,25±41,29		118,75±78,18		70,33±31,64	
	2(+)	71,42±39,11		54,75±31,23		126,16±61,09		81,58±24,71	
	3(+)	79,26±33,05		73,56±52,56		152,81±66,21		86,81±24,85	

(ort: ortalama, s.s: standart sapma)

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir. Geçen 40 yıl boyunca meme kanseri sıklığı özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sürekli şekilde artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlardaki bütün kanserlerin %32'sini meme kanseri oluşturmaktadır (1). Meme kanserlerine bağlı ölümler erken tanı ve tedavi nedeniyle her geçen yıl azalmakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri, akciğer kanserinden sonra kadınlarda kanser ölümlerinden sorumlu ikinci hastalıktır (2). Her 8 kadının birinde hayatlarının herhangi bir döneminde bu kanser gelişimi söz konusudur. İnfiltratif meme karsinomlarını tedavi etmek için çok çeşitli ve agresif tedavi rejimlerinin kullanılması prognozu doğru bir şekilde belirlemeyi önemli kılmaktadır. Çünkü böylesi tedavilerin çok yaygın toksik etkileri mevcuttur. Üzerinde daha çok çalışılmasına ve yenilerinin bulunmasına açık olan prognostik faktörler şu şekilde sıralanmıştır; yaş, ırk, vücut ağırlığı, tümör boyutu, tümörün histolojik tipleri, tümörün histolojik derecesi, aksiller lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon, cerrahi sınırlar, deri tutulumu, tümör nekrozu, evre (5-7). Bu çalışmada hastaların raporlarından elde edilebilen yaş, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi, tümörün histolojik derecesi, aksiller lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon, tümör nekrozu, perinodal invazyon, Cerb-B2 ve hormon profilleri kayıt altına alındı. Tüm bu prognostik belirteçler ile MVD, TMC ve mast hücre alt tipleri olan MCT ve MCC arasında ilişki incelendi.

Anjiogenezis birçok neoplastik ve non-neoplastik hastalığın ilerlemesinden ve etiyopatogenezinde; özellikle solid tümörlerin büyüme ve metastaz yapmasından sorumlu tutulmaktadır (61). Macluskey ve arkadaşlarının yaptığı deneysel hayvan çalışmalarında anjiogenezisin artması ile beraber tümör hücrelerinde apoptoz azalırken tümör hücre proliferasyonu sabit kaldığı ve bunun sonucu olarak da tümör büyümesi devam ettiği gösterilmiştir (133). Shieh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preinvaziv tümör hücreleri anjiogenezis özelliği kazanmadan önce uyku halinde iken anjiogenik faza geçmeleriyle beraber tümörde hızlı bir büyüme gözlenmiştir (134,135). Yine deneysel çalışmalarda, neovaskülarizasyondan önce, tümör hücrelerinin nadiren dolaşıma girdikleri gösterilmiştir (103). Klinik verilere de bakıldığında metastatik potansiyelin ve prognozun anjiogenezis şiddetine bağlı

olduğu gözlenmektedir (97). Bu nedenle anjiogenezisin şiddeti belirlenmeye çalışılmaktadır. Weidner'in yöntemi ile invaziv meme karsinomlarında histolojik kesitlerde belirlenen mikrodamar dansitesi değerlerinin, çap, grade vb. diğer prognostik faktörlerden daha fazla oranda metastaz riskini belirleme fırsatı verdiği gözlenmiş ve bu bulgu değişik çalışmalarla diğer birçok tümörde de konfirme edilmiştir (97,105,106,136). Gui YK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme karsinomlarında tümör boyutlarını, MVD bakımından incelenmiş ve tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (137). Benzer şekilde, bizim yaptığımız çalışmada tümör boyut grupları (T1,T2,T3), MVD ortalamaları bakımından karşılaştırıldıklarında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun nedeni çalışmamızın deneysel bir çalışma olmaması ve elimizdeki tümör kitlelerinin anjiogenik özelliğini çok önceden kazanmış olmalarına bağlanabilir.

Anjiogenezis, tümör hücrelerinin ve ev sahibi hücrelerin salgıladığı pozitif ve negatif anjiogenik faktörlerin etkisi altında dengededir (138). Neoplastik hücrelerin mikro çevreleri tarafından etkilendiği iyi bilinmektedir. Tümör hücreleri lenfosit, nötrofil, makrofaj ve mast hücreleri tarafından çevrelenmiştir. Bu inflamatuvar hücreler yüzey adezyon molekülleri, sitokinler ve onların reseptörlerinin aracılık ettiği kompleks hücreler arası sinyal ağı üzerinden haberleşirler (139). Mast hücreleri tümör anjiogenezisinde önemli rol oynarlar. Mast hücreleri triptaz, kimaz gibi proteazları, FGF2, VEGF gibi büyüme faktörlerini, TNF α , IL8 gibi sitokinleri, heparin ve histamin gibi anjiogenik özellikleri olan kimyasal mediatörler üretirler (140).

