



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

TIBBİ PATOLOJİ

**MEMENİN İNVAZİV VE İN SİTU KARSİNOMLARINDA MED1
VE MED7 EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasemin Özerdem

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

TIBBİ PATOLOJİ

**MEMENİN İNVAZİV VE İN SİTU KARSİNOMLARINDA MED1
VE MED7 EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasemin Özerdem

Tez Danışmanı: Başasistan Dr. Esra Uçaryılmaz Özhamam

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde bilgi, deneyim ve özverileriyle büyük katkısı olan, her konuda hoşgörüsünü ve desteğini hissettiğim değerli tez danışmanım Sayın Başasistan Dr. Esra Uçaryılmaz Özhamam'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve mesleki tecrübesini her daim paylaştan, fikirleriyle kendimi geliştirmemi teşvik eden, çalışmamıza gösterdiği ilgi ve yardımlarıyla desteğini esirgemeyen, başta Sayın Prof. Dr. Sezer Kulaçoğlu, Prof. Dr. Nesrin Turhan, Prof. Dr. Fazlı Erdoğan ve Prof. Dr. Murat Alper olmak üzere Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ve Ankara Şehir Hastanesi'nde çalışma şansı bulduğum tüm değerli hocalarıma, başasistanlarıma ve uzmanlarıma,

Çalışma bloklarını hazırlamadaki katkıları dolayısıyla Sayın Dr. Kübra Katipoğlu'na,

Laboratuvar süreçlerindeki yardımlarından dolayı başta Faruk Köksal, Engin Kaplan, Selinay Timoçin ve Berke Karaca olmak üzere tüm Siemens Healthineers ekibine, arşiv görevlisi İzzet Özmen'e,

Çalışmamızın dijital patoloji ve istatistik desteğini sağlayan, çalışkanlığı ve ilgililiğiyle her zaman yanımda olan Ecem Kuşcuoğlu ve Virasoft A.Ş.'ye,

Asistanlığım boyunca ailemden daha fazla zaman geçirdiğim, başta Dr. Beyza Koca olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Her koşulda sonsuz sevgisini ve desteğini yanımda bulduğum, bana her zaman güvenen canım aileme, Burak'a ve yakın arkadaşlarıma,

İçtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MEME PATOLOJİLERİNİN TARİHÇESİ	3
2.2. MEME EMBRİYOLOJİSİ	4
2.3. YETİŞKİN MEME ANATOMİSİ.....	5
2.4. MEME HİSTOLOJİSİ	6
2.5. MEMENİN EPİTELYAL TÜMÖRLERİ.....	7
2.5.1. Noninvaziv Lobüler Neoplazi.....	9
2.5.1.1. Lobüler karsinoma in situ (LKİS)	9
2.5.1.1.1. Tanım, epidemiyoloji ve klinik	9
2.5.1.1.2. Etyoloji ve patogeneze	9
2.5.1.1.3. Histopatoloji	10
2.5.1.1.4. İmmünohistokimya.....	11
2.5.1.1.5. Tedavi ve prognoz	11
2.5.2. Duktal Karsinoma İn Situ	12
2.5.2.1. Tanım, epidemiyoloji ve klinik	12
2.5.2.2. Etyoloji ve patogeneze	12
2.5.2.3. Makroskopi	13
2.5.2.4. Histopatoloji.....	13

2.5.2.5.	İmmünohistokimya	14
2.5.2.6.	Tedavi ve prognoz.....	14
2.5.3.	İnvaziv Meme Karsinomu	15
2.5.3.1.	Tanım, epidemiyoloji ve klinik	15
2.5.3.2.	Etyoloji ve patogeneze	16
2.5.3.3.	Makroskopi	16
2.5.3.4.	Histopatoloji ve derecelendirme	17
2.5.3.5.	İmmünohistokimya	19
2.5.3.6.	Meme kanserinde moleküler sınıflama	22
2.5.3.7.	Meme karsinomunda patolojik evreleme (73)	26
2.5.3.8.	Meme karsinomunda prognostik faktörler	27
2.5.3.9.	Meme karsinomunda tedavi	29
2.5.3.10.	İnvaziv lobüler karsinom.....	30
2.5.3.10.1.	Tanım, epidemiyoloji ve klinik	30
2.5.3.10.2.	Etyopatogeneze ve moleküler özellikler	30
2.5.3.10.3.	Makroskopi.....	31
2.5.3.10.4.	Histopatoloji	32
2.5.3.10.5.	İmmünohistokimya.....	33
2.5.3.10.6.	Prognoz.....	34
2.5.4.	Meme Karsinomu ve Mediator Kompleksi	34
2.5.4.1.	MED1	35
2.5.4.2.	MED7	38
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1.	ETİK KURUL ONAYI.....	40
3.2.	ARAŞTIRMA GRUBU	40
3.3.	DOKU MİKROARRAY YÖNTEMİNİN HAZIRLANMASI.....	42
3.4.	İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA YÖNTEMİ	43
3.5.	İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ ..	46
3.5.1.	İnvaziv Tümörler İçin Boyanma Yoğunluğunun Derecelendirilmesi	47
3.6.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	47

4. BULGULAR.....	49
4.1. KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK VERİLER	49
4.1.1. İnvaziv Meme Karsinomları	49
4.1.1.1. İnvaziv duktal karsinomlar	54
4.1.1.2. İnvaziv lobüler karsinomlar	55
4.1.2. İn Situ Karsinomlar	56
4.2. İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA MED1 VE MED7 EKSPRESYONU	58
4.2.1. İnvaziv Karsinomlarında MED1 H-skorları ile Klinikopatolojik Parametreler ve MED7 H-skorları Arasındaki İlişki.....	58
4.2.1.1. İnvaziv duktal karsinomlarda MED1 H-skorları ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki	58
4.2.1.2. İnvaziv lobüler karsinomlarda MED1 H-skorları ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki	59
4.2.1.3. İnvaziv karsinomlarda MED1 H-skorları ile histolojik tip arasındaki ilişki	59
4.2.2. İnvaziv Karsinomlar İçin Eşik Değer Belirlenerek MED1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi	61
4.2.3. İnvaziv Karsinomlarda MED7 H-skorlarının Klinikopatolojik Parametrelerle ilişkisi	65
4.2.3.1. İnvaziv karsinomlarda MED7 H-Skorlarının histolojik tip ile ilişkisi.	66
4.2.4. İnvaziv Karsinomlar İçin Eşik Değer Belirlenerek MED7 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi	66
4.3. KARSİNOMA İN SİTU OLGULARINDA MED1 ve MED7 EKSPRESYONU	69
4.3.1. Karsinoma İn Situ Olgularında MED1 H-skorlarının Yaş, Histolojik Tip, Histolojik Derece ve İnvaziv Karsinom H-skorları ile İlişkisi.....	69
4.3.2. İn Situ Karsinomlar İçin Eşik Değer Belirlenerek MED1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi	70
4.3.3. Karsinoma İn Situ Olgularında MED7 H-skorlarının Yaş, Histolojik Tip, Histolojik Derece, MED1 ve İnvaziv Karsinom H-skorlarıyla İlişkisi	72

4.3.4. İn Situ Karsinomlar İçin Eşik Değer Belirlenerek MED7 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi	75
4.4. NORMAL MEME DOKUSUNDAKİ MED1 VE MED7 H-SKORLARININ İNVAZİV VE İN SİTU KARSİNOMLARIN H-SKORLARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI	77
4.5. SAĞKALIM VERİLERİ	79
4.5.1. MED1 Ekspresyonuyla Sağkalım İlişkisi	79
4.5.2. MED7 Ekspresyonuyla Sağkalım İlişkisi	80
5. TARTIŞMA	82
5.1. MED1	83
5.2. MED7	91
6. SONUÇLAR	95
KAYNAKLAR	99
ÖZGEÇMİŞ	114
EKLER	116
EK 1. Etik Kurul Kararı	116
EK 2. Tez Konusu Onayı	120

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AR	: Androjen reseptörü
ark.	: Arkadaşları
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
BRCA	: Breast Carcinoma Gene
CAP	: College of American Pathologists
CARM1	: Coactivator Associated Arginine Methyltransferase 1
CBFB	: Core-Binding Factor Subunit Beta-1
CCNB1	: Cyclin-B1
CD	: Cluster of differentiation
CDH1	: Cadherin-1
CDK	: Cyclin dependent kinase
CDX2	: Caudal type homeobox 2
C-erbB2 (ERBB2, HER2)	: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2
CK	: Cytokeratin
CX3CL1	: Fractalkine
DKİS (DCIS)	: Duktal karsinoma in situ
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EMA	: Epitelyal membran antijeni
ER	: Östrojen reseptörü
ERK	: Extracellular signal-regulated kinases

ERRγ	: Östrojen ilişkili reseptör gama
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
FOXA1	: Forkhead box A1
GABPα	: GA Binding Protein Transcription Factor Subunit Alpha
GATA3	: GATA Binding Protein 3
GCDFP-15	: Gross cystic disease fluid protein 15
GIS	: Gastrointestinal sistem
GRB7	: Growth factor receptor-bound protein 7
H&E	: Hematoksilen & Eozin
HMB45	: Human Melanoma Black 45
IL-24	: İnterlökin-24
İHK	: İmmünohistokimya
İTH	: İzole tümör hücreleri
Ki-67 (MKI67)	: Marker Of Proliferation Ki-67
LKİS (LCIS)	: Lobüler karsinoma in situ
LVİ	: Lenfovasküler invazyon
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase
MED1	: Mediator Complex Subunit 1
MED7	: Mediator Complex Subunit 7
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik asit
MYBL2	: MYB Proto-Oncogene Like 2
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network

NOS	: Not otherwise specified
NPI	: Nottingham Prognostik İndeksi
PAM50	: Prediction Analysis of Microarray 50
PARP	: Poly-ADP ribose polymerase
PAX8	: Paired box 8
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PI3K	: Phosphoinositide 3-kinase
PIK3CA	: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PNİ	: Perinöral invazyon
PR	: Progesteron reseptörü
RB1	: Retinoblastoma 1
RERG	: RAS Like Estrogen Regulated Growth Inhibitor
RNA	: Ribonükleik asit
ROC	: Receiver operating characteristic
SMM	: Smooth muscle myosin
TBX3	: T-Box Transcription Factor 3
TDLÜ	: Terminal duktolobüler ünite
TMA	: Tissue microarray
TP53 (p53)	: Tumor protein p53
TRAP100	: Thyroid Hormone Receptor-Associated Protein Complex 100 KDa Component
TRAP220	: Thyroid Hormone Receptor-Associated Protein Complex 220 KDa Component

TRIM29 : Tripartite Motif Containing 29
TTF-1 : Tiroid transkripsiyon faktörü-1
WHO (DSÖ) : Dünya Sağlık Örgütü
Wnt : Wingless and Int-1
WT1 : Wilms' tumor suppressor gene 1



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: WHO'nun epitelyal meme tümörleri sınıflaması	8
Tablo 2: Meme tümörlerinde Nottingham histolojik derecelendirmesi	17
Tablo 3: Mikroskop alanının çapına göre mitoz sayısının skorlanması.....	17
Tablo 4: HER2 overekspresyonunun immünohistokimyasal çalışmayla skorlanması	21
Tablo 5: Meme kanserinde gen ekspresyon profillerine göre majör moleküler alt tipler	24
Tablo 6: Meme kanseri moleküler alt tiplerinde immünohistokimyasal belirteçler. .	25
Tablo 7: NPI'ye göre literatürdeki 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım yüzdeleri.	41
Tablo 8: İmmünohistokimyada kullanılan antikörlerin özellikleri	45
Tablo 9: İnvaziv karsinom olgularında yaş ve cerrahi spesmen özellikleri.	50
Tablo 10: İnvaziv karsinomların mikroskopik özellikleri.....	51
Tablo 11: Olguların T, N, klinik evre ve NPI'ye göre dağılımı.....	53
Tablo 12: Olguların immünohistokimyasal bulgulara göre dağılımı.....	54
Tablo 13: İn situ karsinoma ait klinik ve histopatolojik özellikler	57
Tablo 14: İnvaziv karsinomlarda MED1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi	63
Tablo 15: İnvaziv karsinomlarda MED1 ekspresyonunun hormon reseptörleri, C- erbB2, Ki-67 proliferasyon indeksi ve moleküler alt tip ile ilişkisi.....	64
Tablo 16: İnvaziv karsinomlarda MED7 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi	68
Tablo 17: İnvaziv karsinomlarda MED7 ekspresyonunun hormon reseptörleri, C- erbB2, Ki-67 proliferasyon indeksi ve moleküler alt tip ile ilişkisi.....	69
Tablo 18: İn situ karsinomlarda MED1 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi	72
Tablo 19: İn situ karsinomlarda MED7 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi	77

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Lobüler karsinoma in situ.	10
Şekil 2: Duktal karsinoma in situ	14
Şekil 3: İnvaziv meme karsinomunda tübül ve gland formasyonunun histolojik derecelendirmesi	18
Şekil 4: İnvaziv meme karsinomunda nükleer pleomorfizmin histolojik derecelendirmesi	19
Şekil 5: İnvaziv lobüler karsinom.	33
Şekil 6: Baş (head), orta (middle), kuyruk (tail) ve CDK8 modüllerinden oluşan Mediatör kompleksi	35
Şekil 7: MED1'in düzenleyici transkripsiyon faktörleri ve RNA polimeraz II başlatıcı aparat arasındaki fonksiyonel etkileşimi.....	36
Şekil 8: TMA parafin blok örneği.....	43
Şekil 9: TMA H&E boyalı kesit örneği	43
Şekil 10: TMA yöntemiyle hazırlanan in situ ve invaziv karsinom bloklarının immünohistokimyasal kesit örnekleri.	46
Şekil 11: İnvaziv meme karsinomları olgularının yaş dağılımı.	49
Şekil 12: Histolojik tiplere göre Nottingham histolojik derecelerinin dağılımı.....	51
Şekil 13: İnvaziv karsinomlarda histolojik tiplere göre T evrelerinin dağılımı.	52
Şekil 14: İnvaziv karsinomlarda histolojik tiplere göre N evrelerinin dağılımı	52
Şekil 15: İn situ karsinomlarda olguların yaş dağılımı.	56
Şekil 16: İnvaziv karsinomlarda MED1 H-skorlarının dağılımı.....	58
Şekil 17: İnvaziv karsinomların histolojik tipleri ile MED1 H-skorlarının karşılaştırılması.	60
Şekil 18: İnvaziv karsinomlarda düşük-yüksek ayırımına göre MED1 ekspresyonu. 62	
Şekil 19: İnvaziv karsinomlarda MED7 H-skorlarının dağılımı.....	65
Şekil 20: İnvaziv karsinomlarda düşük-yüksek ayırımına göre MED7 ekspresyonu. 67	
Şekil 21: İn situ karsinomlarda düşük-yüksek ayırımına göre MED1 ekspresyonu ...	71
Şekil 22: İn situ karsinomların MED7 H-skorları ile aynı olguların invaziv karsinom MED7 H-skorlarının korelasyon analizi.	73
Şekil 23: DKİS ve LKİS olgularında MED7 H-skorlarının dağılımı.	74

Şekil 24: İnvaziv duktal karsinomlar ile aynı olgulara ait DKİS vakalarının MED7 H-skorlarının karşılaştırılması.....	74
Şekil 25: İn situ karsinomlarda düşük-yüksek ayırımına göre MED7 ekspresyonu ...	76
Şekil 26: İn situ karsinomlar, invaziv karsinomlar ve normal dokuda MED1 H-skorları.....	78
Şekil 27: İn situ karsinomlar, invaziv karsinomlar ve normal dokuda MED7 H-skorları.....	78
Şekil 28: İnvaziv karsinomlarda MED1 ekspresyonuyla sağkalım ilişkisi.....	80
Şekil 29: İnvaziv karsinomlarda MED7 ekspresyonuyla sağkalım ilişkisi.....	81



ÖZET

Amaç: Meme karsinomu, Türkiye’de ve dünyada kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Mediatör kompleksi, RNA polimeraz II ile etkileşime geçerek transkripsiyonun entegrasyonunda görev alan bir makromoleküldür. Mediatör alt birimlerinin, östrojen gen ekspresyonunda düzenleyici rol aldığı ve ekspresyonlarındaki değişikliklerin meme karsinomunun gelişiminde etkili olabileceği belirtilmektedir. Çalışmamızda immünohistokimyasal yöntemle MED1 ve MED7’nin invaziv ve in situ meme karsinomlarındaki ekspresyonunu incelemek ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini belirlemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 2016-2020 yılları arasında SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi’nde eksizyon veya mastektomi materyallerinden tanı alan 50 invaziv, 25 in situ meme karsinomunun yanı sıra 16 adet normal meme dokusunun immünohistokimyasal yöntemle MED1 ve MED7 ekspresyonu incelendi.

Bulgular: Lobüler karsinomların MED1 H-skorları, duktal karsinomlardan yüksek saptandı ($p=0,016$). İnvaziv karsinomlarda perinöral invazyon görülen vakaların MED1 H-skorları yüksekti ($p=0,044$). Lobüler karsinomlarda lenfovasküler invazyon gösteren vakaların MED1 H-skoru yüksek bulundu ($p=0,031$). ER negatif duktal karsinomların MED1 H-skorları, ER pozitif duktal karsinomlardan yüksekti ($p=0,017$). İnvaziv duktal karsinomların non-luminal tipinde luminal A benzeri tipe göre MED1 H-skorları yüksek bulundu ($p=0,012$). Lobüler karsinoma in situ ların MED7 H-skorları, duktal karsinoma in situ lardan yüksekti ($p=0,016$). In situ karsinomların MED7 H-skorları ile aynı olgulara ait invaziv karsinomların H-skorları arasında kuvvetli korelasyon izlendi ($p<0,001$, $\rho=0,718$). Duktal karsinoma in situ ların MED7 H-skorları, aynı olguların invaziv karsinomlarından düşüktü ($p=0,019$). İnvaziv karsinomlarda MED7 ile klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Normal meme dokusundaki MED1 H-skorları, in situ karsinomlardan yüksekti ($p=0,040$).

Sonuç: Çalışmamızda invaziv karsinomlarda yüksek MED1 ekspresyonu, lobüler karsinomlarla ilişkili bulunmuş; ayrıca lobüler karsinoma in situ lezyonlarında

MED7 ekspresyonu yüksek saptanmıştır. Çalışmamız, aynı zamanda memenin in situ karsinomlarında MED1 ve MED7'nin immünohistokimyasal ekspresyonunun araştırıldığı ilk çalışmadır. İnvaziv ve in situ meme kanserinin histolojik ve moleküler alt tiplerinde Mediatör rolünün aydınlatılması, yeni tedavi yaklaşımları geliştirilebilmesi açısından umut vaderebilir.

Anahtar Kelimeler: immünohistokimya, MED1, MED7, meme kanseri



INVESTIGATING THE IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF MED1 AND MED7 IN INVASIVE AND IN SITU BREAST CARCINOMAS, REGARDING CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS

ABSTRACT

Aim: Breast carcinoma is the most common cancer and the leading cause of cancer-related death among women worldwide. Mediator complex, a macromolecule which interacts with RNA polymerase II complex, is a transcriptional integrator. Mediator subunits are reported to function in ER expression and alterations in their expression lead to malignancies. In this study, the objective was to investigate the association between immunohistochemical expression of MED1 and MED7 and the clinicopathological parameters, in invasive and in situ breast cancers.

Materials and Methods: The expression of MED1 and MED7 were investigated by immunohistochemistry in 50 invasive, 25 in situ breast carcinomas and 16 normal breast tissues, diagnosed from excision and mastectomy specimens in SBU Ankara Numune Training and Research Hospital and Ankara City Hospital between 2016 and 2020.

Results: MED1 H-scores of lobular carcinomas were found to be higher, compared to ductal type ($p=0,016$). Carcinomas with perineural invasion were found to have higher MED1 H-scores ($p=0,044$). Lobular carcinomas with lymphovascular invasion showed higher MED1 H-scores ($p=0,031$). MED1 H-scores of ER negative ductal carcinomas were higher than those of ER positive ductal carcinomas ($p=0,017$). In ductal carcinomas, non-luminal-like subtype had higher MED1 H-scores compared to Luminal A-like subtype ($p=0,012$). MED7 H-scores were higher in LCIS, compared to DCIS ($p=0,016$). MED7 H-scores of in situ and invasive carcinomas of the same patients were strongly correlated ($p<0,001$, $\rho=0,718$). DCIS lesions showed lower MED7 H-scores than those of their invasive counterparts ($p=0,019$). In invasive carcinomas, no significant association was observed between MED7 and clinicopathological features. Normal breast tissue had higher MED1 H-scores compared to in situ carcinomas ($p=0,040$).

Conclusion: In conclusion, lobular carcinomas were found to be associated with higher MED1 expression. Additionally, MED7 expression was higher in LCIS lesions. To the best of the authors' knowledge, this study is the first to investigate the immunohistochemical expression of MED1 and MED7 in in situ breast cancers. Determining the role of Mediator complex in histological and molecular subtypes of breast cancer might positively impact the future breast cancer treatment modalities.

Keywords: Breast carcinoma, immunohistochemistry, MED1, MED7



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme karsinomu, tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. 2018 WHO (DSÖ) verilerine göre ülkemizde meme karsinomu, her yıl akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanserdir (1), (2). 2018 GLOBOCAN verilerine göre, tüm dünyada yıllık 2,1 milyon yeni vaka ve 627,000 meme kanserine bağlı ölüm öngörülmüştür (1).

Çalışmamızda meme karsinomu olgularını seçmemizin nedeni, meme karsinomunun sık görülmesi ve dünyada kanserden ölüm nedenleri arasında ön sıralarda olmasıdır. Ayrıca meme karsinomları histolojik tip, histolojik derece, hormon reseptör profili, moleküler alt tip, lenfovasküler invazyon durumu, klinik ve patolojik evre vb. birçok parametreye göre tedavi yaklaşımları geliştirilmekte olan kompleks ve heterojen bir karsinom grubudur. Literatürde Mediatör alt birimlerinin ekspresyonlarındaki değişikliklerin meme karsinomlarının karsinogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Meme karsinomunun Mediatör kompleksiyle ilişkisini araştıran çalışmalarda, farklı Mediatör alt birimlerinin östrojen reseptör gen ekspresyonunda düzenleyici rol aldığı ve ekspresyonlarının meme kanserlerinde değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (3).

Duktal karsinoma in situ (DKİS) ve lobüler karsinoma in situ (LKİS) da invaziv karsinomlara benzer şekilde klinik, histolojik ve biyolojik açıdan oldukça heterojen bir vaka grubunu oluşturmaktadır. DKİS ve LKİS, invaziv meme karsinomları için prekürsör özellikte lezyonlardır (4).

Çalışmamızda amaçlarımızdan biri, 2016-2020 yılları arasında SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü'nde tanı almış, in situ veya invaziv meme karsinomu nedeniyle eksizyon veya mastektomi yapılan olgularda, MED1 ve MED7 Mediatör alt birimlerinin immünohistokimyasal yöntemle ekspresyonlarının klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini belirlemektir. Diğer amacımız ise, invaziv ve in situ karsinomlar arasında MED1 ve MED7 ile ekspresyon farklılıklarının araştırılmasıdır.

Literatürde bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Literatürdeki çalışmalar, MED1 ile in situ karsinomlarda yapılan bir adet moleküler çalışma

haricinde sadece invaziv karsinomları kapsamaktadır. Çalışmamız hem invaziv hem de in situ meme karsinomlarında MED1 ve MED7 Mediatör alt birimlerinin immünohistokimyasal olarak ekspresyonunun belirlenmesi nedeniyle Türkiye’de ilk olması açısından da önemlidir. Sonuçlar, hem MED1 ve MED7’nin in situ karsinomlardaki yerini anlamak hem de hedefe yönelik tedavilerin önem kazandığı günümüzde, yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesi açısından yol gösterici olabilir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME PATOLOJİLERİNİN TARİHÇESİ

Meme hastalıkları antik çağlardan beri hekimlerin dikkatini çekmiştir. En eski medikal belgelerden olan Edwin Smith papirüsünde dahi meme tümörlerinden bahsedilmektedir. Ancak meme hastalıkları, 19. yüzyıl bilim insanlarının öncülüğünde günümüze daha yakın bir tarihte anlaşılmaya başlamıştır. Sir Astley Cooper, 18. yüzyıl sonlarında meme glandının günümüzde hala en fazla detay içeren anatomik incelemesini ortaya koymuştur. Sir Benjamin Brodie, memenin papiller lezyonlarını ilk kez tanımlamıştır. Theodor Billroth, fibroadenomların özelleşmiş bir stromadan geliştiğini fark etmiş, Johannes Müller ise filloides tümörü tanımlamıştır. Sir James Paget, meme başı erozyonunun altta yatan bir meme karsinomuyla ilişkili olduğunu öne sürmüştür (5).

1911 yılında St. Mary Hastanesi (Mayo Clinic) patoloji bölümü üyesi Dr. Mac Carty'nin çalışmaları sonucunda, ilk kez bir patoloğun meme çalışması yayınlanmıştır (5). Bu çalışmada meme kanserinin luminal hücrelerden geliştiği belirtilmiştir. Dr. Cheate ve arkadaşı Dr. Cutler'in memeden ince ve bütün kesitler alarak yaptığı 25 yıllık histolojik inceleme sonucunda, 1931 yılında "Meme Tümörleri, Patolojileri, Semptomları, Tanı ve Tedavileri" adlı meme patolojisinin ilk modern kitabı yayınlanmıştır (5).

1947'de Columbia Üniversitesi'nden Dr. Stout ve Dr. Hill, meme sarkomlarını köken ve diferansiasyon açısından ele almışlardır. Dr. Stout, Dr. Haagensen ile 1951 yılında papiller tümörlerle ilgili değerlendirmelerini yayınlamıştır (5).

Memorial Hastanesi'nden Dr. Stewart, Dr. Foote ile "blunt duct" adenozis terimini geliştirmiş, medüller karsinomu tarif etmiş ve lobüler neoplazilerin morfolojisini detaylandırmıştır. Düşük dereceli duktal karsinoma in situ'nun duktal epitelyal hiperplazi ile, papillomların da papiller karsinomla karıştırılabileceği belirtilerek ayırıcı tanının önemine dikkat çekilmiştir (5).

20. yüzyılın ikinci yarısında meme patolojisi oldukça kompleks bir hale gelmiş olup, tedavi kararı için mikroskopik ayırıcı tanı yapma gereksinimi artmıştır. Londra'da görev yapan Malta asıllı Profesör John G. Azzopardi, modern meme

patolojisine büyük katkıda bulunmuştur (5). Kollajenöz sferülozu ilk kez tanımlamış, endokrin neoplaziler, müsinöz karsinomlar, lobüler neoplaziler üzerine çalışmış ve 1979 yılında “Problems in Breast Pathology” adlı kitabını yayınlamıştır. “Epiteliozis” olarak adlandırdığı duktal hiperplazi ve düşük dereceli duktal karsinoma in situ’nun ayrımını tartıştığı, bu lezyonları yapısal ve sitolojik olarak sınıflandırdığı çalışması en önemli çalışmalarından kabul edilmektedir (5).

Jensen’in 1967’de meme kanserlerinde östrojen ve progesteron reseptörlerini tanımlamasıyla hormon profilinden söz edilmeye başlanmıştır (6). 2000 yılında Nature’da yayınlanan bir makalede Perou ve ark., 65 cerrahi spesimende yaptıkları çalışmayla meme karsinomunun moleküler portresini ortaya çıkarmışlardır (7).

Günümüzde WHO tarafından geliştirilen morfolojik sınıflamalar kullanılmaktadır. ER, PR ve HER2 (C-erbB2, İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2, ERBB2) ekspresyonu, standardize immünohistokimyasal protokollerle incelenip raporlanmaktadır (8). Hücre biyolojisinin, yeni tümöröenez yollarının aydınlatılması ve gen ekspresyon profillerinin araştırılmasıyla, hastaya özel yeni tedavi seçenekleri oluşturulmaktadır (9).

2.2. MEME EMBRİYOLOJİSİ

İnsanda meme bezlerinin gelişimi, fetüsün ventral yüzeyinde ektoderm kalınlaşmasıyla gestasyonun 5. haftasında başlar (10). Süt çizgisi olarak da bilinen bu yapılar, aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanır. Fetüs gelişimi devam ettikçe, pektoral bölgedeki küçük bir bölge haricinde kalan bu oluşum regrese olur (11), (12).

Meme gelişiminin erken aşamaları, seks steroidlerinden büyük oranda bağımsızdır (10). Gestasyonun 15. haftasında gelişmekte olan meme, mezenkim üzerine etki gösteren testosterona geçici olarak duyarlılık gösterir. Testosteron etkisiyle mezenkim, göğüs duvarındaki epitelyal kor etrafında kondanse olarak meme tomurcuğunu oluşturur. Ardından mezenkimden lob ve segmentleri oluşturacak solid epitelyal sütunlar gelişir. Fetal papiller dermis, gelişmekte olan epitelyal kordları çevreler ve vaskülarize fibröz bağ dokusunun formasyonunda rol alır. Retiküler dermis, meme parankimini deriye bağlayan Cooper ligamanını oluşturmak üzere memenin içine doğru uzanır. Gestasyonun 20. ve 32. haftaları arasında, kollajenöz

stromadaki mezenkimin bazı kısımları yağ dokusuna diferansiye olur ve son 8 hafta boyunca epitelyal kordonlar, kanalizasyon ve dallanma göstererek lobüloalveoler yapıları oluşturur. Epidermiste laktiferöz duktusların birleştiği alanda oluşan mammaryan pitin evajinasyonu ile termde meme başı oluşur. Gestasyonun son haftalarında fetal meme bezleri, maternal ve plasental steroid hormonlara duyarlı hale gelir ve asinüsler sekretuar aktivite göstermeye başlar.

Adolesan meme gelişimi, siklik östrojen ve progesteron sekresyonuyla pubertede başlar (10). Östrojen etkisiyle duktuslar elonge olur, dallanır ve epiteline kalınlaşma meydana gelir. Periduktal bağ doku yoğunluğunda da artış meydana gelir. Stromal yağ dokusu depolanması ile memede büyüme ve protrüzyon ortaya çıkar. Ovulatuvar siklularda siklik olarak östrojenden sonra progesterona maruziyet lobüloasiner büyümeyi indükler. Bu süreç 3. dekada kadar devam eder ve memenin terminal diferansiasyonu sadece gebelikle indüklenir.

2.3. YETİŞKİN MEME ANATOMİSİ

Meme dokusu, göğüs duvarının ön yüzünde, pektoralis majör kasının üzerinde yer alır. Vertikal düzlemde 2-6. kostalar arasında, horizontal düzlemde sternal uç ile midaksiller çizgi arasındadır. Lateralde serratus anterior kasına, inferiorda eksternal oblik kasa ve rektus süperior kılıfına uzanır. Meme dokusu süperiorda servikal fasyayla, inferiorda Cooper'ın abdominal fasyasıyla devamlılık gösteren yüzeysel fasya içerisindeki boşlukta yer alır. Derinde pektoralis fasyasına bitişiktir. Bu makroskopik ayrıma rağmen, mikroskopik olarak fasyaların ötesine geçen glandüler doku odakları görülebilmektedir. Bu nedenle total mastektomiyle tüm glandüler meme dokusu çıkarılamayabilir.

Yetişkin meme dokusu, fibröz ve adipöz doku içeren stroma içerisinde yerleşim gösteren duktuslar, duktüller ve lobüloasiner birimlerden oluşur. Memenin duktolobüler sistemi, makroskopik olarak seçilemeyen segmentler halinde organizedir. Her segment kendi içerisinde lobüller, duktüller ve duktuslara açılır. Duktuslar, meme başının yüzeyine açılan toplayıcı duktusa drene olur. Meme başının hemen altında duktuslar genişleyerek laktiferöz sinüsleri oluşturur (10).

Memenin kanlanması, başlıca internal mammaryan ve lateral torasik arterlerce sağlanır. Torakoakromial, interkostal, subskapüler ve torakodorsal arterler kanlanmada minör bir rol oynamaktadır. Memenin venöz drenajı genellikle arterleri takip eder. Subkutan dokuda lateralden mediale doğru transvers akan yüzeysel bir venöz kompleks bulunur. Bu damarlar internal torasik vene dökülür. Memenin derin venöz drenajı üç yol izler: internal torasik venin perforan dalları, aksiller venin dalları, vertebral venlere ve vertebral pleksusa dökülen interkostal venler (10), (12).

Memenin lenfatikleri dört ayrı yol izler: kutanöz, aksiller, internal torasik, posterior interkostal. Kutanöz lenfatik drenaj, memeyi çevreleyen dermiste yer alan süperfisyel bir pleksus ve subareolar alandaki meme duktuslarıyla ilişkili derin bir lenfatik ağı içerir. Kutanöz kanalların çoğu, ipsilateral aksillaya drene olur. Memenin inferiorundaki kutanöz lenfatikler epigastrik pleksusa, karaciğer lenfatiklerine ve intraabdominal lenf nodlarına dökülebilir. Meme parankiminde üç lenfatik drenaj yolu bulunur. Aksiller lenf nodları lenf drenajının büyük kısmını alır. İnternal torasik lenfatikler, internal mammaryan lenf nodlarına drene olup memenin lenfatik akımının %10'undan azını taşır (11). Daha az önem taşıyan posterior interkostal lenfatikler, posterior interkostal lenf nodlarına drene olur.

2.4. MEME HİSTOLOJİSİ

Duktolobüler sistemin epiteli çift katlıdır; luminal ve myoepitelyal hücrelerden oluşmaktadır. Duktus ve lobüllerdeki luminal epitel hücreleri, küboidal veya kolumnar şekilli, soluk eozinofilik sitoplazmalı, uniform, oval nükleusludur. Dışta bulunan myoepitelyal hücreler, güçlükle seçilebilen, basıklaşmış nükleuslu düzleşmiş hücreler olabileceği gibi, geniş şeffaf sitoplazmalarıyla belirgin epitelioid görünüm de sergileyebilir (10). Myoepitelyal hücreler bazen içsileşip myoid görünüm alabilir ve eozinofilik sitoplazmalarıyla düz kas hücresine benzetilebilir. Güncel çalışmalarda duktolobüler sistem içerisinde tek tek ve düzensiz dağılım gösteren, bazal CK5 ekspresyonuna sahip hem luminal hem de myoepitelyal hücrelere diferansiye olma özelliği taşıdığı düşünülen progenitör hücrelerin varlığından söz edilmektedir (13).

Luminal epitelyal hücreler, immünohistokimyasal olarak düşük molekül ağırlıklı sitokeratinleri eksprese ederken (14); myoepitelyal hücreler, yüksek molekül

ağırlıklı sitokeratinler ve S100, aktin, kalponin, p63, CD10 gibi immünohistokimyasal belirteçlerle gösterilebilir (15).

Duktus, duktül ve lobülleri, tip IV kollajen ve lamininden oluşan bazal lamina çevreler (14). Bazal laminanın dışında, fibroblast ve kapillerlerden oluşan bir zon bulunur. Elastik doku duktuslar etrafında değişken miktarda bulunurken, terminal duktus veya asinüsler etrafında görülmesi beklenmez. Terminal duktusuyla birlikte lobüle, terminal duktolobüler ünite (TDLÜ) adı verilir. TDLÜ memenin yapısal ve fonksiyonel birimidir. TDLÜ, laktasyonda sekresyon yapımından ve lobül dışına taşınmasından sorumludur (10). Memenin patolojik lezyonlarının çoğunun TDLÜ'den köken aldığı kabul edilmektedir (10). Lobüler asini; lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve mast hücrelerinin bulunduğu gevşek fibrovasküler stromada yer alır. Bu özellikli intralobüler stroma, daha kollajenize ve hücreden fakir çevre, interlobüler stromadan keskin sınırla ayrılır (10).

Meme başı-areola kompleksi pigmentasyonun artmış olduğu sirküler bir alandır ve birçok sinir ucu içerir. Keratinize çok katlı yassı epitelle döşelidir. Epidermiste seyrek olarak görülebilen şeffaf hücreler sitolojik olarak benignidir ve Paget hücreleriyle karıştırılabilir (16). Memenin duktal sisteminin proksimal bölümü, meme başının dermisinde yer alır. Buradaki duktuslar, sirküler ve longitudinal düz kas demetleri, kollajen ve elastik lifler içeren bir stroma ile çevrilidir. Meme parankiminde intramammaryan lenf nodları bulunabilir (17).

2.5. MEMENİN EPİTELYAL TÜMÖRLERİ

Memenin epitelyal tümörleri geniş klinik, morfolojik ve moleküler bir spektrumda ele alınmaktadır. Memenin epitelyal tümörlerinin WHO sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: WHO'nun epitelyal meme tümörleri sınıflaması (18).

Benign epitelyal proliferasyonlar ve prekürsörler “Usual” duktal hiperplazi Kolumnar hücreli lezyonlar, flat epitelyal atipi dahil Atipik duktal hiperplazi Adenozis ve benign sklerozan lezyonlar Sklerozan adenozis Apokrin adenom Mikrogländüler adenozis Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon Adenomlar Tübüler adenom “NOS” Laktasyon adenomu Duktus adenomu “NOS” Epitelyal-myoepitelyal tümörler Pleomorfik adenom Adenomyoepitelyoma “NOS” Karsinomla birlikte adenomyoepitelyoma Epitelyal-myoepitelyal karsinom Papiller neoplaziler İntraduktal papillom Papiller duktal karsinoma in situ Enkapsüle papiller karsinom İnvaziv enkapsüle papiller karsinom Solid papiller karsinoma in situ İnvaziv solid papiller karsinom İnvaziv intraduktal papiller adenokarsinom Noninvaziv lobüler neoplazi Atipik lobüler hiperplazi Lobüler karsinoma in situ “NOS” Klasik lobüler karsinoma in situ Florid lobüler karsinoma in situ Pleomorfik lobüler karsinoma in situ	Duktal karsinoma in situ (DKİS) İntraduktal karsinom, infiltratif olmayan, “NOS” Düşük nükleer dereceli DKİS İntermediate nükleer dereceli DKİS Yüksek nükleer dereceli DKİS İnvaziv meme karsinomu İnfiltratif duktal karsinom, “NOS” Onkositik karsinom Lipidden zengin karsinom Glikojenden zengin karsinom Sebase karsinom Lobüler karsinom “NOS” Tübüler karsinom Kribriform karsinom “NOS” Müsinöz adenokarsinom Müsinöz kistadenokarsinom “NOS” Memenin invaziv mikropapiller karsinomu Apokrin adenokarsinom Metaplastik karsinom “NOS” Nadir olan ve tükrük bezi tipi tümörler Asiner hücreli karsinom Adenoid kistik karsinom Klasik adenoid kistik karsinom Solid-bazaloid adenoid kistik karsinom Yüksek dereceli transformasyon gösteren adenoid kistik karsinom Sekretuar karsinom Mukoepidermoid karsinom Polimorf adenokarsinom Ters polarite gösteren “Tall cell” karsinom Nöroendokrin neoplaziler Nöroendokrin tümör “NOS” Nöroendokrin tümör, derece 1 Nöroendokrin tümör, derece 2 Nöroendokrin karsinom “NOS” Nöroendokrin karsinom, küçük hücreli Nöroendokrin karsinom, büyük hücreli
---	---

2.5.1. Noninvaziv Lobüler Neoplazi

2.5.1.1. Lobüler karsinoma in situ (LKİS)

2.5.1.1.1. Tanım, epidemiyoloji ve klinik

Lobüler karsinoma in situ, terminal duktolobüler birimden köken alan diskoheziv neoplastik hücrelerin oluşturduğu non-invaziv bir proliferasyon olarak tanımlanmaktadır (18). Terminal duktolobüler birimdeki asinüslerin yarısından fazlası neoplastik hücrelerce doldurulmuş ve genişletilmiştir. Lobüler karsinoma in situ için “lobüler neoplazi” terminolojisi de kullanılabilir. Lobüler karsinoma in situnun klasik, pleomorfik ve florid alt tipleri tanımlanmıştır.

LKİS, predominant olarak premenopozal dönemde görülür, ortalama tanı yaşı 49’dur (19). Klasik LKİS, genellikle başka bir lezyon için yapılan biyopside insidental olarak saptanır. Radyolojik taramaların sıklığının artmasıyla ve şüpheli lezyonlardan biyopsiler alınmasıyla LKİS saptama insidansı artmaktadır. Pleomorfik ve florid LKİS, genellikle mammografide pleomorfik mikrokalsifikasyonlarla saptanmaktadır (19).

LKİS, benign meme biyopsilerinin %0,5-3,6’sında, redüksiyon mamoplasti spesmenlerinin ise %0,04-1,2’sinde saptanmıştır. Klasik LKİS daha çok premenopozal dönemdeki kadınlarda, pleomorfik ve florid LKİS ise postmenopozal kadınlarda görülmektedir. Lobüler karsinoma in situ, çoğunlukla ipsilateral ve multisentriktir. Ancak %30-67 vakada bilateral olduğu da bildirilmiştir (18). Pleomorfik ve florid LKİS’in genellikle tek odaklı olup, çok odaklı klasik LKİS zemininde gelişen invaziv lobüler karsinomla birlikte görüldüğü bilinmektedir.

2.5.1.1.2. Etyoloji ve patogenezi

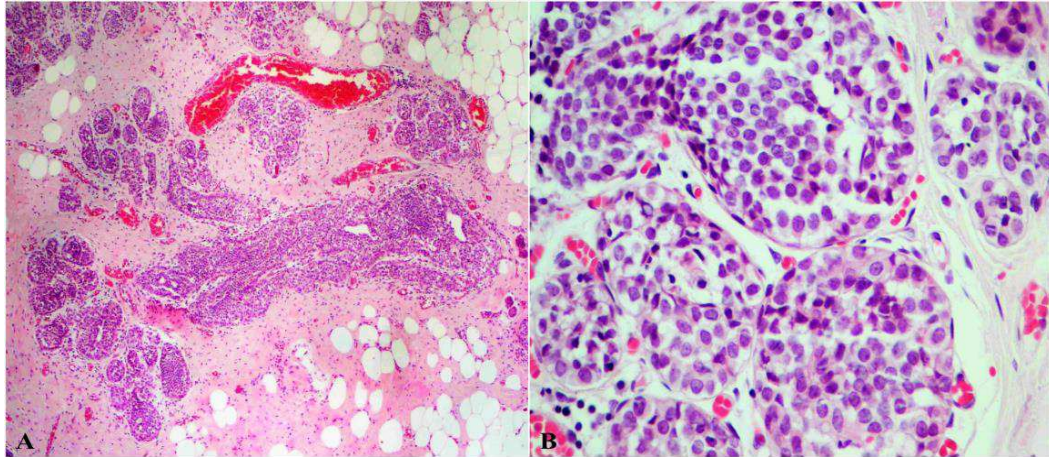
LKİS için, ailede meme kanseri öyküsü, hastada benign meme biyopsisi öyküsü, nulliparite, ilk doğum yaşının geç olması, geç menopoza, postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi ve yüksek mammografik yoğunluk, risk faktörlerindendir.

LKİS, genetik olarak en sık CDH1, PIK3CA ve CEBP mutasyonları gösterir (20). Vakaların %81’inin patogenezi, 16q22.1’de lokalize olan CDH1 geninin germline mutasyonlar sonucu inaktivasyonu rol oynar. CDH1, hücre adezyon

molekölü olan E-kaderini kodlar ve mutasyonları herediter diffüz mide kanseri, LKİS ve invaziv lobüler karsinom ile ilişkilidir. E-kaderin fonksiyonundaki azalma veya kayıp, lobüler yapının bozulmasına ve neoplastik hücre proliferasyonunun inhibe edilememesine neden olur. Moleküler çalışmalarla, LKİS'in klonal bir neoplastik proliferasyon olduğu ve düşük dereceli meme neoplazmı yolağı için tipik olan 1q kazanımı ve 16q kaybı göstermesiyle invaziv karsinom için bir prekürsör olduğu ortaya konmuştur (18), (21).

2.5.1.1.3. Histopatoloji

Klasik lobüler karsinoma in situ, bir TDLÜ'nün yarısından fazlasını tutarak genişleten Tip A ve Tip B epitel hücrelerinden oluşur. Tip A hücreler küçük üniform hiperkromatik nükleuslu, Tip B hücreler şekli ve boyutu değişkenlik gösteren daha geniş veziküler nükleuslu, küçük nükleollü hücrelerdir. İntrasitoplazmik vakuoller, taşlı yüzük formasyonu izlenebilir. Mitoz beklenmez (19). LKİS hücreleri, proliferasyon olarak terminal duktuslara pagetoid yayılım gösterebilir (Şekil 1). Pagetoid yayılımın olduğu TDLÜ'nün kesitlerinde yonca yaprağı paterni izlenir.



Şekil 1: Lobüler karsinoma in situ. A, Pagetoid yayılımla terminal duktolobüler ünite tutulumu (H&E, x40). B, Dar sitoplazmalı, küçük üniform nükleuslu monomorfik hücreler (H&E, x400).