Anjiogenezis ve mast hücreleri arasında birçok çalışma yapılmıştır ve mast hücrelerinin anjiogeneziste etkili olduğu gösterilmiştir. Mast hücrelerinin özellikle gastrointestinal sistem tümörlerinde anjiogenezisin ilerlemesine yol açtığı bildirilmiştir (139). Elezoğlu ve arkadaşları kolorektal karsinomlarda grade ve sağ kalım ile mast hücre sayısı arasında istatistiksel olarak önemi bir ilişki bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmada mast hücreleri ve MVD istatistiksel olarak birbirleri ile korele olduğu görülmüştür (141). VEGF ve mast hücreleri ile anjiogenezis arasındaki ilişki larinks kanserlerinde, akciğerin küçük hücreli kanserlerinde de bildirilmiştir(142). Mast hücre defektif farelerde anjiogenezisin yavaş geliştiği, yeniden lokal mast hücre uygulaması ile normale döndüğü çalışmalarla gösterilmiştir (140). İncelediğimiz

literatürlerde primer meme karsinomlarında mast hücre alt tipleriyle MVD arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırma sayısı az olup Ranieri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada triptaz pozitif mast hücrelerinin anjiogenezisle ilişkili olduğu gösterilmiştir (143). Ribatti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sentinal lenf nodunda mikrometastazi olan meme kanseri hastalarında, triptaz pozitif mast hücreler anjiogeneziste rol aldığı gösterilmiştir (144). Yaptığımız çalışmada MVD ile mast hücreleri karşılaştırıldığında, MVD ile MCC ve TMC arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış fakat MVD ve MCT arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olması meme karsinomlarında MCT'nin anjiogenezis üzerinde etkili olduğunu gösterebilir.

Goldhirsch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada triptaz pozitif mast hücrelerinin primer meme kanserlerinde anjiogeneziste rol oynadığı fakat klinikopatolojik özelliklerle korele olmadığı gösterilmiştir (145). Bizim çalışmamızda Goldhirsch ve arkadaşlarını destekler şekilde MCT anjiogenezis ile ilişkili çıkarken MCC ve TMC anjiogenezis ile ilişkili bulunamamıştır. Yine benzer şekilde çalışmamızda meme karsinomlarının bilinen prognostik faktörlerinden olan aksiller lenf nodu metastazi ile ilgili gruplar (N0- N3) arasında mast hücreleri ve MVD bakımından bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda diğer prognostik faktörler olan nekroz, perinodal invazyon, yağ doku invazyonu ile mast hücreleri ve MVD arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Birçok çalışmada mast hücre sayısının yüksekliğinin daha iyi bir sağ kalım sağladığı bildirilmiştir (146). Lachter ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada mast hücre sayısının yüksekliğinin faydalı bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (147). Çalışmamızda yaş grupları arasında MVD bakımından anlamlı bir fark bulunamamış olup 50 yaşından küçük hasta grubunda MCT, MCC ve TMC ortalamaları 50 yaşından büyük hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmış olması, 50 yaşından küçük hastaların sağ kalımlarının iyi olmasına bağlanabilir. Tüm bunların ışığında mast hücre sayılarının yüksek olması iyi prognostik kriterler arasında değerlendirilebilir. Yine çalışmamızda lenfovasküler invazyon olmayan grupta MCC sayısı lenfovasküler invazyon olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. MCC sayısının yüksekliği iyi prognostik kriterler arasında sayılabilir.

Imada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mast hücre sayısı akciğerin iyi ve orta derecede diferansiye adenokarsinomlarında, kötü diferansiye gruptan önemli

ölçüde yüksek bulunmuştur. Orta ve iyi diferansiye olanlar arasında ise farklılık saptanmamıştır. Hepatoselüler karsinom ve intrahepatik kolanjiokarsinom olgularında, akciğer adenokarsinomlarında, renal hücreli karsinomlarda yapılan çalışmalarda iyi-orta ve kötü diferansiye tümörler arasında mast hücre yoğunluğu açısından fark bulunamamıştır (148-150). Çalışmamızda meme karsinomlarında histolojik dereceler mast hücreleri bakımından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır.

Kankkunen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malign meme karsinomlarında mast hücre sayıları benign meme lezyonlarındakinden belirgin olarak yüksek bulunmuş ve mast hücrelerinin büyük çoğunluğu mast triptaz hücrelerinden oluşurken mast kimaz hücrelerinin daha az olduğu gözlenmiştir (151). Yine benzer bir çalışmada Kashiwase ve arkadaşları solid-tubuler karsinom ve skiröz karsinom, sağlam meme dokusu ile karşılaştırıldığında mast hücre sayılarında belirgin bir artış tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada skiröz karsinomda mast hücre sayısı papilotübüler karsinoma göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada benign meme lezyonlarında ve primer meme karsinomlarında triptaz pozitif mast hücre sayısı kimaz pozitif mast hücre sayılarından fazla çıkmıştır (152). Çalışmamızda primer meme kanserinin histolojik tipleri arasında mast hücreleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

GUI YK. ve arkadaşlarının invaziv meme karsinomlarında prognostik faktörlerle mast hücreleri ve MVD arasında ilişkiyi inceledikleri araştırmada mast hücrelerini nükleer grade, östrojen ve progesteron durumu ile korele bulurlarken MVD ile hormon profilleri ve diğer prognostik kriterler arasında ilişki bulamamışlardır (137). Yine hormon profilleri ve mast hücre ilişkisini inceleyen başka bir çalışmada Della Rovere F. ve arkadaşları mast hücre sayısı hormon profilleri %50'nin üzerinde pozitiflik gösteren grupta, hormon profilleri %50'nin altında pozitiflik gösteren gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve bu durumu iyi bir prognostik faktör olarak değerlendirmişlerdir (153). Bizim yaptığımız çalışmada mast hücre tipleri ve MVD ile hormon profil ilişkisini ve cerb-2 grupları arasında farkı incelenmiş olup ulaşabildiğimiz literatürde bu konuda incelemeye rastlanmamıştır. Çalışmamızda östrojen ve progesteron profilleri ile MVD, MCT ve TMC arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış iken östrojen ekspresyonu yüksek

hastalarda MCC sayısının daha az olduğu ve aralarında negatif yönlü bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Bu bulguların sonucunda, MCC'nin sayıca artması kötü prognostik kriter olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda vakaların Cerb-2 profilleri (0,1,2,3), mast hücreleri ve MVD bakımından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya 2003-2012 yılları arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında meme karsinomu tanısı alan 66 olgu dahil edilmiştir.