Pleomorfik LKİS hücreleri, lenfositin dört katından fazla veya yüksek dereceli DKİS hücreleriyle aynı boyutta, belirgin nükleer pleomorfizm gösteren, geniş diskoheziv hücrelerdir. Yuvarlak veya ovoid görünümlü, geniş sitoplazmalı, büyük ve santral olmayan hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleollü hücrelerdir. Binükleasyon

ve apokrin özellikler izlenebilir. Mitotik aktivite belirgindir (22). Solid büyüme paterni, belirgin atipi, nekroz ve mikrokalsifikasyon varlığı DKİS ile karıştırılmasına neden olabilir (19).

Florid lobüler karsinoma in situ hücreleri, klasik LKİS hücrelerine benzer. Florid lobüler karsinoma in situ tanısı için, aralarında stroma bırakmaksızın neoplastik hücre proliferasyonu ile genişleyip kitle görünümünü almış asinüsler ve/veya çapı yaklaşık 40-50 hücre büyüklüğüne ulaşmış asini veya duktuslar gereklidir (18). Sıklıkla komedonekroz ve kalsifikasyon gösterirler.

2.5.1.1.4. İmmünohistokimya

E-kaderin ekspresyon kaybı, LKİS için tipiktir ancak E-kaderinle kesintili membranöz veya sitoplazmik aberran boyanma görülebilir (23). LKİS hücrelerinde p120 ile diffüz kuvvetli membranöz boyanma gözlenirken, β -catenin ile membranöz ekspresyon kaybı izlenir (23). LKİS vakalarının yaklaşık %80'i ER ekspresyonu gösterir. Klasik ve florid LKİS genellikle ER ile diffüz ve kuvvetli boyanırken, Ki-67 proliferasyon indeksi düşüktür. Apokrin pleomorfik LKİS olgularının %80'i ER negatiftir. LKİS vakalarının %90'ı PR eksprese ederken, invaziv karsinomla ilişkili LKİS ve apokrin pleomorfik LKİS, diğer LKİS lezyonlarına göre daha az oranda PR eksprese eder (24). LKİS vakalarında ER ve PR ekspresyonu rutin pratikte raporlanmamaktadır (25).

HER2 amplifikasyonu, LKİS olgularının genelinde %0-11, florid varyantta %18, apokrin pleomorfik varyantta %31 olarak saptanmıştır (24). TP53 mutasyonu beklenmez. Ki-67 yüksekliği, AR pozitifliği, TP53 mutasyonu ve HER2 amplifikasyonu daha sık olup vakaların %10'u triple negatiftir (26).

2.5.1.1.5. Tedavi ve prognoz

Klasik LKİS vakalarının invaziv meme kanseri geliştirme riski, genel popülasyona göre 8-10 kat daha fazladır (27). İnvaziv karsinom, lobüler veya duktal morfolojide, bilateral görülebilir (28). LKİS hastalarında optimal tedavi yöntemi belirsizdir, temel yaklaşım klinik izlemdir. İnvaziv karsinom gelişimini önlemek için tamoksifen ve aromataz inhibitörleri önerilmektedir (19). Pozitif cerrahi sınır varlığında, rekürrensine etkilendiğine dair kanıt olmadığından cerrahi sınırda lezyon

varlığını belirtmenin şart olmadığı ifade edilse de bazı çalışmalar, tedavi kararlarına yön verebileceği için pleomorfik ve florid LKİS rezeksiyon cerrahi sınırlarının raporlanmasını önermektedir. Çünkü NCCN'ye göre bu lezyonlar, DKİS benzeri biyolojik davranış sergilemektedir (29). Biyopside saptanan pleomorfik ve florid LKİS vakalarının eksizyon spesmenlerinde önemli oranda (%25-60) invaziv karsinomla karşılaştığı için bu tanıları alan hastalara eksizyon önerilmektedir (18).

2.5.2. Duktal Karsinoma İn Situ

2.5.2.1. Tanım, epidemiyoloji ve klinik

Duktal karsinoma in situ (DKİS), terminal duktolobüler üniteden köken alan, duktal sistem içerisine doğru büyüme gösteren non-invaziv neoplastik epitelyal hücrelerin oluşturduğu, invaziv karsinom için prekürsör niteliğinde segmental bir neoplazidir. DKİS, klinik, histopatolojik, biyolojik, genetik ve moleküler açıdan oldukça heterojendir (30). Klinik olarak DKİS lezyonlarının %85'i palpabl değildir. Genellikle tarama sırasında saptanan DKİS, mammografide dağınık mikrokalsifikasyonlar şeklinde veya kitle olarak izlenir (18). Ortalama tanı yaşı 50-59'dur. Genellikle unilateraldir ancak literatürde bir memesinde DKİS bulunan kadınların %22'sinin karşı memesinde de in situ veya invaziv karsinom saptanmıştır (31).

2.5.2.2. Etyoloji ve patogenezi

DKİS etyolojisinde BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları, aile öyküsü, nulliparite, ilk doğumun geç yaşta olması, geç menopoiz, menopoiz sonrası vücut kitle indeksinin yüksek olması, postmenopozal hormon replasman tedavisi ve yüksek mammografik meme yoğunluğu rol oynar (32).

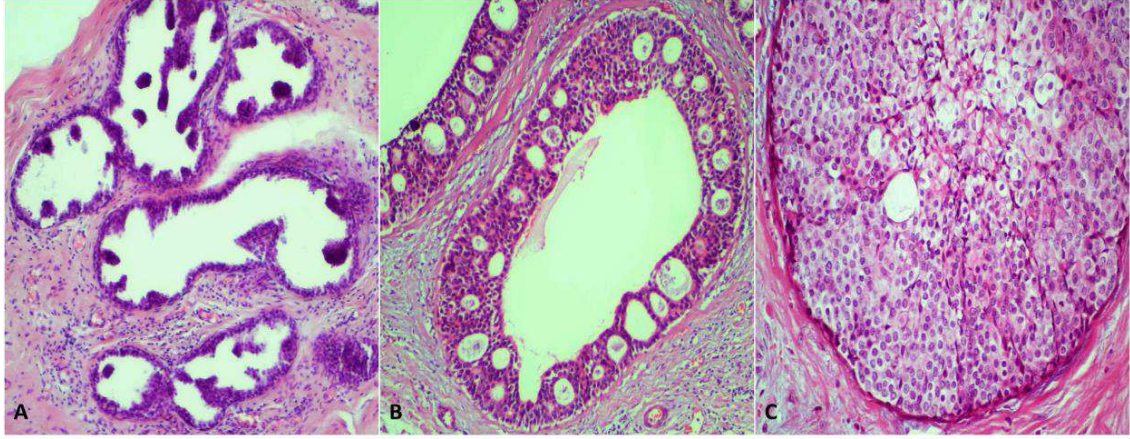
DKİS, düşük, intermediate ve yüksek dereceli olmak üzere üç grupta incelenir ve bu lezyonlar arasında progresyon beklenmez. Farklı derecede lezyonlar bir arada görülebilir. Yüksek ve düşük dereceli DKİS'lerin farklı yollardan geliştiği, moleküler ve genetik özelliklerinin farklı olduğu bilinmektedir (33). Moleküler olarak düşük dereceli DKİS, sıkça 16q kaybı ve 1q kazanımı gösterir. Yüksek dereceli DKİS lezyonlarında ise 5p, 8q, 17q, 20q kazanımları, 11q13, 17q12, 17q22-q24 amplifikasyonları, 8p, 11q, 13q ve 14q kaybı raporlanmıştır (34).

2.5.2.3. Makroskopi

DKİS makroskopik olarak çoğunlukla ayırt edilemez. Komedonekrozlu tipleri kesildiğinde, duktuslardan eksüda görünümünde materyal akabilir (18). Mikroskopik olarak DKİS lezyonlarını multifokal olarak değerlendirirken, duktus yapılarının dallanan üç boyutlu yapısının akılda bulundurulmasına dikkat edilmelidir. Yüksek dereceli DKİS lezyonları, atlamalı lezyonlar halinde ilerleyen düşük dereceli DKİS lezyonlarının aksine, duktus içerisinde kesintisiz proliferasyon gösterme eğilimindedir (35). Bu farklılıklar lezyonun boyutunu, kaç odaklı olduğunu ve cerrahi sınırların durumunu belirlemeyi güçleştirebilir.

2.5.2.4. Histopatoloji

DKİS sınıflamasında nükleer derece esas alınmıştır. Düşük dereceli DKİS, mikropapiller, kribriform, nadiren solid paternde büyüme gösteren küçük, monomorfik, kromatini düzenli, nükleolü belirsiz hücrelerden oluşur (Şekil 2). Tanı için boyutu 2 mm'den büyük olmalıdır. Nükleusları, eritrositin 1,5-2 katı büyüklüğündedir (36). Luminal mikrokalsifikasyonlar görülebilir, nekroz beklenmez. İntermediate dereceli DKİS boyut, şekil ve dizilim açısından değişkenlik gösterir. Kromatin kabalaşmıştır, nükleol izlenebilir. Mitoz, nekroz ve mikrokalsifikasyonlar görülebilir. Yüksek dereceli DKİS, genelde solid paternde büyüme gösteren, büyük atipik hücrelerden oluşur. Nükleuslar, eritrositin 2,5 katından fazla boyutta ve irregüler kontürlüdür. Kromatin kaba, nükleol belirgindir (36). Mitoz sıktır. Komedonekroz ve mikrokalsifikasyonlar görülebilir. DKİS apokrin, nöroendokrin, taşlı yüzük, berrak veya skuamöz morfolojide olabilir. Nadir görülen morfolojik tipler, genel nükleer derecelendirmeye göre değerlendirilmelidir.



Şekil 2: Duktal karsinoma in situ. A, Düşük dereceli, mikropapiller tip (H&E, x100). B, İntermediate dereceli, kribriform tip (H&E, x100). C, Yüksek dereceli, solid tip (H&E, x200).

2.5.2.5. İmmünohistokimya

DKİS lezyonlarının luminal A, luminal B, HER2-zengin ve bazal olmak üzere moleküler subtipleri saptanmıştır. ER ekspresyonu yaklaşık %75 civarındadır (37). Yüksek dereceli DKİS vakalarında ER negatifliği daha sıktır (38). HER2 ekspresyonunun özellikle yüksek dereceli DKİS'te, invaziv meme karsinomuna göre daha sık olduğu bildirilmiştir (37). DKİS vakalarında, hormon reseptörlerinin incelenmesinin gerekliliği ve hormonoterapinin yararı konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca hormon reseptörlerinin doğru skorlanmasına yönelik bir yöntem belirlenmemiştir (18).

İmmünohistokimyasal olarak bazal sitokeratinler (CK5, CK14) negatiftir. Yüksek dereceli DKİS lezyonlarında immünohistokimyasal olarak myoepitelyal tabaka gösterilemeyebilir (39).

2.5.2.6. Tedavi ve prognoz

DKİS tedavisinde meme koruyucu cerrahiye ek, radyoterapi veya mastektomi güncel tedavi yöntemleridir. Meme koruyucu cerrahi sonrasında rekürrens açısından risk faktörleri; genç yaş, lezyonun büyük olması, yüksek nükleer derece, komedonekroz ve cerrahi sınır pozitifliğidir. Adjuvan radyoterapi, rekürrens riskini yarıya indirmektedir. Bazı çalışmalarda adjuvan hormon tedavisinin ipsilateral

rekürrensi (40) ve kontralateral meme kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir (41). Rutin sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmamaktadır (18).

DKİS hastalarında hastalıksız sağkalım beklentisi yüksektir (40). DKİS, TNM sınıflamasında “Tis” olarak evrenlenmiştir. Meme kanserine bağlı sağkalım DKİS’in derecesiyle ilişkilidir (42). Raporlamada nükleer derece, nekroz varlığı ve nekrozun tipi, yapısal patern, lezyon boyutu ve cerrahi sınırların belirtilmesi önerilmektedir (18). Mevcut yayınlara göre 2 mm’lik tümör negatif rezeksiyon cerrahi sınırı gereklidir (43). Pozitif cerrahi sınırın genişliği, radyoterapi alacak hastalarda rekürrens açısından önem taşımaktadır (44).

2.5.3. İnvaziv Meme Karsinomu

2.5.3.1. Tanım, epidemiyoloji ve klinik

İnvaziv meme karsinomu, memenin glandüler hücrelerinden köken alan malign epitelyal tümörlerin oluşturduğu geniş bir tümör grubudur. Meme kanseri kadınlarda en sık tanı konan kanserdir ve (kadınlarda görülen tüm kanserlerin %24’ü) dünya çapında kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenidir (1). Meme kanserleri %90 oranında tek bir odak halindedir ve en sık memenin üst dış kadranında yerleşir (45). Tarama programlarının yapılmadığı ülkelerde meme karsinomu en sık palpabl kitle şeklinde; tarama yapılan popülasyonlarda, radyolojik olarak sıklıkla kalsifikasyonların eşlik ettiği, spiküler uzantılı kitleler şeklinde prezente olur. Palpabl tümörlerin %5-15’i mammografide saptanamamaktadır. Bu nedenle ultrasonografi 40 yaşından genç, dens meme dokusuna sahip kadınlarda sensitiviteyi arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), meme kanseri tanısında en sensitif yöntem olup başlıca BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu taşıyıcıları olmak üzere, yüksek meme kanseri riski taşıyan hastalarında tercih edilmektedir (18).

Meme kanseri riski Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerika’da yüksektir ve bu bölgelerde kadınların %8-9’u, 75 yaşından önce meme kanseri tanısı almaktadır (46). Tarama yapılan toplumlardan elde edilen verilere göre, en sık hormon reseptörü pozitif tümörler görülmektedir. HER2 pozitif kanserler %10-15 oranında, triple negatif tümörler %13-17 civarındadır (47).

2.5.3.2. Etyoloji ve patogeneze

Meme kanseri etkenleri multifaktöriyel olup, hayvansal yağdan ve proteinden zengin yüksek kalorili diyet, hareketsizlik, obezite, erken menarş, ilk doğum yaşının geç olması, nulliparite ve kısa laktasyon süresi risk faktörlerindendir (48). Meme kanseri insidansı, menopozdan hemen önceki dönemde hızlı bir artış gösterir (49). Germline BRCA1 mutasyonu triple negatif, BRCA2 mutasyonu ise hormon reseptörü pozitif meme kanserleri için risk oluşturmaktadır (50).

Meme kanseri patogenezinde pek çok yolağın rol oynadığı tahmin edilmektedir. Moleküler incelemelerde meme kanseri, hormon reseptörlerine göre iki ayrı yoldan gelişmektedir. ER pozitif olan birinci yoldaki tümörler, düşük veya intermediate derecelidir. 1q kazanımı, 16q kaybı, 17q12 amplifikasyonu gösterirken, HER2 overekspresyonu ve bazal marker overekspresyonu göstermezler ve karyotipleri genellikle diploiddir (18). ER negatif yoldan gelişen tümörler, genellikle TP53 mutasyonu, 11q13 kazanımı, 13q kaybı ve 17q12 amplifikasyonu gösteren intermediate veya yüksek dereceli tümörlerdir (51), (52). HER2 pozitif veya negatif olabilir, anöploidi sıklığıdır. PIK3CA mutasyonu, her iki yolda da görülebilir (52). ER ve HER2 negatif kanserlerde yüksek proliferatif aktivite, artmış immünolojik infiltratlar, bazal benzeri ve mezenkimal fenotip ve homolog rekombinasyon kaybı görülür (18).

2.5.3.3. Makroskopi

Makroskopik olarak çoğunlukla sert kıvamlı, düzensiz kenarlı, spiküle uzantıları olan nodüler lezyonlardır. İyi bir fiksasyon ve küçük karsinom odaklarını atlamamak için spesmenin 0,5 cm kalınlıkta dilimlere ayrılması önerilmektedir (53). Boyutu, yaygınlığı ve odak sayısı belirsiz vakalarda doğru T evresinin tespiti için haritalandırma yapılmalıdır (54). Hormon reseptör durumu, tümör boyutu ve lenfovasküler invazyon gibi önemli parametreleri doğru elde edebilmek için soğuk iskemi süresi ve fiksasyon süresine dikkat edilmelidir. Soğuk iskemi süresi, dokunun, hastadan eksize edilmesiyle fiksatife konması arasındaki süre olup 1 saati geçmemesi önerilmektedir. %10'luk formalinde 6-72 saat süreyle fiksasyon önerilmektedir (55).

2.5.3.4. Histopatoloji ve derecelendirme

Histopatolojik değerlendirmede histolojik alt tip, Nottingham derecesi, vasküler boşluk invazyonu ve in situ karsinom varlığı dikkate alınır. Meme karsinomlarının spesifik bir alt tipte kabul edilmesi için, o histolojik paternin tümörün en az %90'nı oluşturması gerekir. Histolojik derecelendirmede tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitozun skorlandığı bir sistem kullanılır (Tablo 2).

Tablo 2: Meme tümörlerinde Nottingham histolojik derecelendirmesi (18).

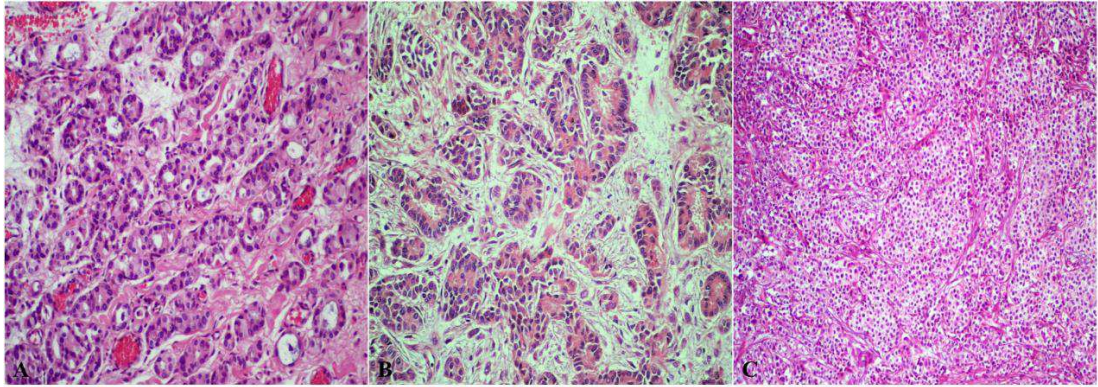
Özellik	Skor
Tübül ve gland formasyonu	
Tümörün çoğunda (>%75)	1
Orta derecede (%10-75)	2
Az veya hiç yok (<%10)	3
Nükleer pleomorfizm	
Küçük, üniform hücreler	1
Nükleer boyut ve varyasyonda orta derecede artış	2
Belirgin varyasyon	3
Mitoz	
Mikroskop alanına bağlı olarak	1, 2 veya 3
Toplam Skor	Nottingham Derecesi
3-5	Derece 1
6-7	Derece 2
8-9	Derece 3

Tablo 3: Mikroskop alanının çapına göre mitoz sayısının skorlanması (18).

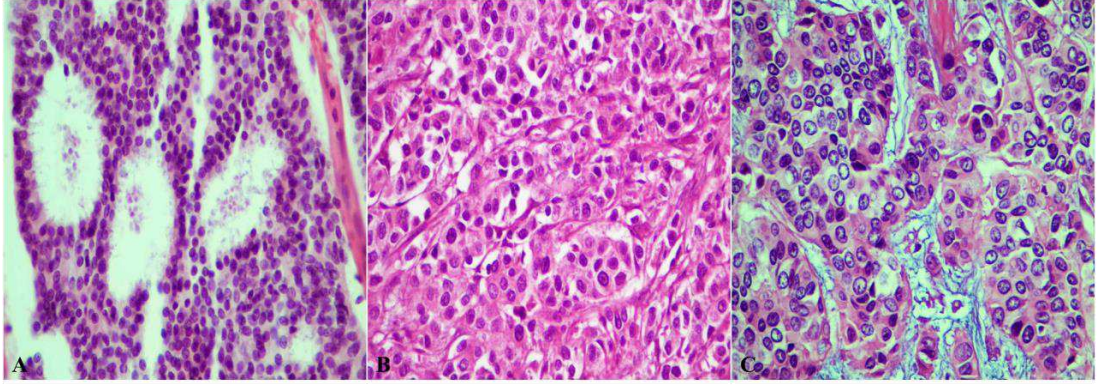
Alan (mm)	apı	0,44	0,59	0,63
Mitoz sayısı				
1 puan		0-5	0-9	0-11
2 puan		6-11	10-19	12-22
3 puan		>11	≥20	≥23

Tübül formasyonu skorlanırken küçük büyütmede belirgin santral lümen içeren glandlar dikkate alınır (Şekil 3). Nükleer pleomorfizm x40 büyütmeyle, komşu normal meme epiteline göre şekil ve boyut olarak en yüksek pleomorfizm gösteren alandan değerlendirilmelidir. Skor 1 nükleuslar benign epitelyal hücrelerin 1,5 katından az, skor 2 nükleuslar bu hücrelerin 1,5-2 katı, skor 3 nükleuslar ise 2 katından fazla boyuttadır. Skor 1 nükleuslarda kromatin düzenli, nükleol belirsizken, skor 3 nükleuslarda veziküler nükleus ve belirgin nükleol görülür (Şekil 4). Mikroskoplar arasında standardizasyon gereksiniminden dolayı WHO, 10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısının mikroskop alanının genişliğine göre skorlanmasını önermektedir.

Tablo 3'te farklı üç adet çapa göre önerilen mitoz skorlaması gösterilmiştir. Mitoz, mitotik figürlerin en yoğun görüldüğü odaklardan sayılmalıdır. Tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitozun toplam skoru 3 ile 9 arasındadır. Toplam skor 3-5 ise tümör derece 1, 6-7 ise derece 2, 8-9 ise derece 3 olarak raporlanır (Tablo 2). Raporda tümörün derecesine ek olarak her özellikten aldığı skorlar da ayrı ayrı belirtilmelidir (18).



Şekil 3: İnvaziv meme karsinomunda tübül ve gland formasyonunun histolojik derecelendirmesi. A, Skor:1 (H&E, x200). B, Skor:2 (H&E, x200). C, Skor:3 (H&E, x100).



Şekil 4: İnvaziv meme karsinomunda nükleer pleomorfizmin histolojik derecelendirmesi. A, Skor:1 (H&E, x400). B, Skor:2 (H&E, x400). C. Skor:3 (H&E, x400).

2.5.3.5. İmmünohistokimya

Meme karsinomları genellikle düşük molekül ağırlıklı sitokeratinlerle (CK7, CK8/18, CK19) ve EMA ile pozitifdir. Yüksek dereceli veya skuamöz diferansiasyon gösteren bazı tümörler, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinleri (CK5/6, CK14, CK17) eksprese edebilir. Meme kanserlerinin %30'unu oluşturan bu tümörlerde genellikle ER negatifdir ve EGFR ekspresyonu görülebilir. Mammaglobin, GATA3 ve GCDFP-15, meme orijinini belirlemede kullanılmaktadır (18), (56). S100 pozitifliği çeşitli yayınlarda %10-45 oranında bildirilmiş olup, aksiller metastaz varlığında akla gelmesi ayırıcı tanıda önemlidir (57), (58). Yüksek dereceli invaziv karsinomların %5-10'u komplet E-kaderin kaybı gösterebilir (59). Meme tümörlerinde HMB45, TTF-1, CD138, osteopontin ve osteonektin ekspresyonu nadirdir (56). CD34, CK20, CDX2, PAX8, WT1, CD3 ve CD20 genellikle negatifdir. Kalponin, p63 ve SMM gibi belirteçlerle genellikle ekspresyon yoktur.

• Hormon Reseptörleri

Hormon reseptörü ekspresyonu, meme kanserlerine yönelik kemoterapi ve hormon tedavisinde günümüzde büyük öneme sahip olup, immünohistokimyasal çalışmayla, in situ hibridizasyon yöntemiyle ve PCR ile değerlendirilebilir (60). ER ekspresyonu, en önemli prediktif parametrelerden biriyken (24), PR ekspresyonu, endokrin tedaviye cevap açısından daha zayıf bir prediktif özellik taşır. Meme

karsinomlarında hormon reseptörü ekspresyonunun raporlanması gereklidir. ASCO ve CAP'in kılavuzları ve WHO, hormon reseptörlerinin değerlendirmesine yönelik bazı önerilerde bulunmaktadır (18), (56), (61).

- Pozitif boyanan invaziv tümörün yüzdesi raporda belirtilmelidir. Değerlendirme tümörün genelinden yapılmalıdır.
- İnvaziv tümörün %1 ve daha fazlasında görülen ER ve PR ekspresyonu pozitif kabul edilir. ER ekspresyonu %1-10 arasındaysa "ER düşük pozitif" olarak raporlanmalıdır.
- Boyanma şiddeti düşük, orta ve kuvvetli olarak belirtilmelidir.
- Patolog, ekspresyonun pozitif veya negatif olduğuna dair yorumda bulunmalıdır.
- H-skoru, Allred skoru gibi boyanma yoğunluğunun ve yüzdesinin birlikte değerlendirildiği skorlamaların yapılması tercihe bağlıdır.
- Materyaldeki normal meme dokusu iç kontrol olarak kabul edilerek ekspresyon değerlendirilmelidir.

Meme karsinomlarının yaklaşık %80'i ER pozitifdir ve bu tümörler genellikle iyi diferansiyedir. ER negatif meme karsinomları özel morfolojiye sahip adenoid kistik karsinom ve sekretuar karsinom gibi istisnalar hariç, yüksek dereceli olma eğilimindedir. Yüksek dereceli invaziv karsinom "NOS", metaplastik karsinom ve medüller özellikler gösteren karsinom ER negatif tümörlerdendir. Androjen reseptörü ekspresyonu, hormon reseptörü negatif bazı meme tümörlerinde tedavi seçeneği oluşturması sebebiyle değerlidir (62).

- **C-erbB2**

C-erbB2, epidermal büyüme faktörü reseptörlerine ait bir onkogendir. Tirozin kinaz aktivitesi gösteren transmembran bir glikoprotein olan p185'i kodlar (63). Normal meme epitel hücrelerinin yüzeyinde düşük düzeyde bulunur. Meme kanserlerinin yaklaşık %15'inde amplifiye olur ve bu HER2 proteininin overekspresyonuna neden olur. Bunun sonucunda artmış proliferasyon, angiogenez ve hücre motilitesiyle karakterize daha agresif tümörler görülür (18). HER2 pozitif tümörlerde trastuzumab önemli bir tedavi seçeneğidir, bu nedenle immünohistokimya veya in situ hibridizasyon ile tümörün HER2 overekspresyonu veya ERBB2 amplifikasyonu değerlendirilmelidir. İmmünohistokimyasal yöntemle HER2

değerlendirmesi Tablo 4'te gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmada HER2 değerlendirilmesi şüpheli sonuçlanan vakaların FISH çalışmasına yönlendirilmesi önerilir.

Tablo 4: HER2 overekspresyonunun immünohistokimyasal çalışmayla skorlanması (56).

Boyanma Paterni	Skor	HER2 proteini overekspresyonunun değerlendirilmesi
Boyanma yok veya tümör hücrelerinin %10 veya daha azında inkomplet soluk membranöz boyanma	0	Negatif
Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında soluk inkomplet membranöz boyanma	1+	Negatif
Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında zayıf-orta kuvvette komplet membranöz boyanma	2+	Şüpheli
Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında kuvvetli komplet membranöz boyanma	3+	Pozitif

- **Ki-67**

Ki-67, hücre döngüsünün G0 evresi hariç tüm evrelerinde eksprese olan bir proliferasyon göstergesidir. Ki-67 değerlendirilirken nükleer boyanma esas alınır ve boyanma şiddeti dikkate alınmaz. ER negatif tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksi %30-100 iken, ER pozitif kanserlerde genellikle bu oran %20'den düşüktür. Luminal A tümörlerin, luminal B tümörlerden ayrımı için eşik değer olarak %14-15 öne sürülmüştür ancak tedaviye yarar sağlama açısından bu eşik değerın geçerli olup olmadığı kanıtlanamamıştır (18). Yüksek Ki-67 ekspresyonunun, yüksek histolojik derece, agresif davranış, artmış nüks ve azalmış sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (64). Ancak eşik değerının belirlenememesi ve tekrarlanabilirliğinin düşük olması nedeniyle Ki-67'nin rutin incelenmesine yönelik ortak bir görüş bulunmamaktadır.

2.5.3.6. Meme kanserinde moleküler sınıflama

Meme tümörlerinde eksprese olan bazı genler tümör davranışı ve prognoz açısından belirleyici role sahiptir. Hücre çoğalması ve invazyon gibi aşamalarda etkili olan genlerin tespitiyle meme kanserine ait dört majör intrinsik alt tip: Luminal A, Luminal B, HER2-zengin ve bazal benzeri olarak tanımlanmıştır (52).

- **Luminal A**

Bu alt tip meme kanserlerinin %60'ını oluşturur, östrojen reseptör geni ve bağlantılı genlerin upregülasyonu ile karakterizedir. HER2 amplifikasyonu yoktur. Luminal sitokeratinlerle pozitif boyanırlar. PR ekspresyonunun yüksekliği, düşük proliferasyon indeksi ve HER2 negatifliği ile luminal B tümörlerden ayrılırlar. Genellikle iyi diferansiye ve düşük evredeki tümörlerdir, sağkalım diğer alt tiplerden daha iyidir. Endokrin tedavi bu gruptaki tümörlerde tercih edilir (65).

- **Luminal B**

Luminal B tümörler daha heterojen bir grubu temsil ederler. Luminal A'ya oranla östrojen ve ilişkili genlerin ekspresyonu daha düşüktür. CCNB1, MYBL2 ve MKI67 gibi proliferasyonla ilgili genlerin ekspresyonu artmıştır. Luminal sitokeratinlerle pozitif boyanırlar. Ki-67 proliferasyon indeksi daha yüksektir ve olguların bir kısmında HER2 overekspresyonu görülür. Yüksek dereceli morfoloji gösterebilirler, nüks riski luminal A tümörlere göre fazladır. Adjuvan kemoterapi ve anti-HER2 ilaçlar tedavide kullanılmaktadır. Tedavi edilmeyen vakalarda nüks riski, bazal benzeri tümörlere yakındır. Luminal meme kanserlerinde PIK3CA mutasyonları siktir ve tedavi için moleküler bir hedef olabileceği düşünülmektedir (65).

- **HER2-Zengin alt tip**

Meme karsinomlarının %15'ini oluştururlar. Genom analizlerinde HER2 ve 17q12'de lokalize olan GRB7, TRAP100 genlerinin ekspresyonu artmıştır (66). İmmünohistokimyasal olarak ER negatif, HER2 pozitifdir. %75'i morfolojik olarak yüksek derecelidir. Vakaların %40'ında TP53 mutasyonu görülür. Luminal A ile karşılaştırıldığında bu alt tipte multifokal hastalık, lenf nodu metastazı ve yüksek volümlü nodal tutulum daha siktir (65). Klinik olarak agresif seyir gösterebilir de anti-HER2 tedaviler sağkalımı iyileştirmektedir. Neoadjuvan ve adjuvan kemoterapiye

luminal alt tiplere göre daha iyi cevap verirler (67). HER2 pozitif alt tipte kemik ve karaciğer metastazları sıklıdır (68).

- **Bazal benzeri alt tip**

Bazal benzeri fenotipte ER, HER2 ve ilişkili genlerin ekspresyonu düşük olup, CK5, CK17, CX3CL1, Annexin 8 ve TRIM29 genlerinin ekspresyonu artmıştır (65). Bu tümörlerin %75'inde TP53 mutasyonu görülür. RB1 ve BRCA1 mutasyonları sıklıdır. İmmünohistokimyasal olarak bazal/myoepitelyal hücrelerle ilişkili sitokeratinlerin ve EGFR'nin ekspresyonu artmıştır. Klinik olarak genç yaşta görülürler. Genellikle tümör çapı büyüktür, morfolojik olarak yüksek derecelidirler. Lenf nodu tutulumu sıklıdır (69). Luminal alt tiplere kıyasla prognoz kötüdür, olguların büyük kısmında 3 yıl içerisinde rekürrens görülür. Santral sinir sistemine metastaz olasılığı yüksektir (68). Majör moleküler alt tiplere ait genetik, klinik, histopatolojik ve prognostik özellikler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Meme kanserinde gen ekspresyon profillerine göre majör moleküler alt tipler (56).

Moleküler Alt Tip				
	Luminal A Benzeri	Luminal B Benzeri	HER2-Zengin	Bazal Benzeri
Gen Ekspresyon Paterni	Hormon reseptörleri ve Luminal (düşük molekül ağırlıklı) sitokeratinlerin ekspresyonu	Luminal (düşük molekül ağırlıklı) sitokeratinlerin ekspresyonu PR ve ilgili genlerin zayıf veya orta düzeyde ekspresyonu	HER2 ve 17q12'deki diğer genlerin yüksek ekspresyonu ER ve ilgili genlerin düşük ekspresyonu	Bazal sitokeratinlerin ekspresyonu ER ve ilgili genlerin düşük ekspresyonu HER2 ve ilişkili genlerin düşük ekspresyonu
Klinik ve Biyolojik Özellikler	İnvaziv meme kanserlerinin %60'ı ER/PR pozitif, HER2 negatif Düşük proliferasyon hızı	İnvaziv meme kanserlerinin %10'u ER pozitif, PR düşük HER2 pozitif veya negatif Ki-67 orta veya yüksek	İnvaziv meme kanserlerinin %15'i ER, PR negatif HER2 pozitif Yüksek proliferasyon hızı TP53 mutasyonu sık Yüksek derece ve lenf nodu tutulumu	İnvaziv meme kanserlerinin %15'i Çoğunlukla ER, PR ve HER2 negatif Yüksek proliferasyon hızı TP53 mutasyonu sık BRCA1 disfonksiyonu Afrikan-Amerikan kadınlarda sık
Histolojik Korelasyon	Tübüler, kribriform, düşük dereceli invaziv duktal karsinom "NOS", lobüler karsinom	İnvaziv duktal karsinom "NOS", mikropapiller karsinom	Yüksek dereceli invaziv duktal karsinom "NOS"	Yüksek dereceli invaziv duktal karsinom "NOS" Metaplastik karsinom Medüller özellikler gösteren karsinom
Tedaviye Cevap ve Prognoz	Endokrin tedaviye cevap verirler Kemoterapi genellikle verilmez İyi prognozlu	Endokrin tedaviye cevap var ancak Luminal A kadar değil Kemoterapiye Luminal A'ya göre daha iyi cevap Prognozu Luminal A'dan kötü	Trastuzumaba yanıt vardır Antrasiklin bazlı kemoterapiye yanıt Prognoz genellikle kötüdür ancak HER2'ye yönelik tedaviler prognozu iyileştirir	Endokrin tedaviye veya trastuzumaba cevap yoktur Platin bazlı kemoterapötiklere ve PARP inhibitörlerine duyarlıdır Genellikle kötü prognozlu

Luminal tipteki meme kanserlerinde günümüzde onkologlar Oncotype Dx, MammaPrint ve PAM50 gibi testlere başvurarak adjuvan kemoterapi ihtiyacını belirleyebilmektedir. Oncotype Dx, 2017 AJCC meme kanseri evreleme sistemine alınan ER pozitif, HER2 negatif, lenf nodu negatif olan hastaların rekürrens riskini saptamak için yapılan bir genetik testtir (70). Rekürrens riskinin düşük bulunduğu olgulara adjuvan kemoterapi verilmesi, bu testlerle önlenebilmektedir (71). Prognoz ve tedavi seçenekleri için moleküler alt tiplerin patoloji raporlarında belirtilmesi önemlidir. Moleküler alt tiplerin immünohistokimyasal özellikleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Meme kanseri moleküler alt tiplerinde immünohistokimyasal belirteçler (56).

Moleküler Alt Tip				
İmmünprofil	Luminal A	Luminal B	HER2-Zengin	Bazal Benzeri
ER, PR	ER+, PR yüksek+	ER+, PR düşük veya orta +	ER-, PR-	ER-, PR-
HER2	HER2-	HER2+ veya -	HER2 +	HER2 -
Diğer	Ki-67 düşük (<%14)	Ki-67 $\geq$ %14		CK5/6 ve/veya EGFR +

Meme kanserlerinin mevcut moleküler sınıflamasının dezavantajları bulunmaktadır. Moleküler alt tipler, görece az sayıda vakadan elde edilmiştir ve nadir görülen bazı meme kanseri tipleri analiz edilmemiştir (56). Bazal benzeri karsinomlar, adenoid kistik karsinom ve sekretuar karsinom gibi morfolojik tipleri içerdiğinden oldukça heterojen bir grubu temsil etmektedir. Triple negatif meme karsinomlarının bazal benzeri 1, bazal benzeri 2, mezenkimal ve luminal AR alt tipleri tanımlanmıştır (72). Klaudin-düşük ve moleküler apokrin gibi yeni alt tipler de literatüre girmiştir. İmmünohistokimya temelli moleküler sınıflamalar çoğunlukla gen ekspresyonu çalışmalarıyla uyumlu bulunsun da terminolojinin ve alt tiplere ait biyobelirteçlerin standardize edilememesi, her biyobelirteç için belirli bir eşik değerin ortaya konamaması gibi bazı sınırlılıklar mevcuttur (64).

2.5.3.7. Meme karsinomunda patolojik evreleme (73)

- **Primer Tümör (pT)**

- ___ **pTX**: Primer tümör değerlendirilemiyor
- ___ **pT0**: Primer tümöre ait kanıt yok
- ___ **pTis (DKİS)**: Duktal karsinoma in situ
- ___ **pTis (Paget)**: Meme başının Paget hastalığı, meme parankimine ait bir invaziv karsinomla veya DKİS ile ilişkisi olmadan
- ___ **pT1**: Tümörün uzun çapı 20 mm veya daha küçük
- ___ **pT1mi**: Tümörün uzun çapı 1 mm veya daha küçük
- ___ **pT1a**: Tümörün uzun çapı 5 mm veya daha az ancak 1 mm'den fazla
- ___ **pT1b**: Tümörün uzun çapı 10 mm veya daha az ancak 5 mm'den fazla
- ___ **pT1c**: Tümörün uzun çapı 20 mm veya daha az ancak 10 mm'den fazla
- ___ **pT2**: Tümörün uzun çapı 50 mm veya daha az ancak 20 mm'den fazla
- ___ **pT3**: Tümörün uzun çapı 50 mm'den fazla
- ___ **pT4**: Göğüs duvarı ve/veya deriye (ülserasyon ve deri nodülleri şeklinde) direkt uzanım gösteren herhangi bir boyuttaki tümör *
- ___ **pT4a**: Göğüs duvarına uzanım (sadece pektoralis kasına yapışıklık veya invazyon varsa T4 olarak kabul edilmez)
- ___ **pT4b**: İnflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan ülserasyon, ipsilateral makroskopik satellit nodüller ve/veya ödem (peau d'orange görünümü)
- ___ **pT4c**: Hem T4a hem de T4b'ye uyan tümör
- ___ **pT4d**: İnflamatuvar karsinom**

* Dermis invazyonu pT4 olarak değerlendirilmez.

** İnflamatuvar karsinom tanısı için eritem ve ödem meme derisinin en az üçte birinde olmalıdır.

- **Bölgesel Lenf Nodları (pN)**

Not: İnternal mammaryan, infraklaviküler veya supraklaviküler lenf nodları için AJCC Evreleme Kılavuzuna bakılması önerilmektedir.

- ___ **pNX**: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (patolojik değerlendirme için rezeke edilmemiş veya önceden rezeksiyon yapılmış)
- ___ **pN0**: Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya sadece izole tümör hücreleri (İTH)* mevcut

___ **pN0 (i+)**: Bir veya daha fazla bölgesel lenf nodunda İTH (0,2 mm'den büyük olmayan malign hücre kümeleri)

___ **pN0 (mol+)**: Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonunda pozitif moleküler bulgular; İTH görülmeden

___ **pN1mi**: Mikrometastazlar (0,2 mm'den büyük olan ancak 2 mm'den büyük olmayan yaklaşık 200 hücre)

___ **pN1a**: En az bir metastazı 2 mm'den büyük olan 1-3 aksiller lenf nodu metastazı

___ **pN1b**: İpsilateral internal mammaryan sentinel lenf nodlarında metastaz (İTH hariç)

___ **pN1c**: pN1a ve pN1b'nin kombinasyonu

___ **pN2a**: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı (en az 1 tümör depoziti 2 mm'den büyük)

___ **pN2b**: Mikroskopik olarak teyit edilip edilmediğine bakılmaksızın klinik olarak saptanan internal mammaryan lenf nodu metastazı. Aksiller lenf nodları patolojik incelemede negatiftir.

___ **pN3a**: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (en az 1 tümör depoziti 2 mm'den büyük) veya infraklaviküler lenf nodlarına (Level III aksiller) metastaz

___ **pN3b**: cN2b (görüntülemeyle pozitif internal mammaryan lenf nodları) varlığında pN1a veya pN2a olması veya pN1b varlığında pN2a olması

___ **pN3c**: İpsilateral supraklaviküler lenf noduna metastaz

* İzole tümör hücreleri (İTH): 0,2 mm'den büyük olmayan küçük tümör hücre kümeleri, tek tek tümör hücreleri veya tek histolojik kesitte 200'den az tümör hücresinin bir araya gelmesidir. İTH içeren lenf nodları, toplam pozitif lenf nodu sayısına dahil edilmemelidir ancak toplam incelenen lenf nodu sayısına dahil edilmelidir.

- **Uzak Metastaz (pM)**

___ **pM1**: Mikroskopik olarak kanıtlanmış metastazlar

2.5.3.8. Meme karsinomunda prognostik faktörler

- Hasta yaşı: Genç yaş (<40 yaş), agresif tedavilere rağmen artmış nüks ve uzak metastazlarla ilişkili bağımsız bir risk faktörüdür. Genç yaştaki tümörler genellikle histolojik olarak daha az diferansiyedir ve geç tanı konduğundan daha ileri evrededirler (74).

- Erken tanı: Tarama programlarıyla tanı konan asemptomatik tümörlerin 5, 10 ve 20 yıllık sağkalım oranları, klinik olarak semptom veren tümörlere göre oldukça yüksektir. Erken saptanan karsinomlar genellikle daha küçük boyutta olup aksiller metastaz göstermezler (75).
- Tümör boyutu: Bazal benzeri karsinomlar hariç primer tümörün çapı, lenf nodu metastazı insidansı ile koreledir. Bu nedenle nodal metastazı olmayan hastalarda tümör boyutundan yola çıkarak disseminasyon veya nüks açısından tahmin yürütülebilir (76).
- Histolojik tip: Tübüler, kribriform, müsinöz, adenoid kistik ve sekretuar karsinomlar iyi prognostik varyanlardır (56). İnvaziv lobüler karsinom ve metaplastik karsinomun prognozu invaziv karsinom “NOS” ile benzerdir (77). Taşlı yüzük hücreli ve inflamatuvar karsinomlar kötü prognozla ilişkilidir.
- Tümörün Nottingham derecesi: Tümörün yapısı ve sitolojik atipisinin prognozla ilişkisi kanıtlanmış olduğundan bu skorlamanın patoloji raporlarında belirtilmesi çok önemlidir (78).
- Tümör infiltre eden lenfositler: Belirgin lenfositik reaksiyon gösteren triple negatif veya HER2 pozitif tümörlerde neoadjuvan tedaviye yanıt ve adjuvan kemoterapi sonrası sağkalım oranları, lenfositik reaksiyon göstermeyen olgulara göre daha yüksektir (79).
- HER2: Kötü prognozla ilişkilendirilmiştir ancak hedefe yönelik tedavi seçeneği mevcuttur ve tedaviyle prognoz iyileşmektedir.
- Deri invazyonu: Deri invazyonu gösteren meme karsinomlarında sağkalım oranları daha düşüktür (80).
- Lenfatiklere invazyon: Uzak rekürrens riski artmıştır.
- Kan damarlarına invazyon: Tümör boyutu, histolojik derece, tümör tipi, lenf nodu evresi, uzak metastaz ve kötü prognozla korelasyon gösterir (81).
- Proliferasyon hızı (Mitoz sayısı, Ki-67): Histolojik derecelendirme sisteminde de yer alan bu parametre özellikle ER pozitif tümörlerde prognostik önem taşımaktadır (82).
- Aksiller lenf nodu metastazı: Lenf nodu pozitifliği, tutulan aksiller lenf nodunun anatomik seviyesi, dörtten az veya fazla olması, metastazın büyüklüğü, ektranodal uzanım göstermesi prognozu etkilemektedir (83).

- İnternal mammaryan lenf nodunda metastaz varlığı düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur (84).
- Dolaşan tümör hücreleri: Tüm evrelerdeki meme kansinomlarında, dolaşımda tümör hücrelerinin varlığı ve miktarı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı etkilemektedir (85).
- Cerrahi sınırlar: Mikroskopik olarak cerrahi sınırında tümör bulunan parsiyel mastektomi vakalarında ipsilateral nüks ve uzak metastaz riski artmıştır (56).
- Gen ekspresyon profilleri: Tedavi kararını hastaya özel hale getirmek amacıyla tümörlerin genetik özelliklerine göre prognostik gruplar belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla MammaPrint'te DNA mikroyarray yöntemiyle 70 gen analiz edilirken, Oncotype Dx ile revers transkriptaz kantitatif PCR ile 16 kanser ilişkili gen ve 5 referans gen analiz edilmektedir (86). Hormon reseptörü pozitif tümörlerde, antiöstrojen tedaviye kemoterapinin eklenip eklenemeyeceği bu testlerle belirlenebilmektedir (56). Oncotype Dx rekürrens skoru düşük veya MammaPrint'te iyi prognozlu saptanan hastalarda kemoterapiden vazgeçilebilmektedir (87).
- BRCA: Geçmişte BRCA1 mutasyonu taşıyanlara adjuvan kemoterapi verilmediğinde sağkalımın düşük olacağı öngörülmekteydi, ancak güncel çalışmalarda BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcılarının meme kanserine bağlı ölüm sıklığı diğer hastalara yakın bulunduğundan mutasyon durumu tek başına prognozu belirlememektedir (78).