Olguların tamamı kadın hasta olup 46 hastaya radikal modifiye mastektomi yapılmışken, 20 hastaya lumpektomi operasyonu yapılmıştı. Olguların 35'inde tümörün sağ memede, 31'inde ise tümörün sol memede lokalize olduğu tespit edilmiştir.

Olguların yaşları incelendiğinde 32 hasta 50 yaşından küçük, 34 hasta 50 yaşından büyük olduğu gözlemiştir.

Tümörlerin 52'si İDK, 9'u invaziv lobuler karsinom, 3'ü inflamatuvar meme karsinomu, 1'i invaziv mikropapiler karsinom, 1'i nöroendokrin karsinom histolojik tipinde olduğu tespit edilmiştir.

Tümör çapları incelendiğinde 23 vaka 2 cm ve altında (T1), 32 vakada 2 ile 5 cm arasında (T2), 11 vakada ise 5 cm ve üstünde (T3) çapa sahip olduğu gözlenmiştir.

Olguları Modifiye Bloom Richardson'a göre sınıfladığımızda 5 olgunun derece 1, 42 olgunun derece 2, 19 olgunun derece 3 olduğu gözlenmiştir.

Olguların 20'sinde tümör nekrozu varken, 46'sında tümör nekrozu izlenmemiştir. Yine 44 olguda yağ invazyonu izlenirken 21 olguda yağ nekrozu gözlenmemiştir.

Olguların 31'inde lenfovasküler invazyon izlenmiş olup, 34'ünde ise lenfovasküler invazyon izlenmemiştir.

Aksiller lenf nodu metastazları incelenen olgularda 20 vakada aksiller lenf nodu metastazı gözlenmezken (N0), 10 vakada 1 ile 3 adet lenf nodunda (N1), 13 vakada 4 ile 9 adet lenf nodunda (N2), 11 vakada ise 10 adet ve üzeri lenf nodunda (N3) metastaz izlenmiştir.

Olguların 16'sında perinodal invazyon izlenirken 39'unda perinodal invazyon izlenmemiştir.

Olguların 10'unda Cerb-2 profili 0, 4'ünde 1(+), 12'sinde 2(+), 27'sinde 3(+) izlenmiştir.

Olguların hormon profilleri incelendiğinde ER ortalaması yüzde 43,11±35,192, PR ortalaması yüzde 39,83 ± 35,175 olarak saptanmıştır.

MVD ortalaması 86,86±29,635 bulunmuş olup prognostik faktörler ile arasında ilişki bulunamamıştır.

MCT ortalaması 72,82±38,971, MCC ortalaması 62,47±45,570, TMC ortalaması 62,47±45,570 bulunmuş olup, MCT, MCC ve TMC birbirleri ile ilişkili bulunmuştur.

MCT ile MVD ilişkili bulunmuş olup (p=0,018), MCT sayısının artması ile anjiogenezin artığı gözlenmiştir.

50 yaşından küçük olgularda TMC ve mast hücre alt tiplerinin sayıları, 50 yaşından büyük olgulara göre daha fazla çıkmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Lenfovasküler invazyon olmayan hastalarda MCC sayısının artığı gözlenmiş olup, lenfovasküler invazyon olan hastalarla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

ER ile MCC arasında istatistiksel olarak negatif yönlü bir ilişki bulunmuş olup, ER artıkça MCC sayısının düştüğü tespit edilmiştir.

Diğer pronostik faktörler (tümör çapları, aksiller lenf nodu metastazları, tümör histolojik tipleri, tümör histolik dereceleri, tümör nekrozu, yağ doku invazyonu, perinodal inzayon, Cerb-2 ve progesteron profilleri) ile TMC ve mast hücre tipleri arasında ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak anjiogenezis yani MVD, solid tümörlerde yeni bir prognostik parametre olarak görülürken bizim çalışmamızda meme karsinomlarının bilinen prognostik faktörleri ile ilişkisi bulunamamış olup, anjiogenezin tek başına bağımsız kötü bir prognostik faktör olduğu düşünülebilir. MCT hücreleri ile anjiogenezis arasında pozitif korelasyonun olması MCT hücre sayısının artmasının kötü prognostik faktör olarak değerlendirmemizi sağlayabilir.

ER yüzdesi ile MCC arasında negatif yönlü bir ilişki olması MCC'nin sayıca artışını kötü prognostik kriter olarak değerlendirmemizi sağlayabilirken, 50 yaşından küçük hastalarda mast hücre sayılarının yüksek çıkması ve lenfovasküler invazyon olmayan hastalarda MCC hücrelerinin yüksek çıkması ise mast hücrelerinin sayıca artışını iyi prognostik kriter olarak değerlendirmemizi sağlayabilir.

Tüm bunların ışığında mast hücreleri ve alt tipleri meme karsinomlarında iyi bir prognostik kriter mi yoksa kötü bir prognostik kriter mi olduğu konusunda kafa karışıklığı devam etmekte olup, bu konuda daha geniş çaplı araştırmalar yapılması önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2008.