2.5.3.9. Meme kansinomunda tedavi

Meme kanserinde, tümörün tipine ve evresine göre cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Parsiyel veya total mastektomiye karar verilirken tümörün evresi, hastanın kararı, memenin boyutu, cerrahın deneyimi gibi pek çok faktör önem taşır. Radyoterapi, postoperatif adjuvan tedavide ve lokal rekürrens durumunda kullanılmaktadır (56). Ek cerrahi veya radyoterapi gereksiniminin belirlenmesi için rezeksiyon cerrahi sınırlarının değerlendirilmesi çok önemlidir. Boyaya değen invaziv tümör veya DKİS, pozitif cerrahi sınır kabul edilir; tümör boyaya değmiyorsa cerrahi sınırlar negatif olarak raporlanır ancak cerrahi sınıra uzaklığı milimetre cinsinden belirtilmelidir (88). Pozitif cerrahi sınırlar, lokal rekürrens ve uzak metastaz açısından artmış risk oluşturur.

ER ekspresyonu gösteren tümörlerde endokrin tedavi endikasyonu vardır. Postmenopozal dönemdeki erken evre, hormon reseptörü pozitif meme karsinomlarında standart tedavi, tamoksifen gibi selektif östrojen reseptörü modölatörleri veya anastrozol gibi aromataz inhibitörleridir. Radyoterapi ve adjuvan kemoterapiyle tedavi desteklenebilir (89).

HER2 pozitif vakalarda hem erken evre hem de metastatik tümörlerde monoklonal HER2 reseptör antikoru olan trastuzumab önemli bir tedavi seçeneğidir (90). SiklinD1-CDK4 yolağının HER2'yi hedefleyen tedavilere direnç gelişmesinde rol oynadığına dair çalışmalar mevcut olduğundan, CDK4/6 inhibitörlerinin de bu tümörlerin tedavisinde yeri olabileceği öngörülmektedir (91).

Kemoterapi, metastatik meme karsinomlarında ve aksiller lenf nodu pozitif hastalarda lokal tedaviye ek olarak küratif amaçla kullanılmaktadır. Spesifik DNA onarım defekti gösteren, BRCA mutasyonu taşıyan hastalarda ve bazal tipteki tümörlerde platin bazlı kemoterapi ilaçları ve PARP inhibitörleri umut vericidir (92).

2.5.3.10. İnvaziv lobüler karsinom

2.5.3.10.1. Tanım, epidemiyoloji ve klinik

İnvaziv lobüler karsinom, meme kanserinin en sık görülen özel alt tipidir ve ve tüm invaziv meme karsinomlarının %5-15'ini oluşturur. Hastaların ortalama yaşı, 57-65 arasındadır (93), (94). Batı toplumlarında invaziv lobüler karsinom görülme sıklığı Orta Asya, Afrika ve Asya'ya göre fazladır (59).

İnvaziv lobüler karsinom, klinik olarak genellikle palpabl, düzensiz kenarlı kitle olarak prezente olur. pT evresi genellikle yüksektir; multifokal, multisentrik ve bilateral görülme sıklığı artmıştır (59). Karşı memede eş zamanlı tümör varlığı %5-19 olarak raporlanmıştır (93). MRG, invaziv lobüler karsinom tanısında mamografiye göre daha güvenilirdir (18).

2.5.3.10.2. Etyopatogenez ve moleküler özellikler

İlk doğum yaşının geç olması, postmenopozal hormonal tedavi, geç menopoza yaşı, birinci dereceden akrabada invaziv lobüler karsinom öyküsü, risk faktörleridir. Olguların neredeyse %95'inde yüksek oranda hormon reseptörü ekspresyonu izlenir. HER2 amplifikasyonu, vakaların %5'inden azında görülür ve proliferasyon hızı

düşüktür (59). Pleomorfik/apokrin invaziv lobüler karsinomda hormon reseptörleri negatif, HER2 ise overeksprese olabilir.

CDH1 bir tümör süpresör gen olup germline mutasyonları delesyonla sonuçlanır. Bu mutasyonla invaziv lobüler karsinom geliştirme riski %42 olarak bildirilmiştir (95). CDH1'in somatik mutasyonları ise çerçeve kayması mutasyonları şeklindedir ve bu E-kaderin proteininin non-fonksiyonel hale gelmesine neden olur (59). Bu tümörlerde CDH1'in genetik lokusu olan 16q22.1'deki heterozigosite kaybı %57-100 oranında saptanmıştır. 16q'daki genomik kayıplar CDH1'in inaktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Olguların büyük çoğunluğu CDH1 delesyonu, minör bir kısmı ise α -katenin ve kaderin-katenin ailesini etkileyen moleküler değişiklikler gösterir. CDH1 mutasyonu görülme oranı %50-80'dir (18). Vakaların %55-100'ünde E-kaderin ekspresyon kaybı gözlenir. Bazı invaziv lobüler karsinomlarda CDH1 mutasyonu vardır; ancak tümör hücrelerinde ticari anti-E-kaderin antikollarının tanıyabileceği epitop korunduğundan E-kaderin pozitif saptanır. E-kaderin ekspresyonunun görüldüğü diğer bir durum, tümörde CDH1 "wild-type" iken kaderin-katenin kompleksinin başka bir üyesinde inaktive edici mutasyon olmasıdır (59). Vakaların neredeyse tümünde 16q kaybı, %30-50'sinde PIK3CA aktivasyonu görülür. TP53 mutasyonu oldukça nadir olup pleomorfik varyantla ilişkilidir. PTEN, TBX3, FOXA1 ve HER2 mutasyonları nadir olup vakaların %10'undan azında saptanmıştır ancak bu mutasyonlar invaziv lobüler karsinomlarda, luminal A invaziv meme karsinomu "NOS" vakalarına göre daha yüksektir (18).

β -katenin, hücre membranında E-kaderine bağlanan bir proteindir. İnvaziv lobüler karsinomların çoğunda downregüle olduğundan immünohistokimyasal çalışmayla saptanamaz. p120-katenin, IL-24 salınımıyla migratuar aktiviteyi indükleyen ve E-kaderine bağlanan bir proteindir. İnvaziv lobüler karsinom olgularında p120-katenin sitoplazmaya salındığından, aberran nükleer lokalizasyonda izlenir (59).

2.5.3.10.3. Makroskopi

Genellikle düzensiz kontürlü ve sınırları net seçilemeyen tümörlerdir. Ortalama çapı bazı serilerde invaziv karsinom "NOS" vakalarından büyük saptanmıştır (18). Tümörlerin çoğu gri-beyaz, fibröz veya skiröz görünümündedir. Bazı olgularda,

mikroskopik olarak tümörün yaygın olduğu bölgede, makroskopik olarak lezyon görülemez. Tümör, sklerozan adenozisi andıran çok sayıda küçük çaplı sert nodüller halinde de olabilir (12).

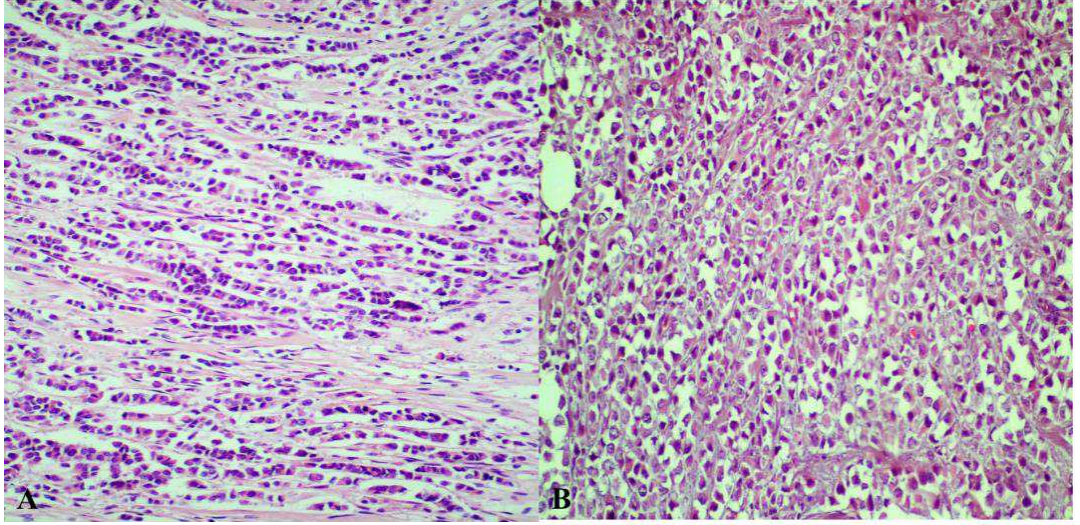
2.5.3.10.4. Histopatoloji

İnvaziv lobüler karsinom, dağınık yerleşimli veya tek tek dizilim gösteren, gevşek neoplastik hücrelerden oluşan, genellikle düşük histolojik dereceli bir karsinomdur. Vakaların büyük kısmında fibröz bir stroma içerisinde tümör hücreleri kordonlar oluştururken, bazı vakalarda dağınık halde bulunurlar (12). Tümör hücreleri, küçük veya orta boyutta, çentikli nükleusludur, sitoplazma ince bir rim halindedir. İntrasitoplazmik lümen gözlenebilir. Mitoz tipik olarak seyrek. Lenfovasküler invazyon sık değildir (18).

İnvaziv lobüler karsinomda 10'dan fazla farklı patern tanımlanmıştır (59). Solid paternde tabakalar halinde büyüme ve artmış mitoz, alveoler paternde en az 20 hücreden oluşan globüler tümör agregatları görülür. Tübülolobüler paternde, tübüler ve lineer büyüme paterni gösteren neoplastik hücreler bir aradadır. Lobüler karsinomlarda tümör hücreleri genellikle tek sıralı dizilim gösterir; neoplastik hücrelerin en az iki sıralı lineer dizilim göstermesi halinde trabeküler paternden söz edilir. Targetoid paternde tümör hücreleri, duktus ve lobüllerin çevresinde konsantrik dizilim gösterir (12).

Pleomorfik lobüler karsinom, lenfosit boyutunun 4 katından fazla boyutta veya yüksek dereceli DKİS nükleusu büyüklüğünde nükleuslara sahiptir. Geniş eozinofilik sitoplazmasıyla rabdomyoblastoid görünüm alabilir. Klasik lobüler karsinoma göre belirgin nükleer pleomorfizm, nükleer membran düzensizliği, nükleol belirginliği ve artmış mitotik aktivite gösterir (Şekil 5) (96). Apokrin, histiyositoid diferansiasyon ve taşlı yüzük hücreleri görülebilir.

İnvaziv lobüler karsinomların yapısı nedeniyle, tübül formasyonunun skoru her zaman 3'tür. Nükleer pleomorfizm ve mitoz, histolojik dereceyi belirler (59). Meme karsinomlarının %5'inde invaziv karsinom "NOS"a lobüler diferansiasyon eşlik eder, bu vakalar invaziv duktolobüler karsinom olarak adlandırılır (18).



Şekil 5: İnvaziv lobüler karsinom. A, Klasik tip (H&E, x200). B, Pleomorfik tip (H&E, x200).

2.5.3.10.5. İmmünohistokimya

ER ile pozitiflik oranı invaziv lobüler karsinomlarda %80-95 olarak belirtilse de rutin pratikte ER neredeyse tüm vakalarda pozitif beklenir (18). PR ekspresyonu %60-70 civarındadır. HER2 amplifikasyonu veya overekspresyonu nadir olup bazı pleomorfik lobüler karsinomlarda görülür. Ki-67 proliferasyon indeksi düşüktür. İnvaziv lobüler karsinomlarda ER negatifliğinin, yüksek Ki-67 indeksiyle korele olmadığı belirtilmiştir (24).

Lobüler karsinomlarda E-kaderinle membranöz boyanma kaybı tipiktir. Vakaların %15'inde E-kaderin ekspresyonunun korunduğu akılda tutulmalıdır (18). α -katenin, β -katenin, γ -katenin ve p120 katenin, transmembran E-kaderin proteinini sitoplazmik aktin filamanlarına bağlar. Bu komponentlerden birindeki kayıp, hücresel adherensi ortadan kaldırabilir. p120, hücre motilitesi, E-kaderin turnoverı, hücre bağlantılarının kurulması ve aktin hücre iskeletiyle ilişkilendirilmiştir. Lobüler neoplazilerde p120, diffüz sitoplazmik boyanma gösterir. Duktal neoplazilerde ise p120 ile membranöz boyanma vardır. β -katenin, Wnt sinyal yolağında yer alır ve hücre proliferasyonunu düzenler. Lobüler neoplazilerde β -katenin ile komplet membranöz ekspresyon kaybı görülür. Duktal neoplazilerde ise β -katenin'in membranöz ekspresyonu korunmuştur (96).

Lobüler karsinomlarda bazal belirteçlerle, p53 ile ve myoepitelyal belirteçlerle ekspresyon beklenmez. Pleomorfik lobüler karsinomlarda, p53 ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi yüksektir, apokrin diferansiasyon nedeniyle GCDFP-15 ile diffüz boyanma görülebilir (96).

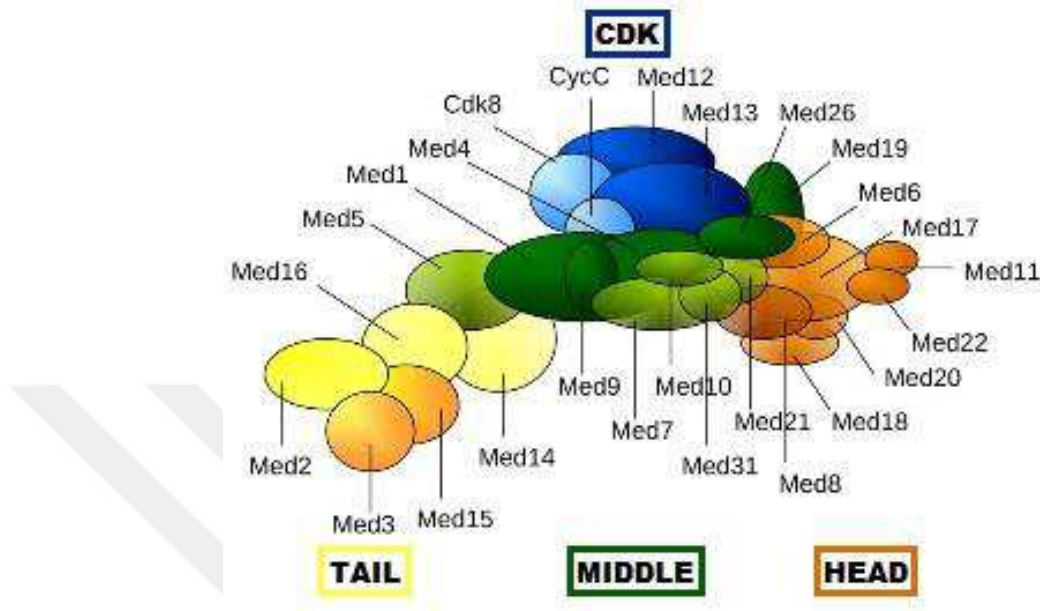
2.5.3.10.6. Prognoz

Genellikle düşük dereceli, ER pozitif ve HER2 negatif tümörler olmalarına karşın, invaziv karsinom “NOS”lara göre prognozu tartışmalıdır. Klasik tipte genellikle histolojik derece 2’dir ve prognozu diğer tiplerden daha iyidir. Mitoz sayısının histolojik derecelendirmedeki en önemli prognostik kriter olduğu belirtilmektedir. Ki-67 eşik değerinin, invaziv karsinomlarda %4’e çekilmesini uygun gören bir çalışma mevcuttur (97). Lobüler karsinomlar, 5 cm’den büyük tümör boyutu, ileri tümör evresi ve lenf nodu pozitifliği ile daha fazla ilişkilidir. Tanının ilk 10 yılında prognoz invaziv karsinom “NOS”a benzerken, uzun dönemde uzak metastaz, nüks ve mortalite invaziv lobüler karsinomda daha fazla görülmüştür (18). Histolojik derecesi 1 olan invaziv lobüler karsinomun prognozu, aynı derecedeki invaziv karsinom “NOS”tan kötüdür (59). Prognostik açıdan histolojik derecesi 2 olan invaziv lobüler karsinomların, histolojik derecesi 3 olan invaziv duktal karsinomlarla kıyaslanabileceği belirtilmektedir (97). İnvaziv lobüler karsinomların %50’si Oncotype Dx’e göre düşük risklidir (59). Neoadjuvan kemoterapiye yanıt, aksiller lenf nodu metastazı ve akciğer metastazı sıklığı invaziv karsinom “NOS”a göre daha düşük; kemik, deri, GİS, uterus, over ve meninks tutulumu daha sıktır (18), (94).

2.5.4. Meme Karsinomu ve Mediatör Kompleksi

Mediatör kompleksi, tüm ökaryotlarda bulunan, baş, orta kısım, kuyruk ve kinaz modülü alt birimlerinden oluşan bir makromoleküldür (Şekil 6). Ligand bağımlı olarak bazal transkripsiyon mekanizmasıyla etkileşir. Bu etkileşimin RNA polimeraz II’yi direk olarak serbestleştirdiği düşünülmektedir (98). Transkripsiyonun entegrasyonunda görevlidir; DNA bağımlı transkripsiyon faktörleri ve RNA polimeraz II ile etkileşime geçer (99). Transkripsiyonu düzenleyici fonksiyonunu, gen ekspresyonunu hem aktive hem de inhibe ederek gösterir. Farklı Mediatör alt birimlerinin, östrojen ve androjen reseptör gen ekspresyonunda düzenleyici rol aldığı

ve ekspresyonlarının meme ve prostat kanserlerinde değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Mediator alt birimlerinin ekspresyonlarındaki değişikliklerin, Mediator fonksiyonunu etkileyerek maligniteye yol açabileceği öngörölmüştür.

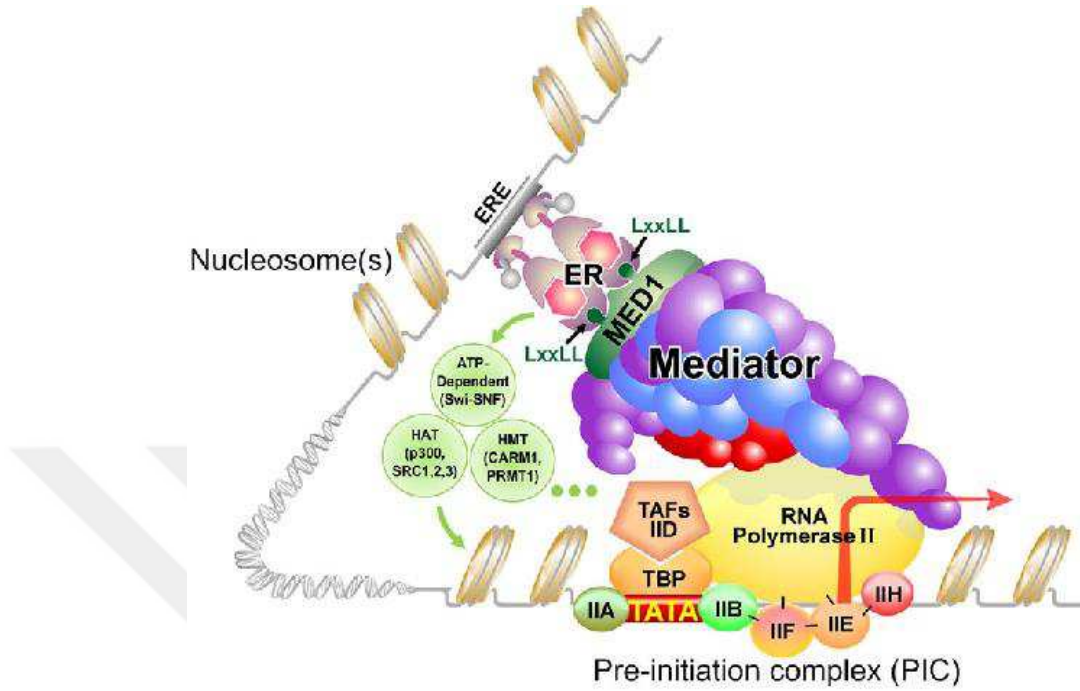


Şekil 6: Baş (head), orta (middle), kuyruk (tail) ve CDK8 modüllerinden oluşan Mediator kompleksi (100).

2.5.4.1. MED1

MED1, Mediator koaktivator kompleksinin önemli bir alt birimidir. 17q12’de lokalize olur, nükleer reseptör bağlanma yüzeyi görevi görür, fonksiyonel olarak hücre büyümesi ve gelişiminde önemlidir (101). HER2 ve ER sinyal yolları için kritik bir etkileşim noktasıdır ve tüm primer meme kanserlerinin %50’sinden fazlasında MED1’in amplifiye veya overeksprese olduğu bilinmektedir (102), (103). MED1 ve MED24’ün östrojen reseptör fonksiyonlarına etki ederek pubertal meme bezlerinin gelişiminde ve meme kanseri gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (104). MED1 delesyonunun embriyo için lethal olduğu, embriyonun normal gelişimi için MED1’in vazgeçilmez bir kofaktör olduğu bildirilmiştir (105). MED1 ayrıca ER bağımlı endojen gen ekspresyonu ve östrojen bağımlı tümör hücre proliferasyonu için gereklidir (106), (107). GATA protein ailesi, GABPα, BRCA-1 ve p53 gibi diğer düzenleyici transkripsiyon faktörlerinin de direk bağlanma hedefidir (108), (109). ER aracılı gen regülasyonunda MED1, düzenleyici transkripsiyon faktörleri ve RNA

polimeraz II başlatıcı aparat arasındaki fonksiyonel etkileşimi kolaylaştırmaktadır (110) (Şekil 7).



Şekil 7: MED1'in düzenleyici transkripsiyon faktörleri ve RNA polimeraz II başlatıcı aparat arasındaki fonksiyonel etkileşimi (111).

Tümörde artmış MED1 ekspresyonu, ER pozitif meme kanserlerindeki tamoksifen direnciyle ve metastazla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (112), (113). Edinilmiş tamoksifen direncinde MED1'in spontan olarak upregüle olduğu bilinmektedir. Fosforile MED1 ve östrojen reseptörü, ekstrasellüler sinyallerle regüle olan kinazlara bağlı olarak tamoksifen dirençli meme kanseri hücrelerinde artmıştır. Fosforile MED1, nükleusta akümüle olur ve ER ile artmış etkileşim gösterir. MED1'in etkisiz hale getirilmesi hem in vitro hem de in vivo olarak tamoksifen dirençli hücrelerdeki tamoksifen direncini ortadan kaldırmaktadır ve tümör hücrelerini bir östrojen reseptör antagonisti olan fulvestrant tedavisine duyarlı hale getirmektedir (103). MED1'in agresif alt tiplerde overeksprese olduğu, daha yüksek klinik risk ve mortalite ile ilişkilendirildiği ortaya konmuştur.

Tamoksifen dirençli meme kanseri hücrelerinde EGF stimülasyonu, MED1'in nükleer lokalizasyonunda ve fosforilasyonunda artış elde edilmiştir (114). Devamlı ERK (Extracellular signal-regulated kinases) aktivasyonu sonucunda ER ve MED1'in

fosforilasyon seviyelerinde artış saptanmış olup bunun tamoksifene karşı MED1 ve ER etkileşimini arttırmaya yönelik düzenleyici bir mekanizma olduğu düşünülmüştür (114). Aynı çalışmada, meme tümörlerinde immünohistokimyasal yöntemle MED1 ekspresyonu incelendiğinde değişken sonuçlar elde edilmiştir. Rekürrenssiz sağkalımın düşük olduğu olgularda MED1 ekspresyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. MED1 düşük alt grupta ise tamoksifenle tedavi edilen olgularda rekürrenssiz sağkalımın, kontrol grubundan yüksek olduğu saptanmıştır. MED1 ekspresyonundaki artış düşük sağkalımla ilişkilendirilmiştir (114).

ER koaktivatörü olarak da adlandırılan MED1'in, HER2 pozitif primer meme karsinomlarında genellikle amplifiye olduğu (102), HER2 amplifikasyonunun veya overekspresyonunun MAPK/ERK yolağını aktive ederek MED1 fosforilasyonunu arttırdığı ve sonuç olarak ER aktivitesini etkilediği literatürde bildirilmiştir (115), (116).

Adjuvan tamoksifen tedavisi almış hormon reseptörü pozitif, erken evre invaziv meme kanseri olan 60 kadın hastanın incelendiği bir çalışmada rekürrens gösteren olgularda MED1 ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur (117).

Meme kanseri tedavisinde kullanılan trastuzumab ve fulvestrantın, tümör dokularında tek başına ve kombine kullanımında fosforile MED1 proteinini azalttıkları gösterilmiştir ve bu iki ajanın hormon reseptörü pozitif/HER2 pozitif meme kanserlerinde MED1 aktivasyonunu inhibe ederek prognozu iyileştirebileceği ortaya konmuştur (118).

MED1 ekspresyonu bazı diğer kanser tiplerinde de incelenmiştir ve değişken sonuçlar elde edilmiştir. MED1 downregülasyonu bazı kanser tiplerinde artmış invazyon ve tümörojenik fenotiple ilişkilendirilmiştir. Klümper ve ark. ait bir çalışmada mesane karsinomunda kas invazyonu ve lenf nodu metastazı gösteren vakalarda MED1 ekspresyonu anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Düşük MED1 ekspresyonu azalmış sağkalımla ilişkili bulunmuştur (119). Melanomlarda ve akciğerin küçük hücreli dışı karsinomlarında MED1'in etkisiz hale getirilmesinin in vitro olarak invazyonu arttırdığı görülmüştür (120), (121). MED1/TRAP220 kaybının küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında metastaz ilişkili genleri etkileyerek invazyonu ve metastazı arttırdığı bildirilmiştir (122). Akciğer adenokarsinomlarında

azalmış MED1 ekspresyonu artmış pT evresi, lenfovasküler invazyon ve kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (123). Öte yandan MED1'in kinaz modülü olan CDK8'in, kolorektal karsinomda onkogen görevi gördüğü bildirilmiştir. MED1 aktivasyonu, ER ve AR gibi nükleer reseptörler için MED1'in kavşak görevi görmesinden dolayı meme kanseri haricinde prostat kanseri onkogeneziyle de ilişkilendirilmiştir (119), (124). Melanomlarda MED1'in incelendiği bazı çalışmalarda MED1'in hem upregüle hem de downregüle olabildiği belirtilmiştir (125). Literatürdeki veriler MED1'in tümör-spesifik bir rolü olduğunu, upregülasyonu veya downregülasyonunun tümörögeneze ve tümör davranışına etki edebileceğini düşündürmektedir.

2.5.4.2. MED7

Mediatör kompleksi, çoklu alt birimlerden oluşan transkripsiyonel bir koaktivatör kompleksi olup neredeyse tüm protein kodlayan genlerin transkripsiyonu için gereklidir (126). Alt birimlerinden biri olan MED7, 5q33'te lokalize olup gonadal gelişim ve embriyogenezde önemli role sahiptir (127). Mediatör alt modüllerinin delesyonu sonucunda metabolik düzenlemeler, strese karşı cevap ve bazı aminoasit biyosentez yollarının etkilendiği bildirilmiştir (128). Gen transkripsiyonunu aktive eden ER-aracılı yolda dimerize ER, DNA sekanslarına direk olarak bağlanır. Ancak ER'nin gen aktivasyonu için kullandığı klasik olmayan yollar da bulunmaktadır. Bu, aktivatör protein 1 veya spesifite proteini 1 (Sp-1) ile olmaktadır. MED7, Sp-1 aktivitesi için düzenleyici görev görmektedir ve bu fonksiyonuyla klasik olmayan ER gen aktivasyonunda MED7'nin Sp-1 üzerinden rol üstlendiği kabul edilmektedir (129). Gastrointestinal stromal tümörlerin incelendiği bir araştırmada MED7 downregülasyonunun artmış tümör riskiyle ilişkili olduğu ve MED7'nin potansiyel bir iyi prognoz belirteci olabileceği ortaya konmuştur (130). Joseph ve ark. ait bir çalışmada yüksek MED7 mRNA ekspresyonu, meme karsinomlarında düşük derece, ileri yaş, iyi prognostik histolojik tiplerle (lobüler ve müsinöz tip) ve daha iyi prognozla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca ER ve PR pozitif tümörlerde yüksek MED7 mRNA ekspresyonu tespit edilmiştir (131). Bazal alt tipte, en düşük MED7 ekspresyon seviyeleri gözlenmiştir. MED7, lenfovasküler invazyon ile ters korelasyon göstermiştir. Protein ekspresyonu değerlendirildiğinde yüksek nükleer MED7 ekspresyonunun, küçük tümör boyutu, düşük derece, düşük mitotik skor, yüksek tübül formasyonu, düşük nükleer pleomorfizm, pozitif ER ve PR ekspresyonu ile ilişkili

olduğu saptanmıştır (131). Lobüler karsinomlarda duktal “NOS” ve medüller alt tiplere göre MED7 ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur. HER2 ekspresyonu ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. MED7, luminal meme kanserlerinde overekspresyon gösteren ve iyi prognozla ilişkili bulunan CARM1, RERG, FOXA, luminal sitokeratinler, steroid reseptörleri, hücre döngüsü inhibitörleri (p21 ve p27) ile pozitif ilişki göstermektedir (131), (132). MED7’nin negatif korelasyon gösterdiği parametreler: Ki-67, N-kaderin gibi epitelyal-mezenkimal transizyon belirteçleri, PIK3CA gibi sinyal yolağı biyobelirteçleri ve EGFR olarak belirtilmiştir (131). EGFR overekspresyonu artmış tümör boyutu, kötü prognozla ilişkili olup, ER ekspresyonu ile ters korelasyon gösterir (133). Ayrıca EGFR aktivasyonu fosforilasyon kaskadlarını aktive ederek ER transaktivasyonuna sebep olmaktadır (134). MED7’nin EGFR ile negatif korelasyonu sebebiyle EGFR-aracılı liganddan bağımsız ER aktivasyonunu azaltabileceği ortaya konmuştur (131). N-kaderin kazanımı, meme kanserinde agresiflik ve invazyonla ilişkili olup (135) MED7’nin kanser hücrelerinin bu fenotipe geçmesinde koruyucu olabileceği öne sürülmüştür (131). CK5/6 ve CK17 gibi sitokeratinler yüksek derece, ER ve PR negatifliği ve kötü prognozla kuvvetle ilişkilidir (136) ve MED7 ile negatif ilişki göstermektedir. MED7’nin histon modifikasyon aşamalarıyla da bağlantısı olabileceği öne sürülmektedir (137). MED7’nin meme kanseri biyolojisinde multifonksiyonel bir rolü olduğu ve prognostik biyobelirteç araştırmalarında pek çok platformda kullanılabileceği ifade edilmiştir (131).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 10/01/2019 tarihindeki E-18-2436 nolu kararı ile etik kurul onayı almıştır.

3.2. ARAŞTIRMA GRUBU

Bu çalışmada, 2016-2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi Patoloji Kliniği'nde tanı almış, in situ veya invaziv karsinom nedeniyle eksizyonel biyopsi, mastektomi ve mastektomi ile birlikte aksiller disseksiyon yapılan 75 olgu belirlendi. Olgulardan 25'i invaziv meme karsinomu "NOS", 25'i invaziv lobüler karsinom ve 25'i karsinoma in situ (duktal ve lobüler) idi. Tümör komşuluğunda izlenen 16 adet tümör dışı meme dokusu, normal meme dokusundaki ekspresyonu değerlendirmek amacıyla çalışmaya dahil edildi.

Her olgu için; yaş, cinsiyet ve karsinomla ilgili bilgiler patoloji raporlarından elde edildi. Klinik bilgilere, FONET ve HICAMP hastane bilgi sistemlerinden ulaşıldı. Sağkalım bilgilerine ise, ölüm bildirim sisteminden ulaşıldı. 50 invaziv karsinom olgusunun 2'si yabancı uyruklu olduğundan klinik ve sağkalım bilgilerine ulaşılamadı.

Çalışmaya uygun 75 olgunun parafin blokları ve lamları patoloji arşivinden çıkartıldı. Olguların H&E ile boyalı lamları ışık mikroskopunda iki gözlemci (AA, EÖ) tarafından yeniden değerlendirildi. Karsinomla ve patolojik evre ile ilgili parametreler 2019 WHO Meme Tümörleri sınıflandırmasına, Nottingham histolojik derecelendirmesine ve AJCC'nin 8. Edisyonuna göre yeniden belirlendi.

Olguların patoloji raporlarındaki ER, PR, Ki-67 yüzdeleri ve C-erbB2 skorları ASCO/CAP kılavuzuna ve 2019 WHO Meme Tümörleri sınıflandırmasına göre değerlendirildi. ER ve PR için; tümör hücrelerinin %1'i ve üstünde nükleer boyanma varlığı pozitif kabul edildi. C-erbB2 için; immünohistokimyasal çalışmada Skor:3 olan olgular pozitif, Skor:0 ve 1 olan olgular negatif olarak kabul edildi. İmmünohistokimyasal çalışmada Skor:2 olarak değerlendirilen vakaların ise FISH sonucu esas alındı. Ki-67 proliferasyon indeksi $< \%14$ olan olgular düşük; $\geq \%14$ olan olgular yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine sahip olarak değerlendirildi.

İnvaziv karsinom olguları moleküler alt tiplerine göre de sınıflandırıldı. Bu amaçla invaziv karsinomlar, luminal A benzeri, luminal B benzeri ve non-luminal olmak üzere 3 grupta toplandı. Luminal A benzeri tümörler, ER ve PR ile pozitif, C-erbB2 negatif, Ki-67 proliferasyon indeksi %14'ün altında olan tümörlerdir. Luminal B benzeri tümörler ER pozitifdir. C-erbB2 pozitif veya Ki-67 proliferasyon indeksi %14 ve üstü olan vakalar bu gruptadır. Non-luminal tümörler, ER ve PR negatiftir.

Olgular Nottingham Prognostik İndeksi'ne göre de gruplandı. Nottingham Prognostik İndeksi (NPI), 1975'te yapılan prospektif bir çalışmaya dayanan lenf nodu durumu, tümör boyutu ve histolojik dereceyi kombine eden bir prognostik sistemdir. Bu değerlendirmeye uzak metastazı olan olgular dahil edilmez. NPI hesaplanırken lenf nodu puanı; lenf nodu tutulumu yoksa 1; en fazla 3 lenf nodu metastazı varsa 2, 4 veya daha fazla lenf nodu metastazı varsa 3 olarak skorlanır (138).

NPI Formülü= Maksimum invaziv kanser boyutu (cm) x 0,2 + Lenf nodu evresi puanı (1, 2 veya 3) + Histolojik derece (1, 2 veya 3).

Olgular NPI skoruna göre 4 kategoride gruplanır: Skor I (mükemmel) $\leq 2,4$; Skor II (iyi) $>2,4$ ancak $\leq 3,4$; Skor III (orta) $>3,4$ ancak $\leq 5,4$; Skor IV (kötü) $>5,4$. Tablo 7'de NPI'ye göre literatürdeki 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım verileri gösterilmiştir. Çalışmamızda NPI skoru $\leq 3,4$ iyi; $\leq 5,4$ orta; $>5,4$ kötü prognostik grup olarak kategorize edildi.

Tablo 7: NPI'ye göre literatürdeki 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım yüzdeleri (139).

NPI	5 yıllık sağkalım	10 yıllık sağkalım
I	%97	%89
II	%93	%84
III	%90	%77
IV	%88	%73

Her bir olgu için, in situ ve invaziv karsinom alanlarını içeren lamalar, in situ ve invaziv karsinomu temsil eden farklı renkte kalemlerle işaretlendi. Ardından

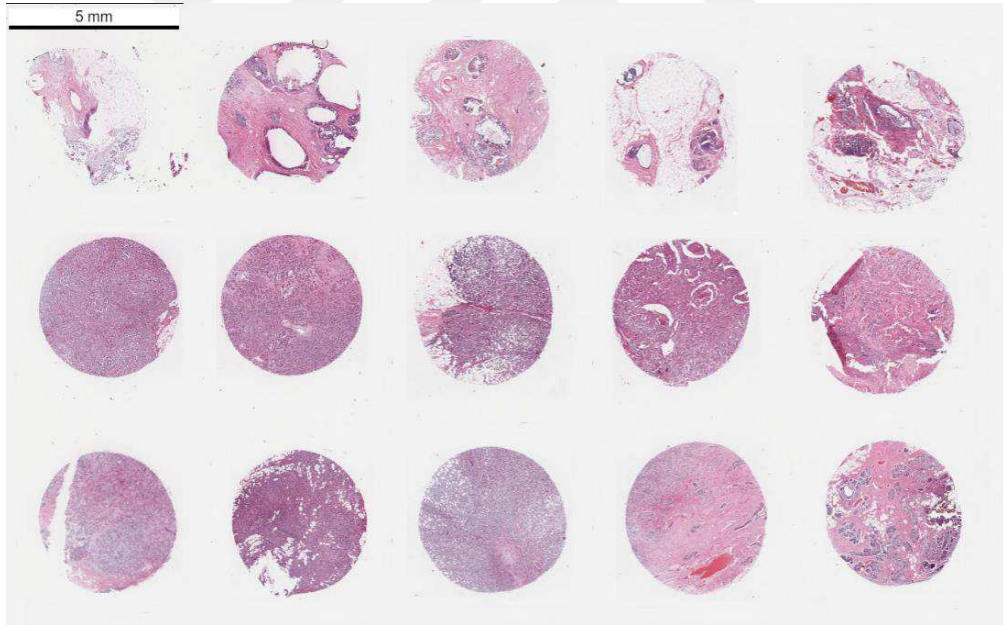
işaretlenmiş lamaların ait olduğu parafin bloklar seçildi. Seçilen bloklar, kendilerine uyan lamalarla eşleştirilerek, ilgili alanlar bu kez farklı renkte kalemlemlerle bloklar üzerinde işaretlendi. Böylece dokular doku mikroarray (“tissue mikroarray”=TMA) yöntemi için hazır hale getirildi.

3.3. DOKU MİKROARRAY YÖNTEMİNİN HAZIRLANMASI

Bölümümüz laboratuvarında, bu işlem için uygun boş parafin bloklar döküldü. 4 mm’lik bir punch biyopsi aleti kullanılarak, bloklarda işaretlenen in situ ve invaziv karsinom dokularından punch biyopsiler alındı. Bu biyopsiler, doku mikroarray için hazırlanan boş parafin bloklara, düzenli ve belirli bir sırayla gömüldü. Bu düzen ve sıralama için bir şablon oluşturuldu; kor biyopsilerin patoloji numaraları bu şablona geçirildi. Bu yöntemle 50 invaziv karsinom, 25 in situ karsinom olgusundan ayrı ayrı alınan punch biyopsilerle, 75 adet kor biyopsiden oluşan 5 adet parafin blok hazırlandı. Tümör dışı meme dokuları ise, karsinom olgularındaki peritümöral alanlardan seçildi. Hazırlanan TMA blok ve H&E boyalı kesit örneği Şekil 8 ve Şekil 9’da gösterilmiştir. TMA yöntemiyle çok sayıda vakayı, az sayıda blokla değerlendirebilme imkanı yaratıldı. Bu durum hem değerlendirmeyi kolaylaştırmakta hem de zaman, kullanılan malzeme ve immünohistokimyasal antikor açısından tasarruf sağlamaktadır. Ardından immünohistokimyasal çalışmaya geçildi.



Şekil 8: TMA parafin blok örneği.



Şekil 9: TMA H&E boyalı kesit örneği.

3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA YÖNTEMİ

İmmünohistokimyasal çalışmada belirlenen iki antikor (Anti-TRAP220/MED1 ve Anti-MED7) ülkemizde ilk kez bir çalışmada kullanılmaktadır. Ayrıca literatürde bu

antikorların uygulanması hakkında çok az ve özet bilgi verilmektedir. Bu durum, bu antikorlarla optimum boyanma sağlanana kadar birçok deneme yapmamıza neden olmuştur. Antikorlardan sırasıyla 1/50, 1/75 ve 1/100 dilüsyonla yapılan denemelerden sonra en sağlıklı boyanma aşağıda belirtilen prosedürle elde edildi.

MED1

%10'luk formaldehit ile fikse edilmiş, parafin bloklara gömülü dokulardan 4 mikronluk kesitler, özel olarak kaplanmış lamlara alındı. Adhezyon gücünü arttırmak amacı ile lamlara (microcult, 76x26x1,1 mm, pozitif şarjlı, REF:216110) yumurta akı, gliserol ve distile su sırasıyla 2:1:1 hacminde karıştırılarak fırça yardımıyla ince bir tabaka halinde sürüldü. Lamlar 24 saat oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Kesitler, 80°C'ye ayarlanmış etüvde, 20 dakika bekletildi. Etüvden alınıp, oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm İHK'sal boyama süreci, tam otomatik İHK boyama cihazı ile gerçekleştirildi. İHK boyama sistemi olarak biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3,3'-diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren (ultraView™ Universal DAB Detection Kit, Catalog number 760-500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) ile tam otomatik İHK boyama cihazı (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanıldı. Anti-TRAP220/MED1 poliklonal tavşan antikoru (Klon ab64965, abcam, Cambridge, UK) manuel olarak titre edildi ve 60 dk süreyle inkübe edildi. Zıt boyaması hematoksilen ve mavileştirici solüsyon ile cihazda tamamlandı. Cihazdan alınan lamlar çeşme suyu ile yıkanıp dehidratasyon ve ksilenle şeffaflandırma yapıldıktan sonra Coverslipping Film (Tissue-Tek, Sakura, Japan) ile kapatılarak işlem sonlandırıldı.

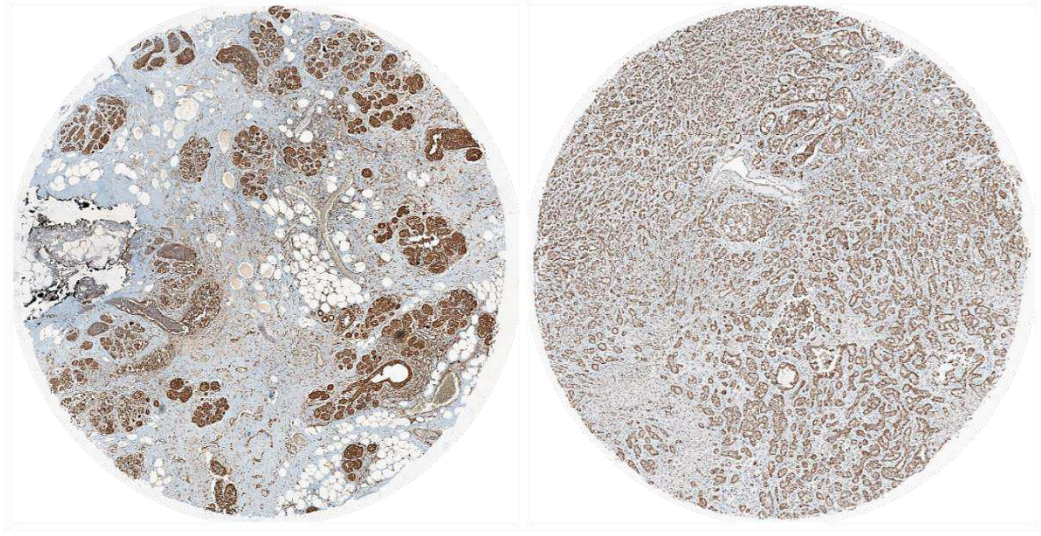
MED7

%10'luk formaldehit ile fikse edilmiş, parafin bloklara gömülü dokulardan 4 mikronluk kesitler, özel olarak kaplanmış lamlara alındı. Adhezyon gücünü arttırmak amacı ile lamlara (microcult, 76x26x1,1 mm, pozitif şarjlı, REF:216110) yumurta akı, gliserol ve distile su sırasıyla 2:1:1 hacminde karıştırılarak fırça yardımıyla ince bir tabaka halinde sürüldü. Lamlar 24 saat oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Kesitler, 80°C'ye ayarlanmış etüvde, 20 dakika bekletildi. Etüvden alınıp, oda sıcaklığında 10

dakika bekletildikten sonra deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm İHK'sal boyama süreci, tam otomatik İHK boyama cihazı ile gerçekleştirildi. İHK boyama sistemi olarak biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3,3'-diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren (ultraView™ Universal DAB Detection Kit, Catalog number 760-500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) ile tam otomatik İHK boyama cihazı (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanıldı. Anti-MED7 monoklonal tavşan antikoru (Klon ab187146, abcam, Cambridge, UK), manuel olarak titre edildi ve 16 dk süreyle inkübe edildi. Zıt boyaması hematoksilin ve mavileştirici solüsyon ile cihazda tamamlandı. Cihazdan alınan lamalar çeşme suyu ile yıkanıp dehidratasyon ve ksilenle şeffaflandırma yapıldıktan sonra Coverslipping Film (Tissue-Tek, Sakura, Japan) ile kapatılarak işlem sonlandırıldı. Kullanılan antikor, dilüsyon ve inkübasyona ilişkin bilgiler Tablo 8’de verilmiştir. TMA yöntemiyle hazırlanan blokların örnek immünohistokimyasal çalışma kesitleri Şekil 10’da gösterilmiştir.