<http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalsecured.pdf>.

2. Hortobagyi GN, Esserman L, Buchholz TA. Neoplasm of the breast. In: Holland JF, Frei E (Eds.). Cancer medicine. 7th ed. London: BC Decker Inc; 2006. p. 1584-1643.

3. Burget R, Tuncer İ, Bozdemi N. Türkiye’de kanser sıklığı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.1994; 38-39.

4. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 2007;356(16): 1670-4

5. Tavassoli FA. Normal development and anomalies. In: Tavassoli FA ed. Pathology of the Breast 1st ed. Appleton&Lange. 1992; 1-24.

6. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ : Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b NO MO). Cancer 1995;76 (11): 2266-73.

7. Clayton F, Hopkins CL : Pathologic correlates of prognosis in lymph node – positive breast carcinomas. Cancer 1993;71(5):1780-9.

8. Aikawa H, Takahashi H, Fujimura S et al. Immunohistochemical Study on Tumor Angiogenic Factors in Non-Small Cell Lung Cancer. Anticancer Res 1999; 19: 4305-4310.

9. Mazurek A, Kuc P, Terlikowski S, Laudanski T. Evaluation of tumor angiogenesis and thymidine phosphorylase tissue expression in patients with endometrial cancer. Neoplasma 2006; 53: 242-246

10. Slatter A, Smallman LA, Drake-Lee AB. Increase in epithelial mast cell numbers in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 929-933.
11. Dabiri S, Huntsman D, Makretsov N, et al. The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. *Mod Pathol*. 2004; 17: 690-695
12. Ribatti D, Crivellato E, Roccaro AM, Ria R, Vacca A. Mast cell contribution to angiogenesis related to tumour progression. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 16-60.
13. Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc Natl Acad Sci* 1986, 88:4464-4468.
14. Silverberg SG, Masood S. The Breast. In: Silverberg SG, De Lellis RA, Frable W.J ed. *Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology* 3.ed.Churchill Livingston:New york.1997;575-673.
15. Collins LC, Schnitt SJ. Breast. In: Mills SE (ed). *Histology for Pathologists*. Third edition. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2007;55–71.
16. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins R, Dyson M. In: *Gray's Anatomy*. 8th ed. Great Britain. 1995: 4217-40.
17. Rosai J. Breast. In: *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed. New York. 1996;1565- 1639.
18. Mccarty KS, Tucker JA, Breast. In: Sternberg SS ed. *Histology for Pathologists*. 1st ed. Raven Press. New York. 1992; 893-902.
19. Egan RL: Multicentric Breast Carcinomas. *Cancer* 1982; 49: 1123-1130
20. Atıcı V, Tunalı C, Genç V, Kayaselçuk F, Tuncer İ, Erkişi M, Burgut R: Meme kanserlerinde prognostik faktörler. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1998;23(1):35-43

21. Lester SC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N ed. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: 7th ed. Elsevier Saunders, 2005; 1119-1154.
22. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Mosby 2004, ninth edition, volume two, 1764-1802.
23. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA:Lymph node micrometastases from breast carcinoma: Cancer 7;80: 1188-97
24. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon , IARC Press, 2003;9-113
25. Damjanov I, Linder J: Anderson's Pathology. 10. ed. St.Louis: Mosby 1996;2369-81.
26. Tavassoli FA. Pathology of the Breast. 2nd edition. Connecticut, Appelton and Lange, 1999
27. Vogel PM, Georgiade NG, et al. The correlation of histologic changes in human breast with the menstrual cycle. Am J Pathol1981;104:23-24.
28. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology, New York, Raven Press, 1992;71-82.
29. Kuzey GM, Özdamar SO, Zergeroğlu S. Temel patoloji, Ankara-İstanbul: Güneş Kitabevi; 2007 s.723-42
30. Dixon AR, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. A comparison of the clinical metastatic patterns of invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. Br J Cancer. 1991 Apr;63(4):634-5.
31. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Robertson JF, Blamey RW. An evaluation of differences in prognosis, recurrence patterns and receptor status between invasive lobular and other invasive carcinomas of the breast. Eur J Surg Oncol. 1991 Jun;17(3):251-7.

32. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RI, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer*. 1984 Jul;50(1):23-30.
33. Sternberg SS, Atonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA. Diagnostic Surgical Pathology. In: Sternberg SS, editor. *Infiltrating carcinoma*. 3 rd ed. New York: Lippincott williams & wilkins; 1999.p.349-385.
34. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ, Lee D, Stewart HJ. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology*. 1983 Jul;7(4):525-36.
35. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol*. 1990 Mar;21(3):333-8.
36. Capella C, Eusebi V, Mann B, Azzopardi JG. Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast. *Histopathology*. 1980 Nov;4(6):613-30.
37. Stenberg SS. *Diagnostic Surgical Pathology*, 3rd ed. Vol I Philedelphia, Lippincot Williams and Wilkins,1999;319-379.
38. Box BA, Russel CA. Breast Cancer. In: Casciato DA (Ed.). *Manual of clinical oncology*. 5th ed. Philedelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p233-53.
39. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71(4):1258-65
40. Garber J. Risk Factors. in: Silva EO, Zumda S (Eds.). *Breast cancer*. 3dh ed. Oxford: Elsevier Saunders; 2005. p26-53.
41. Courneya KS, Katzmarzyk PT, Bacon E. Physical activity and obesity in Canadian cancer survivors: population-based estimates from the 2005 Canadian Community Health Survey. *Cancer*. 2008 Jun;112(11):2475-82
42. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF, et al. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(12):923-9

43. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328): 187-95.
44. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with Breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347(9017):1713-27.
45. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-59.
46. Welsch CW. Host Factors Affecting the Growth of Carcinogen-Induced Rat Mammary Carcinomas: A review and tribute to Charles Brenton Huggins. *Cancer Res.* 1985; 45 (8) 3415-43 41.
47. Robinson SP, Jordan VC. Reversal of the antitumor effects of tamoksifen by progesteronin the 7,12-dimethylbenzanthracene-induced rat mammary carcinoma model. *Cancer Res.*1987 15;47(20):5386-90
48. Dickson RB, Lippman ME: Molecular basis of breast cancer, in *Molecular Basis of Cancer*. Mendelson J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA (eds) Philadelphia, Saunders 2001, pp.313-42.
49. Rosen PP: *Rosen's Breast Pathology*, Chapter 1, 12, 14, 34, Lippincott Williams and Wilkins, 2001 second ed.:1-22, 253-256, 325-364, 627-52.
50. Tsuchiya A, Abe R, Kanno M, Ohtake T, Fukushima T, Nomizu T, Kimijima I: Role of age as a prognostic factor in breast cancer. *Surg Today* 1997;27(3):213-6.
51. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Disseases of the Breast*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins 1999; 489-627.

52. Rose DP, Royak-Schaler R: Tumor biology and prognosis in black breast cancer patients: a review. *Cancer Detect Prev* 2001;25(1): 16-31.
53. Demark-Wahnefried W, Rimer BK, Winer EP : Weight gain in women diagnosed with breast cancer. *J Am Diet Assoc* 1997 May;97(5): 519-26
54. Kumar NB, Lyman GH, Allen K, Cox CE, Schapira DV: Timing of weight gain and breast cancer risk. *Cancer* 1995;76 (2): 243-8
55. Atıcı V, Tunalı C, Genç V, Kayaselçuk F, Tuncer İ, Erkişi M, Burgut R: Meme kanserlerinde prognostik faktörler. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1998;23(1):35-43
56. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC: Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995 Jan 1;75(1):65-71.
57. Zhang T, Tu X, Xu W : A study of prognostic factors in breast cancer: histological grading. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 1998 Dec; 27(6): 405-8
58. Foekens JA, Look MP, Bolt-de Vries J, et al. Cathepsin-D in primary breast cancer: Prognostic evaluation involving 2810 patients. *Br J Cancer* 1999;79:300-7.
59. - Kumar V, Abbas A.K, Fausto N. Neoplasia. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed. Philadelphia, 2005, Elsevier Saunders, pp. 269-342.
60. Nie D, Tang K, Diglio C, Kenneth VH. Eicosanoid regulation of angiogenesis: role of endothelial arachidonate 12-lipoxygenase. *Blood* 2000; 95: 2304-2311.
61. Mangi MH, Newland AC. Angiogenesis and angiogenic mediators in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2000; 111: 43-51.
62. Ausprunk DH, Folkman J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Mikrovasc Res* 1977;15:53-65.

63. Montesano R, Orci L, Vassalli P. In vitro rapid organization of endothelial cells into capillary-like Networks is promoted by collagen matrices. *J Cell Biol* 1983;97:1648-1652.
64. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1999;94:148-53.
65. Berm S, Berm H, Folkman J, Finkelstein D, Patz A. Prolonged tumor dormency by prevention of neovascularization in the vitreous. *Cancer Res* 1976;36:2807-2812.
66. Jain RK. Determinants of tumor blood flow. *Cancer Res* 1988;48:2641-2658.
67. Folkman J. Tumor angiogenesis. In *Cancer: A Comprehensive Treatise*, vol 3. Ed. FF Becker. New York: Plenum Pres, 1975, pp 355-388.
68. Wurschmidt F, Beck-Bornboldt HP, Volger H. Radiobiology of the rhabdomyosarcoma R1H of the size of irradiation field on tumor response, tumor bed effect, and neovascularisation kinetics. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1990;18:879- 882.
69. Yamaura H, Yamada K, Matsuzawa T. Radiation effect on the proliferating cellcapillaries in rat transparent chamber. *Int J Rad Biol* 1976;30:179-187.
70. Coman DR, Sheldon WF. The significance of hyperemia around tumor implants. *Am J Pathol* 1946;22:821-831.
71. Ide AG, Bake NH, Warren SL. Vaskularization of the Brown-Pearce rabbitepithelioma transplant as seen in the transparent ear chamber. *Am J Roentgenol* 1939;42:891-899.
72. Algire GH, Chalkely HW, Legallais FY, Park H. Vascular reactions of normal and malignant tumors in vivo: I. Vascular reactions of mice to wounds and to normal and neoplastic transplants. *JNCI* 1945;6:73-85.
73. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-1186.
74. Folkman J. The vaskularisation of tumors. *Sci Am* 1976;234:58-73.