Tablo 8: İmmünohistokimyada kullanılan antikorların özellikleri.

Antikor	Klon	Dilüsyon	İnkübasyon Süresi	Sıcaklık	Kontrol Dokusu
Anti-TRAP220/MED1	ab64965	1/100	60 dakika	37 °C	Meme Karsinomu
Anti-MED7 [EPR15410]	ab187146	1/100	16 dakika	37°C	Papiller Tiroid Karsinomu



Şekil 10: TMA yöntemiyle hazırlanan in situ ve invaziv karsinom bloklarının immünohistokimyasal kesit örnekleri.

3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

İmmünohistokimyasal antikorlarla boyalı kesitlerin mikroskopik değerlendirmesinde, x4, x10, x20, x40 ve x100 objektifler içeren ışık mikroskobu (Nikon Eclipse Ni-U, Nikon Corporation, Japan) kullanıldı. İmmünohistokimya preparatları, boyanma yaygınlığı, yoğunluğu ve boyanmanın hücredeki lokalizasyonu göz önünde bulundurularak değerlendirildi. MED1 antikoruna ile boyanan preparatlarda nükleer ve sitoplazmik boyanma, MED7 antikoruna ile boyanan preparatlarda nükleer boyanma esas alındı. Boyanmanın yoğunluğu ve yaygınlığı açısından karsinom dokuları incelendi. Ancak değerlendirme, dağılımda belirgin boyanma farklılığı görülmemesi nedeniyle yapılamadı. Bu nedenle nicel bir değerlendirme ihtiyacı ortaya çıktı. Bu amaçla, dijital olarak H-skoru hesaplaması tercih edildi. H-skoru, özellikle steroid hormon reseptörlerinde kullanımı olan, nükleer boyanmanın yaygınlığını ve yoğunluğunu hesaplamayı hedefleyen bir sistemdir (140).

H-skor formülü = (Yoğunluk kategorisi 1’de (örn: düşük) boyanan hücrelerin yüzdesi x 1) + (Yoğunluk kategorisi 2’de (örn: orta) boyanan hücrelerin yüzdesi x 2) + (Yoğunluk kategorisi 3’te (örn: yüksek) boyanan hücrelerin yüzdesi x 3).

Bu toplam ile 0-300 arasında bir H-skor elde edilmiş olur.

Leica Aperio AT Turbo (Dr. Vista, CA, USA) slayt tarama cihazında H&E boyalı preparatlar x40, immünohistokimyasal antikorlarla boyalı preparatlar ise x20 objektifi ile dijitalleştirildi. MED1 ve MED7 boyanmaları, semikantitatif görüntü analiz programı olan Virapath-2.1 (Virasoft Yazılım A.Ş., İstanbul, Türkiye) programı ile dijitalleştirilerek değerlendirildi. Değerlendirilen her vakada hem invaziv hem in situ karsinom alanları ayrı ayrı manuel olarak işaretlenerek hücre segmentasyon analizi çalıştırıldı. MED1 antikor ile boyanan preparatlarda nükleer ve sitoplazmik boyanma, MED7 antikor ile boyanan preparatlarda nükleer boyanma değerlendirildi. Analiz sırasında boyanma şiddetine göre segmente edilen hücreler, H-skor algoritmasına göre Virapath programı tarafından 0-300 arasında skorlandı.

3.5.1. İnvaziv Tümörler İçin Boyanma Yoğunluğunun Derecelendirilmesi

Literatürde mesane tümörlerinde yapılan bir çalışmada, MED1 boyanmasında düşük-yüksek ayırımı için ortalama boyanma tonu eşik değeri olarak kabul edilirken (119), MED7 ile yapılan bir çalışmada ise ortalama H-skor eşik değeri olarak kabul edilmiştir (131).

Çalışmamızda düşük-yüksek ayırımı için yapılan, parametrik ve non-parametrik karşılaştırmalı istatistiksel analizler sonucunda anlamlı fark saptanan durumların, tamamıyla hipotez testi oluşturularak optimal bir fonksiyonel H-skor eşik değeri oluşturulması planlandı (141). Hipotez testi oluşturulamaması durumunda ise H-skorları normal dağılım gösterirse ortalamanın, göstermezse ortalama değerin eşik değeri kabul edilmesi kararlaştırıldı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi R Statistical Software- 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya) programıyla gerçekleştirildi. Tanımlayıcı veriler n (%), ortalama±standart sapma ve ortalama (min-maks) değerleri ile sunuldu. Normallik varsayımının analizinde Shapiro-Wilk, varyans homojenitesinin araştırılmasında Bartlett testi kullanıldı. Normal dağılım ve varyans eşitliği koşulları sağlandığında iki bağımsız örneklem karşılaştırılırken iki örneklem t-

testi, ikiden fazla bağımsız örneklem karşılaştırmalarında, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı ANOVA sonuçları örneklem sayısı eşit olmadığında Tukey-Kramer post-hoc testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren ancak varyans eşitliğinin sağlanmadığı iki bağımsız örneklem karşılaştırmalarında Welch t-testi kullanıldı. Normal dağılımın ve varyans eşitliğinin sağlanmadığı durumlarda iki bağımsız örneklem karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız örneklem karşılaştırılırken Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Aynı olguya ait birden fazla ölçümün değerlendirildiği invaziv karsinom-in situ karsinom H-skor karşılaştırmalarında normal dağılım ve varyans eşitliği sağlanıyorsa bağımlı gruplar t-testi; sağlanmıyorsa Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin arasındaki ilişkiyi araştırırken Fisher kesin olasılık testine başvuruldu. MED1 ve MED7 ekspresyonları için optimal eşik değeri, ikili hipotez testleri ve en küçük kareler yöntemi ile belirlendi. MED1 ve MED7 ekspresyon gruplarının birbirleriyle ve prognostik parametrelerle ilişkisi, Spearman sıralama korelasyon ve Kendall sıra korelasyon katsayısı testleriyle değerlendirildi. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier, Log-rank testi ve Cox proportional-hazards modeli kullanıldı. Tüm testlerde 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırma grubunun önceden belirlenmesine karşın, bulguların daha doğru tartışılabilmesi amacıyla örneklem genişliğinin tahmini, R Statistical Software-4.0.2'in "pwr" paketiyle yapıldı. Orta etki boyutu, 0,80 düzeyinde istatistiksel güç ve $\alpha=0,05$ 'e göre yapılan güç analizinde 2 kategorili grupların karşılaştırılmasında $n=87$, 2 bağımsız grup ortalamasının karşılaştırılmasında $n=63$, 3 bağımsız grup ortalamasının karşılaştırılmasında $n=52$ olarak hesaplandı.

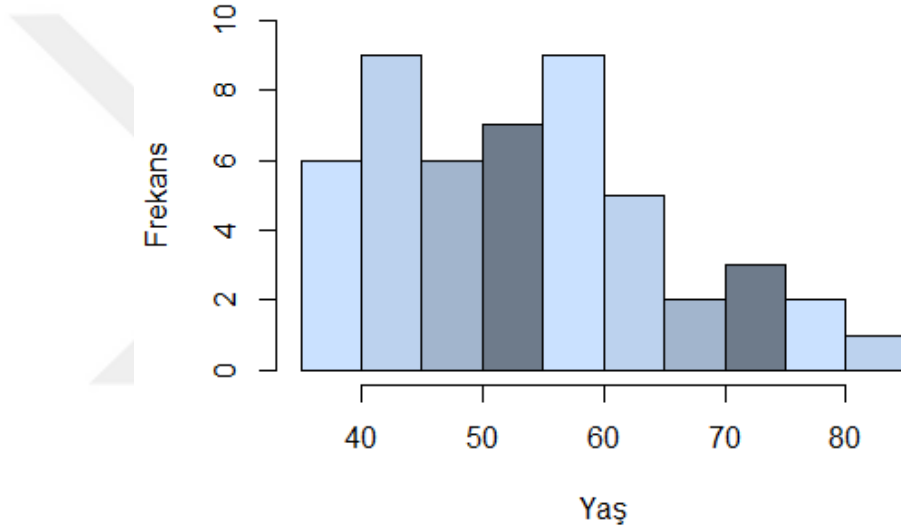
4. BULGULAR

4.1. KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK VERİLER

4.1.1. İnvaziv Meme Karsinomları

İnvaziv karsinomların demografik, genel, klinik ve histopatolojik özellikleri

Meme karsinomu olgularının tamamı kadın olup yaş ortalaması $54,3 \pm 11,7$ idi. En genç hasta 36, en yaşlı hasta 84 yaşındaydı. Yaş için eşik değer 50 olarak kabul edildi. Buna göre olguların 20'si (%40) 50 yaşın altında; 30'u (%60) 50 yaş ve üzerindeydi. Olguların yaş dağılımı Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11: İnvaziv meme karsinomları olgularının yaş dağılımı.

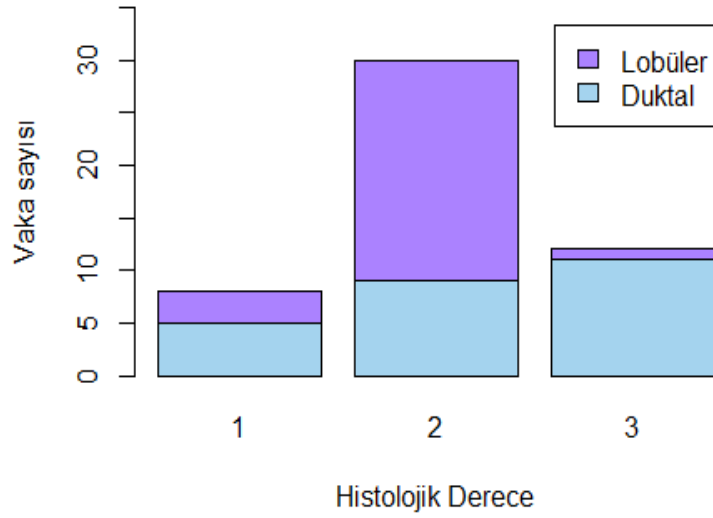
Olgulara ait ameliyat materyallerinin 20'si (%40) eksizyonel biyopsi, 12'si (%24) mastektomi, 18'i (%36) mastektomi ve aksiller disseksiyon şeklindeydi. Aksiller disseksiyon hastaların 20'sine (%40) yapılmış olup 2 eksizyonel biyopsi materyalinin aksiller disseksiyonu bulunmaktaydı. İnvaziv karsinom olgularında yaş ve cerrahi spesmenleri özellikleri *Tablo 9*'da gösterilmektedir.

Tablo 9: İnvaziv karsinom olgularında yaş ve cerrahi spesmen özellikleri.

İnvaziv karsinomlarda yaş ve cerrahi materyal özellikleri	n = 50	(%)
Tanı yaşı		
<50	20	(%40)
≥50	30	(%60)
Cerrahi Materyal		
Eksizyonel biyopsi	18	(%36)
Eksizyonel biyopsi ve aksiller disseksiyon	2	(%4)
Mastektomi	12	(%24)
Mastektomi ve aksiller disseksiyon	18	(%36)

Histolojik tip açısından olguların 25'i (%50) invaziv karsinom "NOS" (invaziv duktal karsinom), 25'i (%50) invaziv lobüler karsinomdu. İnvaziv lobüler karsinomların biri pleomorfik varyant morfolojisindeydi (%2).

Tümör çapı değerlendirilirken, tümörün en büyük boyutu esas alındı. Buna göre en küçük tümör çapı 0,8 cm, en büyüğü 14 cm olup ortalama çap 3,7 cm idi. Nottingham histolojik derecelendirmesine göre olguların 8'i (%16) derece 1, 30'u (%60) derece 2, 12'si (%24) derece 3'tü. Histolojik tiplere göre Nottingham histolojik derecelerinin dağılımı Şekil 12'de gösterilmektedir. Olguların 33'ünde (%66) lenfovasküler invazyon, 15 (%30) tanesinde perinöral invazyon mevcuttu. Olguların 16'sında (%32) lenf nodu metastazı vardı. İnvaziv karsinomların mikroskopik özellikleri Tablo 10'da özetlenmektedir.



Şekil 12: Histolojik tiplere göre Nottingham histolojik derecelerinin dağılımı.

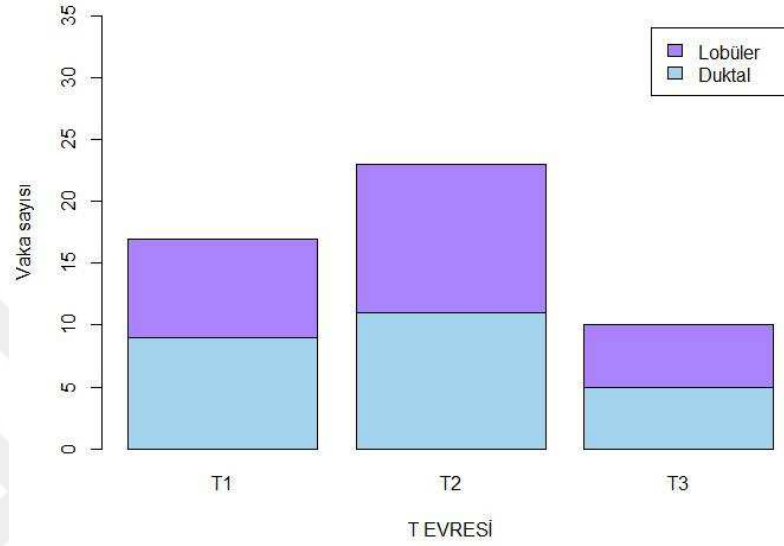
Tablo 10: İnvaziv karsinomların mikroskopik özellikleri.

İnvaziv karsinomların mikroskopik özellikleri	n = 50	(%)
Histolojik derece		
1	8	(%16)
2	30	(%60)
3	12	(%24)
Histolojik tip		
Duktal	25	(%50)
Lobüler	25	(%50)
LVI		
Var	33	(%66)
Yok	17	(%34)
PNI		
Var	14	(%28)
Yok	36	(%72)
Lenf nodu metastazı*		
Var	16	(%32)
Yok	18	(%36)

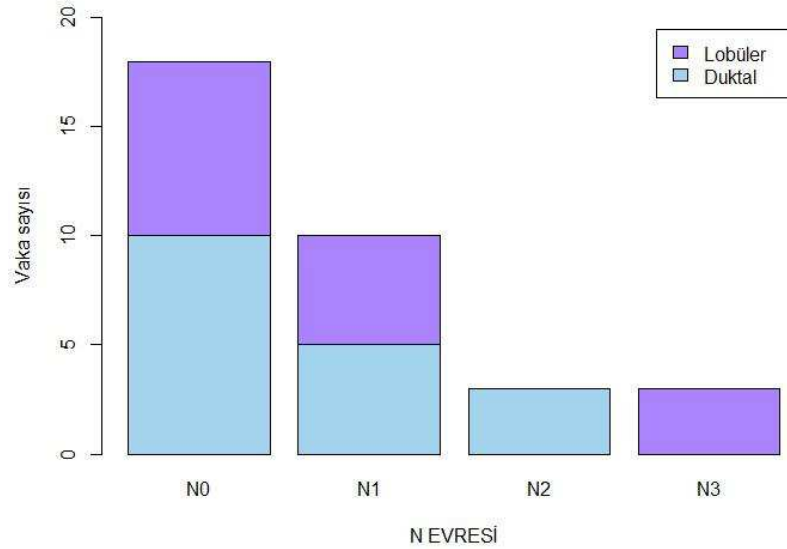
*16 olgunun (%32) sentinel lenf nodu incelemesi ve/veya aksiller disseksiyon materyali bulunmamaktadır.

TNM evresi incelendiğinde, 17 olgu (%34) T1, 23 olgu T2 (%46), 10 olgu (%20) T3 kategorisindeydi. Aksiller lenf nodu tutulumuna göre 18 olgu (%36) N0, 10

olgu (%20) N1, 3 olgu (%6) N2, 3 olgu (%6) N3 nodal evresindeydi. Histolojik tiplere göre T ve N evrelerinin dağılımı Şekil 13 ve Şekil 14'te gösterilmektedir. Klinik evre açısından 8 olgu (%16) evre 1, 16 olgu (%32) evre 2, 10 olgu (%20) evre 3 kategorisindeydi.



Şekil 13: İnvaziv karsinomlarda histolojik tiplere göre T evrelerinin dağılımı.



Şekil 14: İnvaziv karsinomlarda histolojik tiplere göre N evrelerinin dağılımı.

Nottingham prognostik indeksi 10 (%20) olguda iyi, 17 (%34) olguda orta, 7 (%14) olguda kötü prognostik kategoridedir. Olguların T, N, klinik evre ve NPI'ye göre dağılımı Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11: Olguların T, N, klinik evre ve NPI'ye göre dağılımı.

Evre ve NPI	n = 50	(%)
T evresi		
T1	17	(%34)
T2	23	(%46)
T3	10	(%20)
N evresi*		
N0	18	(%36)
N1	10	(%20)
N2	3	(%6)
N3	3	(%6)
Klinik Evre*		
I	8	(%16)
II	16	(%32)
III	10	(%20)
NPI*		
İyi prognostik grup	10	(%20)
Kötü prognostik grup	7	(%14)
Orta prognostik grup	17	(%34)
*16 olgunun (%32) sentinel lenf nodu incelemesi ve/veya aksiller disseksiyon materyali bulunmadığından evrelendirme yapılamadı.		

İnvaziv karsinomlarda hormon reseptörleri, C-erbB2, Ki-67 proliferasyon indeksi ve moleküler alt tiplerin dağılımı

Olguların 43'ü (%86) ER pozitif, 7'si (%14) ER negatifti. Olguların 41'i (%82) PR pozitif, 9'u (%18) PR negatifti. C-erbB2, 8 olguda (%16) pozitif, 42 olguda (%84) negatifti. Ki-67 proliferasyon indeksi 14'ten düşük olan olgu sayısı 29 (%58) iken, 21 (%42) olguda, Ki-67 proliferasyon indeksi %14 ve üstündeydi.

Moleküler alt tiplere göre 18 (%36) olgu Luminal A benzeri, 26 (%52) olgu luminal B benzeri, 6 (%12) olgu non-luminal benzeri olarak sınıflandırıldı. Olguların immünohistokimyasal özellikleri Tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 12: Olguların immünohistokimyasal bulgulara göre dağılımı.

İmmünohistokimyasal özellikler	n = 50	(%)
ER		
Negatif	7	(%14)
Pozitif	43	(%86)
PR		
Negatif	9	(%18)
Pozitif	41	(%82)
C-erbB2		
Negatif	42	(%84)
Pozitif	8	(%16)
Ki-67		
Düşük	21	(%42)
Yüksek	29	(%58)
Moleküler Alt Tip		
Luminal A benzeri	18	(%36)
Luminal B benzeri	26	(%52)
Non-luminal benzeri	6	(%12)

4.1.1.1. İnvaziv duktal karsinomlar

Olguların ortalama yaşı 54,4±11,1 olup, yaş aralığı 38-78'di. Olguların 8'i (%32) 50 yaş altı; 17'si (%68) 50 yaş ve üstündeydi. Ameliyat materyallerinin 11'i (%44) eksizyonel biyopsi, 5'i (%20) mastektomi, 9'u (%36) mastektomi ve aksiller disseksiyon materyaliydi.

En küçük tümör çapı 1 cm, en büyük tümör çapı 14 cm olup ortalama çap 3,7 cm idi. Nottingham histolojik derecelendirmesine göre olguların 5'i (%20) derece 1, 9'u (%36) derece 2, 11'i (%44) derece 3'tü. Olguların 16'sında (%64) lenfovasküler invazyon, 6'sında (%24) perinöral invazyon mevcuttu. Olguların 8'inde (%32) lenf nodu metastazı vardı.

Olguların 9'u (%36) T1, 11'i (%44) T2, 5'i (%20) T3 tümör evresindeydi. Aksiller lenf nodu metastazına göre 10 olgu (%40) N0, 5 olgu (%20) N1, 3 olgu (%12) N2 evresindeydi. Klinik evreye bakıldığında 5 olgu (%20) evre 1, 9 olgu (%36) evre 2, 4 olgu (%12) evre 3 idi. Nottingham prognostik indeksi 6 (%24) olguda iyi, 8 (%32) olguda orta, 4 (%16) olguda kötü olarak hesaplandı. 7 olgunun (%28) sentinel lenf

nodu incelemesi ve/veya aksiller disseksiyon materyali bulunmadığından lenf nodu evrelemesi yapılamadı.

İnvaziv duktal karsinomlarda hormon reseptörleri, C-erbB2, Ki-67 proliferasyon indeksi ve moleküler alt tiplerin dağılımı

Olguların 19'u (%76) ER pozitif, 6'sı (%24) ER negatif. Olguların 17'si (%68) PR pozitif, 8'i (%32) PR negatif. C-erbB2, 8 olguda (%32) pozitif, 17 olguda (%68) negatif. Ki-67 proliferasyon indeksi %14'ten düşük olan olgu sayısı 7 (%28) iken, 18 (%72) olguda Ki-67 proliferasyon indeksi %14'ün üstündeydi.

Moleküler alt tiplere göre 5 (%20) olgu Luminal A benzeri, 15 (%60) olgu luminal B benzeri, 5 (%20) olgu non-luminal benzeri olarak sınıflandırıldı.

4.1.1.2. İnvaziv lobüler karsinomlar

Olguların yaş aralığı 36-84 olup, ortalama yaş $54,1 \pm 12,5$ idi. Olguların 12'si (%48) 50 yaş altı; 13'ü (%52) 50 yaş ve üstündeydi. Ameliyat materyallerinin 9'u (%36) eksizyonel biyopsi, 7'si (%28) mastektomi, 9'u (%36) mastektomi ve aksiller disseksiyon materyali şeklindeydi. En küçük tümör çapı 0,8 cm, en büyük tümör çapı 11 cm olup ortalama çap 3,6 cm idi.

İnvaziv lobüler karsinomlarda Nottingham histolojik derecelendirmesine göre olguların 3'ü (%12) derece 1, 21'i (%84) derece 2, 1'i (%4) derece 3'tü. Olguların 17'sinde (%68) lenfovasküler invazyon, 9'unda (%36) perinöral invazyon mevcuttu. Olguların 8'inde (%32) lenf nodu metastazı vardı.