75. Folkman J. Angiogenesis. In: Biology of endothelial cells. Ed. EA Jaffe. Boston: Nijhoff, 1984, pp 412-428.
76. Paulus W, Grothe C, Sensenbrenner M, Janet T, Bauer I, Graf M, et al. Lokalization of basic fibroblast growth factor, a mitogen and angiogenic factor, in human brain tumors. *Acta Neuropathol* 1990;79:418-423.
77. Schulze-Osthoff K, Risau W, Volmer E, Sorg C. In situ detection of basic growth factor by highly specific antibodies. *Am J pathol* 1990;137:85-92.
78. Folkman J. Tumor angiogenesis. In *The Molecular Basis of cancer*. Edited by Mendelsohn, PM Howley, MA Israel, LA Liotta. Philadelphia: Saunders, 1995, pp 206-232.
79. Connolly DT. Vascular permeability factor: a unique regulator of blood vessel function. *J Cell Biochem* 1991;47:219-223.
80. Dvork HF, Sioussat TM, Brown LF, et al. Distribution of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in tumors: concentration in tumor blood vessels. *J Exp Med* 1991;174:1275-1278.
81. Ferrera N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family proteins. *Endocr Rev* 1992;13:18-32.
82. Fraser R A, Simpson F G. Role of mast cell in experimental tumour angiogenesis. *Ciba Found Symp* 1983;100:120-131.
83. Marks RM, Roche WR, Czerniecki M, Penny R, Nelson DS. Mast cell granules cause proliferation of human microvascular endothelial cells. *Laboratory investigation* 1986;55:289-294.
84. Kalebic T, Gabrisa S, Glaser B, Liotta LA. Basement membrane collagen: degradation by migrating endothelial cells. *Science* 1983;221:281-283.

85. Moscatelli D, Gross JL, Rifkin DB. Angiogenic factors stimulate plasminogen activator and collagenase production by capillary endothelial cells (Abstract). *J Cell Biol* 1981;91:201a.
86. Nagy JA, Brown LF, Senger DR, Lanir R, Van De Water L, Dvorak AM et al . Pathogenesis of tumor stroma generation: a critical role for leaky blood vessels and fibrin deposition. *Biochim Biophys Acta* 1989;948:305-326.
87. Kandel J, Bossy-Wetzel E, Radvanyi F, Klagsbrum M, Folkman J, Hanahan D. Neovascularization is associated with a switch to the export of BFGF in the multistep development of fibrosarcoma. *Cell* 1991;66:1095-104.
88. Kim KJ, Li B, Winer J. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth in-vivo. *Nature* 1993;362:841-4
89. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235:442-7.
90. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen CC, Folkman J. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nat Med* 1996;2:689-92.
91. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. Endostatin: *Cell* 1997;88:277-85.
92. Polverini PJ, Leibovich SJ. Induction of neovascularization in vivo and endothelial proliferation in vitro by tumor associated macrophages. *Lab Invest* 1984;51:635-42.
93. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82:4-6.
94. Guidi AJ, Fischer L, Harris JR, Schnitt SJ. Microvessel density and distribution in ductal carcinoma in situ of the breast. *JNCI* 1994;86:614-619.
95. Pepper MS, Montesano R. Proteolytic balance and capillary morphogenesis. *Cell Differ Dev* 1990;32:319-328.

96. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nature Med* 1995;1:149-153
97. Weidner N, Semole JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:1-8
98. Nicoisa RF, Tchao R, Leighton J. Interactions between newly formed endothelial channels and carcinoma cells in plasma clot culture. *Clin Exp Metastasis* 1986;4:91-104
99. Folkman J, Hochberg M. Self-regulation of growth in three dimensions. *J Exp Med* 1973;138:745-753
100. Hamada J, Cavanaugh PG, Lotan O, Nicolson GL. Seperable growth and migration factors for large-cell lymphoma cells secreted by microvascular endothelial cells derived from target organs for metastasis. *Br J cancer* 1992;66:349-354
101. Weinstat-Saslow D, Steeg PS. Angiogenesis and colonisation in the tumor metastatic process:basic and aplied advances. *FASEB J* 1994;8:401-407.
102. Nicolson GL. Organ specificity of tumor metastasis:role of preferential adhesion, invasion and growth of malignant celss at specific secondary sites. *Cancer Metastasis Rev* 1988;7:143-188.
103. Liotta LA, Saidel MG, Kleinerman J. The significance of hematogenous tumor cell clumps in the metastatic process. *Cancer Res* 1976;36:889-894.
104. Albo D, Granick MS, Jhala N, Atkinson B, Solomon MP. The relationship of angiogenesis to biological activity in human squamous cell carcinomas of the head and neck. *Ann Plas Surg* 1994;32:588-94.

105. Barnhill RL, Fandrey K, Levy MA, Mihm MC Jr, Hyman B. Angiogenesis and tumor progression of melanoma. Quantification of vascularity in melanocytic nevi and cutaneous malignant melanoma. *Lab Invest* 1992;67:332-337
106. Brawer MD, Keering RE, Brown M, Preston SD, Bigler SA. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. *Cancer* 1994;73:678-687.
107. Chodak GW, Hospelhorn V, Judge SM, Mayforth R, Koeppen H, Sasse J. Increased levels of fibroblast growth factor-like activity in urine from patients with bladder or kidney cancer. *Cancer Res* 1988;48:2083-2088.
108. O'Brein T, Cranston D, Fuggle S, Bicknell R, Harris AL. Different angiogenic pathways characterize superficial and invasive bladder cancer. *Cancer Res* 1995;55:510-513.
109. Kitamura Y, Yokoyama M, Matsuda H, Ohno T, Mori KJ. Spleen colony forming cell as common precursor for tissue mast cells and granulocytes. *Nature* 1981; 291: 159-160.
110. Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cell, basophils and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 486-494.
111. Nienartowicz A, Lotowska MES, Cyrta EJ, Lemancewicz D. Mast cell in neoangiogenesis. *Med Sci Monit* 2006; 12: 53-56.
112. Mitsui H, Furitsu T, Dvorak AM, et al. Development of human mast cell from umbilical cord blood cells by recombinant human and murine c-kit ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 90: 753-759.
113. Galli SC, Tsai M, Wershil BK. The c-kit receptor, stem cell factor and mast cells: what each is teaching us about the others. *Am J Pathol* 1993; 142: 965- 974.
114. McNeil HP, Gotis-Graham I. Human mast cell subsets-distinct functions in inflammation? *Inflam Res* 2000, 49:3-7.
115. Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991, 25:190- 204.

116. Toth-Jakatics R, Jimi S, Takebayashi S and Kawamoto N: Cutaneous malignant melanoma: correlation between neovascularization and peritumor accumulation of mast cells overexpressing vascular endothelial growth factor. *Hum Pathol* 31: 955-960, 2000.
117. Norrby K: Mast cells and angiogenesis. *APMIS* 110: 355-371, 2002.
118. Somasundaran P, Ren G, Nagar H, Kraemer D, Mendoza L, Michael LH, Caughey GH, Entman ML and Frangogiannis NG: Mast cell tryptase may modulate endothelial cell phenotype in healing myocardial infarcts. *J Pathol* 205: 102-111, 2005
119. Polverini PF: How the extracellular matrix and macrophages contribute to angiogenesis-dependent disease. *Eur J Cancer* 32A: 2430-2437, 1996.
120. Dethlefsen SM, Matsuura N and Zetter BR: Mast cell accumulation at sites of murine tumor implantation: implications for angiogenesis and tumor metastasis. *Invasion Metastasis* 14: 395-408, 1994.
121. Ranieri G, Passantino L, Patruno R, Passantino G, Jirillo F, Catino A, Mattioli V, Gadaleta C and Ribatti D: The dog mast cell tumour as a model to study the relationship between angiogenesis, mast cell density and tumour malignancy. *Oncol Rep* 10: 1189-1193, 2003.
122. Ch'ng S, Wallis RA, Yuan L, Davis PF and Tan ST: Mast cells and cutaneous malignancies. *Mod Pathol* 19: 149-159, 2006.
123. Chugunova E. Biological Function of Mast Cell Chymase. Doctoral thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala 2004.
124. Wolters PJ, Laig-Webster M, Caughey GH. Dipeptyl peptidase I cleaves matrix-associated proteins and is expressed mainly by mast cells in normal dog airways. *Am J Resp Cell Mol* 2000, 22:183-190.

125. Brown JK, Jones JA, Rooney LA, Caughey GH. Mast cell tryptase activates extracellular-regulated kinases (p44/p42) in airway smooth-muscle cells. *Am J Res Cell Mol* 2001, 24:146-154.
126. Stenton GR, Befus AD. Role of intestinal mast cell in modulating gastrointestinal pathophysiology. *Ann Allerg Asthma Im* 1998, 81:1-15.
127. Rossi GL, Olivieri D. Does the mast cell still have a key role in asthma? *Chest* 1997, 112:523-529.
128. Weidinger S, Mayerhofer A, Frungieri MB, Meineke V, Ring J, Kohn FM. Mast cell-sperm interaction: evidence for tryptase and proteinase-activated receptors in the regulation of sperm motility. *Human Reprod* 2000, 318:2519-2524.
129. Payne V, Kam CA. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 2004, 59:695-703.
130. Brown JK, Tyler CL, Jones CA, Ruoss SJ, Hartmann T, Caughey GH. Tryptase, the dominant secretory granular protein in human mast cells, is a potent mitogen for cultured dog tracheal smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995, 13:227-236.
131. Sali A, Matsumoto R, McNeil HP, Karplus M, Stevens RL. Three-dimensional models of four mouse mast cell chymases. Identification of proteoglycan binding regions and protease-specific antigenic epitopes. *J Biol Chem* 1993, 268:9023-9034.
132. Caughey GH. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. *Immunol Rev.* 2007 Jun;217:141-54.
133. Macluskey M, Chandrachud LM, Pazouki S, Green M, Chisholm DM, Ogden GR. Apoptosis, proliferation, and angiogenesis in oral tissues: Possible relevance to tumour progression. *J Pathol* 2000; 191:368-75.
134. Shieh YS, Lee HS, Shiah SG, Chu YW, Wu CW, Chang LC. Role of angiogenic and non-angiogenic mechanisms in oral squamous cell carcinoma:

Correlation with histologic differentiation and tumor progression. *J Oral Pathol Med* 2004; 33:601-6.

135. Gupta RK. Mast cell variations in prostate and urinary bladder. *Arch Pathol.* 1970; 89:302-305.

136. Albo D, Granick MS, Jhala N, Atkinson B, Solomon MP. The relationship of angiogenesis to biological activity in human squamous cell carcinomas of the head and neck. *Ann Plas Surg* 1994;32:588-94.

137. Gui Young Kwon, Sang Dae Lee, Eon Sub Park Mast Cell and macrophage Counts and Microvessel Density in Invasive Breast Carcinoma-Comparison Analysis with Clinicopathological Parameters. *Cancer Res Treat.* 2005 April; 37(2): 103–108.

138. Michailidou EZ, Markopoulos AK, Antoniadis DZ. Mast cells and angiogenesis in oral malignant and premalignant lesions. *The Open Dent J* 2008; 2:126-32

139. Iamaroon A, Pongsiriwet S, Jittidecharaks S, Pattanaporn K, Prapayatatok S, Wanachantararak S. Increase of mast cells and tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2003; 32:195-199

140. Ribatti D, Finato N, Crivellato E, et al. Neovascularization and mast cell with tryptase activity increase simultaneously with pathologic progression in human endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1961-1965.

141. Elezoğlu B, Tolunay S. The relationship between the stromal mast cell number, microvessel density, c-erbB-2 staining and survival and prognostic factors in colorectal carcinoma. *Turk Patoloji Derg.* 2012; 28:110-8 .

142. Sawatsubashi M, Yamada T, Fukushima N, Mizokami H, Tokunaga O, Shin T. Association of vascular endothelial growth factor and mast cells with angiogenesis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2000; 436: 2438

143. Ranieri G, Ammendola M, Patruno R, Celano G, Zito FA, Montemurro S, Rella A, Di Lecce V, Gadaleta CD, Battista De Sarro G, Ribatti D. Tryptase-positive mast cells correlate with angiogenesis in early breast cancer patients. *Int J Oncol.* 2009 Jul;35(1):115-20.





144. Ribatti D, Finato N, Crivellato E, Guidolin D, Longo V, Mangieri D, Nico B, Vacca A and Beltrami CA: Angiogenesis and mast cells in human breast cancer sentinel lymph nodes with and without micrometastases. *Histopathology* 2007;51: 837-842
145. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B and Senn HJ: 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18: 1133-1144.
146. Tan SY, Fan Y, Luo HS, Shen ZX, Guo Y, Zhao LJ. Prognostic significance of cell infiltrations of immunosurveillance in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11:1210-4.
147. Lachter J, Stein M, Lichtig C, Eldelman S, Munichor M. Mast cells in colorectal neoplasias and premalignant disorders. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:290-3.
148. Terada T, Matsunaga Y. Increased mast cell in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2000; 33: 961-966
149. Takanami I, Takeuchi K, Naruke M. Mast cell density is associated with angiogenesis and poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2686-2692
150. Tuna B, Yorukoglu K, Unlu M, Mungan MU, Kirkali Z. Association of mast cell with microvessel density in renal cell carcinomas. *Eur Urol* 2005; 1141: 5-9
151. Kankkunen JP, Harvima IT, Naukkarinen A: Quantitative analysis of tryptase and chymase containing mast cells in benign and malignant breast lesions. *Int J Cancer* 1997;72:385–388.
152. Kashiwase Y, Morioka J, Inamura H, Yoshizawa Y, Usui R, Kurosawa M. Quantitative analysis of mast cells in benign and malignant breast lesions. Immunohistochemical study on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004 Jul;134(3):199-205.

153. Della Rovere F, Granata A, Familiari D, D'Arrigo G, Mondello B, Basile G. Mast cells in invasive ductal breast cancer: different behavior in high and minimum hormone-receptive cancers. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4B):2465-71.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onay Formu

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK
KOMİTESİ, ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI**
*DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE, ETHICS COMMITTEE OF NONINVASIVE CLINICAL RESEARCHES
APPROVAL FOR APPLICATION*

BAŞVURU BİLGİLERİ <i>(APPLICATION INFORMATION)</i>	ARAŞTIRMANIN ADI	Meme karsinomlarında, mast hücre alt tiplerinin anjiogenezis ve prognostik parametrelerle ilişkisi: Morfometrik çalışma.		
	<i>TITLE OF THE PROJECT</i>	Relationship between mast cell subtype with angiogenesis and prognostic parameters in breast carcinomas: Morphometric study		
	SORUMLU ARAŞTIRICI <i>(AUTHORIZED RESEARCHER)</i>	Yrd. Doç. Dr. Havva ERDEM		
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR <i>(OTHER RESEARCHERS)</i>	Arş. Gör. Cem Şahiner Prof. Dr. Ali Kemal Uzunlar Yrd. Doç. Dr. Ümran Yıldırım Yrd. Doç. Dr. Murat Oktay		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ <i>(RESEARCH CENTER)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi <i>(DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE)</i>		
ÇALIŞMA ESASI		İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (Good Clinical Practice)		
KARAR BİLGİLERİ <i>(INFORMATION OF DECISION)</i>	Karar No (Decision Nr) : 2012/255	Tarih (Date: dd.mm.yyyy) : 29/03/2012		
	Yrd. Doç. Dr. Havva ERDEM sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. <i>(This project was decided to be approved for clinical ethics.)</i>			
Ünvanı/Adı/Soyadı <i>(Members)</i>	Uzmanlık Alanı <i>(Profession)</i>	Kurumu <i>(Institution)</i>	Şerh Açıklaması (Varsa) <i>(Declaratory Clause [if any])</i>	İmza <i>(Signature)</i>
Prof. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji <i>(Cardiology)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Bşk. Yard.)	Tıbbi Farmakoloji <i>(Pharmacology)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya <i>(Medical Biochemistry)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Prof. Dr. Ali TEKİN (Üye)	Üroloji <i>(Urology)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN (Üye)	Anestezi <i>(Anesthesia)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Prof. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyoistatistik <i>(Biostatistics)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi <i>(General Surgery)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji <i>(Physiology)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Eczacı Elif EFE (Üye)	Eczacı <i>(Pharmacist)</i>	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi	—	
Avukat Suat UYAR (Üye)	Hukuk <i>(Attorney)</i>	Düzce Üniversitesi	—	
Metin TOZ (Üye)	Sivil Üye <i>(Civil member)</i>	---	—	