Olguların 8'i (%32) T1, 12'si (%48) T2, 5'i (%20) T3 tümör evresindeydi. Aksiller lenf nodu metastazına göre 8 olgu (%40) N0, 5 olgu (%20) N1, 3 olgu (%12) N3 evresindeydi. Klinik evreye bakıldığında 3 olgu (%12) evre 1, 7 olgu (%28) evre 2, 6 olgu (%24) evre 3 idi. Nottingham prognostik indeksi 4 (%16) olguda iyi, 9 (%36) olguda orta, 3 (%12) olguda kötü olarak hesaplandı. 9 olgunun (%36) sentinel lenf nodu incelemesi ve/veya aksiller disseksiyon materyali bulunmadığından lenf nodu evrelemesi yapılamadı.

İnvaziv lobüler karsinomlarda hormon reseptörleri, C-erbB2, Ki-67 proliferasyon indeksi ve moleküler alt tiplerin dağılımı

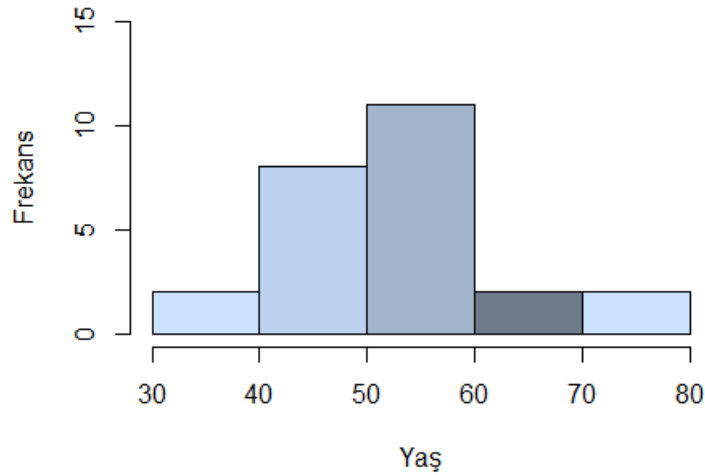
Olguların 24'ü (%96) ER pozitif, 1'i (%4) ER negatifti. Olguların 24'ü (%96) PR pozitif, 1'i (%4) PR negatifti. C-erbB2, tüm olgularda negatifti. Ki-67 proliferasyon indeksi %14'ten düşük olan olgu sayısı 14 (%56) iken, 11 (%44) olguda Ki-67 proliferasyon indeksi % 14'ün üstündeydi.

Moleküler alt tiplere göre 13 (%52) olgu Luminal A benzeri, 11 (%44) olgu luminal B benzeri, 1 (%4) olgu non-luminal benzeri olarak sınıflandırıldı.

4.1.2. İn Situ Karsinomlar

Çalışmamızdaki 25 karsinoma in situ olgusunun 16'sı (%64) duktal karsinoma in situ, 9'u (%36) lobüler karsinoma in situ idi. Tüm karsinoma in situ olgularının 20'sine (%80) invaziv karsinom eşlik etmekteydi.

Olguların ortalama yaşı $52,1 \pm 9,0$ 'du. En genç hasta 39, en yaşlı hasta 79 yaşındaydı. Olguların 10'u (%40) 50 yaş altı; 15'i (%60) 50 yaş ve üstündeydi. Olguların yaş dağılımı Şekil 15'te gösterilmektedir.



Şekil 15: İn situ karsinomlarda olguların yaş dağılımı.

Duktal karsinoma in situ (DKİS) olgularının yaş ortalaması $53,6 \pm 10,9$ 'du. En genç hasta 39, en yaşlı hasta 79 yaşındaydı. Olguların 5'i (%31,2) 50 yaş altında; 11'i (%68,8) 50 yaş ve üstündeydi. Histolojik olarak, 16 olgunun 4'ü (%25) düşük dereceli, 5'i (%31,2) intermediate dereceli, 7'si (%43,8) yüksek dereceliydi. 6'sı

(%37,5) kribriform, 9'u (%56,2) solid, 1'i (%6,3) papiller tipteydi. Duktal karsinoma in situ vakalarının 11'ine (%68,7) invaziv duktal karsinom eşlik etmekteydi.

Lobüler karsinoma in situ (LKİS) olgularının yaş ortalaması $50,8 \pm 7,1$ 'di. En genç hasta 41, en yaşlı hasta 63 yaşındaydı. Olguların 5'i (%55,6) 50 yaşın altında; 4'ü (%44,4) 50 yaş ve üstündeydi. Histolojik olarak olguların tamamı klasik tipteydi. 9 lobüler karsinoma in situ olgusunun tamamına (%100) invaziv lobüler karsinom eşlik etmekteydi. İn situ karsinomlara ait klinik ve histopatolojik özellikler Tablo 13'te özetlenmektedir.

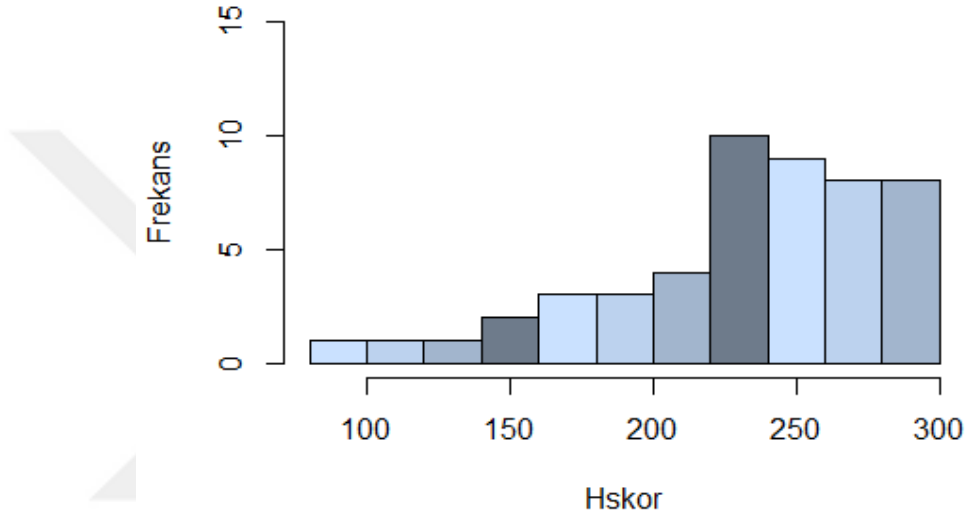
Tablo 13: İn situ karsinomlara ait klinik ve histopatolojik özellikler.

İn Situ Karsinomlar	n = 25	(%)
Tanı yaşı		
<50	10	(%40)
≥50	15	(%60)
Histolojik tip		
DKİS	16	(%64)
LKİS	9	(%36)
DKİS Histolojik derece		
Düşük	4	(%16)
Intermediate	5	(%20)
Yüksek	7	(%28)
DKİS Histolojik Tipi		
Solid	9	(%36)
Kribriform	6	(%24)
Papiller	1	(%4)
LKİS Histolojik Tipi		
Klasik	9	(%36)

4.2. İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA MED1 VE MED7 EKSPRESYONU

4.2.1. İnvaziv Karsinomlarında MED1 H-skorları ile Klinikopatolojik Parametreler ve MED7 H-skorları Arasındaki İlişki

MED1'in invaziv karsinomlardaki ortalama H-skor değeri $234,8 \pm 49,2$ 'ydi. En düşük MED1 H-skoru 84,1; en yüksek 299'du. İnvaziv karsinomlarda MED1 H-skorlarının dağılımı Şekil 16'da gösterildi.



Şekil 16: İnvaziv karsinomlarda MED1 H-skorlarının dağılımı.

MED1'in invaziv karsinomlarda ekspresyonunun (H-skorunun) klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde yaş, tümör boyutu, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, evre, ER/PR ekspresyonu, C-erbB2 durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi, moleküler alt tip ve MED7 ekspresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p > 0,05$). Perinöral invazyon bulunan karsinomlarda MED1 H-skorları, perinöral invazyon görülmeyen karsinomlardan daha yüksekti. Bu açıdan, istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$).

4.2.1.1. İnvaziv duktal karsinomlarda MED1 H-skorları ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki

İnvaziv duktal karsinomlarda MED1 H-skoru ortalama $222,6 \pm 46,4$ 'tü. En düşük MED1 H-skoru 133,4; en yüksek H-skoru 299'du. MED1 H-skoru ile yaş,

tümör boyutu, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, evre, PR ekspresyonu, C-erbB2 durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). ER negatif invaziv duktal karsinomlarda MED1 H-skorumları, ER pozitif olan karsinomlardan daha yüksekti. Bu açıdan, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Ayrıca moleküler alt tipler açısından değerlendirildiğinde non-luminal benzeri karsinomlarda MED1 H-skorumları, luminal A benzeri karsinomlardan daha yüksekti. Bu açıdan, bu iki moleküler alt tip arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Luminal B benzeri tip ile diğer tipler arasında MED1 H-skorumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

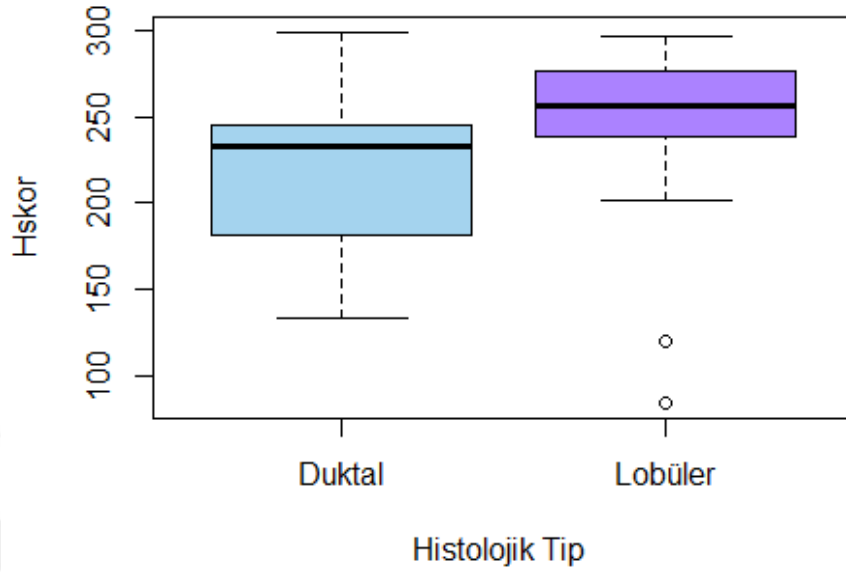
4.2.1.2. İnvaziv lobüler karsinomlarda MED1 H-skorumları ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki

İnvaziv lobüler karsinomlarda MED1 H-skoru ortalama $246,5\pm49,8$ 'di. En düşük MED1 H-skoru 84,1; en yüksek MED1 H-skoru 296,4'tü. MED1 H-skoru ile yaş, tümör boyutu, histolojik derece, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, evre, ER/PR ekspresyonu, Ki-67 proliferasyon indeksi ve moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). C-erbB2 pozitif olgu bulunmadığı için MED1 H-skoru ile ilişkisi değerlendirilemedi. Lenfovasküler invazyon bulunan invaziv lobüler karsinomlarda MED1 H-skorumları, lenfovasküler invazyon görülmeyen lobüler karsinomlardan daha düşüktü. Bu açıdan, istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$).

4.2.1.3. İnvaziv karsinomlarda MED1 H-skorumları ile histolojik tip arasındaki ilişki

İnvaziv lobüler karsinomlardaki MED1 H-skorumları, invaziv duktal karsinomlardakine göre daha yüksekti. Histolojik tip açısından, invaziv karsinomların

H-skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Histolojik tiplere göre MED1 H-skorlarının dağılımı Şekil 17’de belirtilmiştir.



Şekil 17: İnvaziv karsinomların histolojik tipleri ile MED1 H-skorlarının karşılaştırılması.

Karsinomların histolojik derecesi açısından istatistiksel analiz yapılırken, invaziv lobüler karsinom grubunda yeterli sayıda olgunun mevcut olduğu derece 2 tümörler değerlendirildi. Derece 2 invaziv lobüler karsinomlardaki MED1 H-skorları, derece 2 invaziv duktal karsinomlardakine göre daha yüksekti. Derece 2 karsinomların H-skorları arasında, histolojik tip açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. ($p<0,001$).

Hormon reseptörü ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde ER ve PR pozitif invaziv lobüler karsinomlarda MED1 H-skorları, ER ve PR pozitif invaziv duktal karsinomlardan daha yüksekti. Bu açıdan, istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). Karşılaştırma için, ER ve PR negatif yeterli invaziv lobüler karsinom olgusu bulunmadığından istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

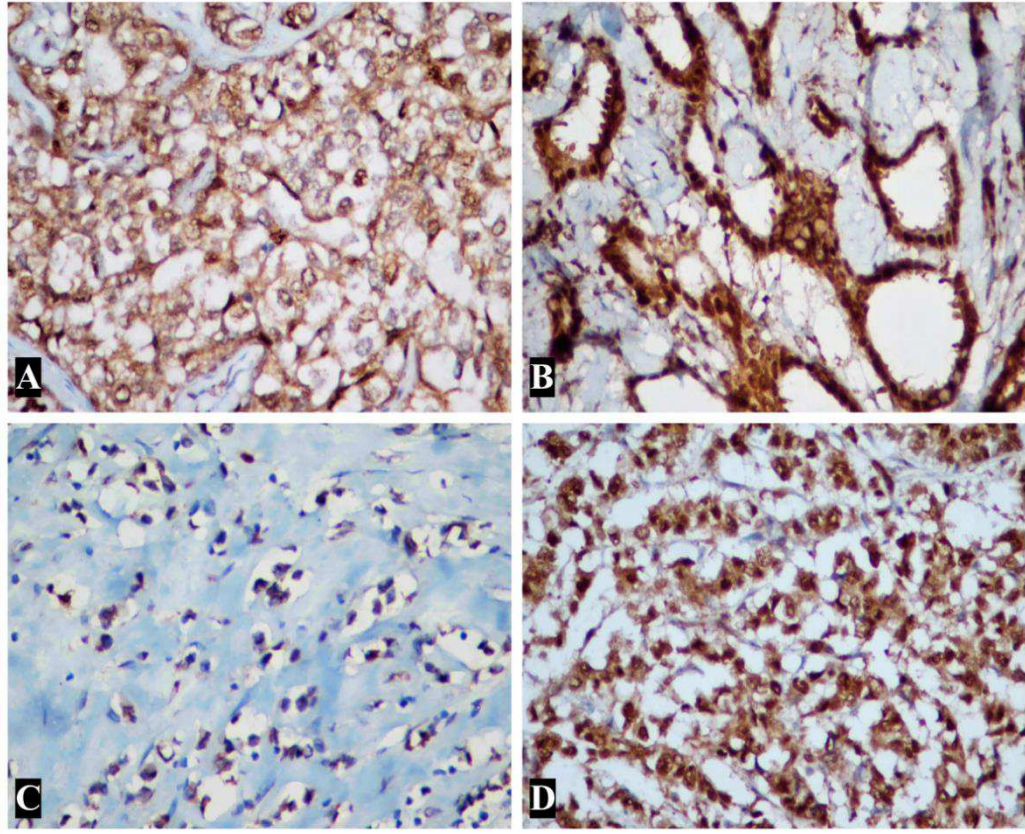
Moleküler alt tipler incelendiğinde Luminal A benzeri invaziv lobüler karsinomların MED1 H-skorları, Luminal A benzeri invaziv duktal karsinomlardan yüksekti. Bu açıdan, istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Luminal B benzeri invaziv lobüler karsinomların MED1 H-skorları da Luminal B benzeri invaziv duktal karsinoma göre yüksek saptandı. Bu açıdan, istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). İnvaziv lobüler karsinomda non-luminal benzeri

grupta tek olgu bulunduğundan MED1 ekspresyonu histolojik tipler arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmadı.

T evreleri değerlendirildiğinde T2 evresindeki invaziv lobüler karsinomların MED1 H-skorları, aynı evredeki invaziv duktal karsinomların H-skorlarından daha yüksekti. Bu açıdan, histolojik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). N0 evresindeki invaziv lobüler karsinomların MED1 H-skorları, aynı evredeki invaziv duktal karsinomlarınkinden daha yüksekti. Bu açıdan, histolojik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,01$). Diğer T ve N evrelerindeki invaziv duktal ve lobüler karsinomlar arasında MED1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

4.2.2. İnvaziv Karsinomlar İçin Eşik Değer Belirlenerek MED1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

MED1 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı olabilecek bir eşik değerinin tespiti için, literatürde yer alan (141) ve ROC analizini içeren hipotez testleri oluşturuldu. Duyarlılık ve özgüllük maksimize edilerek yapılan hesaplamada, MED1 H-skoru için fonksiyonel eşik değer 238,0 olarak belirlendi. Buna göre invaziv karsinomlar için MED1 H-skoru 238,0 ve altında ise düşük, 238,0'in üstüneyse yüksek ekspresyon olarak değerlendirildi (Şekil 18).



Şekil 18: İnvaziv karsinomlarda düşük-yüksek ayırımına göre MED1 ekspresyonu (A: Düşük MED1 ekspresyonu (duktal tip), H-skor: 187,4; B: Yüksek MED1 ekspresyonu (duktal tip), H-skor: 299,0; C: Düşük MED1 ekspresyonu (lobüler tip), H-skor: 119,6; D: Yüksek MED1 ekspresyonu (lobüler tip), H-skor: 277,7, İHK, x400).

Buna göre invaziv karsinomlarda MED1 ekspresyonu ile yaş, histolojik derece, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, evre, NPI, ER/PR ekspresyonu, C-erbB2 durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi ve moleküler alt tip arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Histolojik tip ile MED1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,011$). İnvaziv karsinomlarda MED1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi Tablo 14 ve Tablo 15’te sunulmuştur.

Tablo 14: İnvaziv karsinomlarda MED1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi.

Klinikopatolojik Parametreler	MED1 Ekspresyonu				p-değeri
	Düşük, n = 24	(%)	Yüksek, n = 26	(%)	
Tanı yaşı					>0,9
<50	10	(%50)	10	(%50)	
≥50	14	(%47)	16	(%53)	
Histolojik derece					0,6
1	5	(%62)	3	(%38)	
2	13	(%43)	17	(%57)	
3	6	(%50)	6	(%50)	
Histolojik tip					0,011
Duktal	17	(%68)	8	(%32)	
Lobüler	7	(%28)	18	(%72)	
T evresi					0,3
T1	11	(%65)	6	(%35)	
T2	9	(%39)	14	(%61)	
T3	4	(%40)	6	(%60)	
N evresi					0,3
N0	10	(%56)	8	(%44)	
N1	2	(%20)	8	(%80)	
N2	2	(%67)	1	(%33)	
N3	1	(%33)	2	(%67)	
Klinik Evre					0,14
I	6	(%75)	2	(%25)	
II	5	(%31)	11	(%69)	
III	4	(%40)	6	(%60)	
NPİ					0,4
İyi prognostik grup	6	(%60)	4	(%40)	
Orta prognostik grup	6	(%35)	11	(%65)	
Kötü prognostik grup	3	(%43)	4	(%57)	
LVİ					>0,9
Var	16	(%48)	17	(%52)	
Yok	8	(%47)	9	(%53)	
PNİ					0,2
Var	4	(%29)	10	(%71)	
Yok	20	(%56)	16	(%44)	
Lenf nodu metastazı					0,12
Var	5	(%31)	11	(%69)	
Yok	10	(%56)	8	(%44)	

Tablo 15: İnvaziv karsinomlarda MED1 ekspresyonunun hormon reseptörleri, C-erbB2, Ki-67 proliferasyon indeksi ve moleküler alt tip ile ilişkisi.

İmmünohistokimyasal ekspresyon özellikleri	MED1 Ekspresyonu				p-değeri
	Düşük, n = 24	(%)	Yüksek, n = 26	(%)	
ER					>0,9
Negatif	3	(%43)	4	(%57)	
Pozitif	21	(%49)	22	(%51)	
PR					>0,9
Negatif	4	(%44)	5	(%56)	
Pozitif	20	(%49)	21	(%51)	
C-erbB2					0,5
Negatif	19	(%45)	23	(%55)	
Pozitif	5	(%62)	3	(%38)	
Ki67					0,4
Düşük	8	(%38)	13	(%62)	
Yüksek	16	(%55)	13	(%45)	
Moleküler Alt Tip					0,14
Luminal A benzeri	6	(%33)	12	(%67)	
Luminal B benzeri	16	(%62)	10	(%38)	
Non-luminal benzeri	2	(%33)	4	(%67)	

Düşük/yüksek MED1 ekspresyonu ile elde edilen istatistiksel olarak anlamlı sonuçların bir kısmı, Fisher kesin olasılık testi ile de istatistiksel olarak anlamlı bulundu:

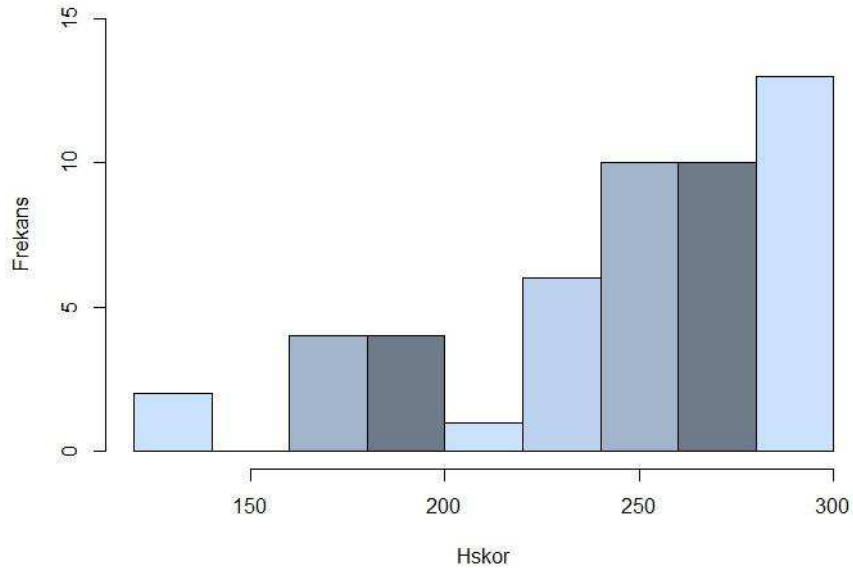
Histolojik tip ile MED1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,01$). MED1 ekspresyonu, derece 2 olan karsinomlarda histolojik tip ile ilişkili bulundu ($p<0,01$). T2 evresindeki karsinomlarda, MED1 ekspresyonu ile histolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0,05$). ER pozitif ve PR pozitif invaziv karsinomlarda, MED1 ekspresyonu histolojik tip ile ilişkiliydi ($p<0,001$, $p<0,001$). Luminal A benzeri ve Luminal B benzeri invaziv karsinomlarda, MED1 ekspresyonu histolojik tip ile ilişki göstermekteydi ($p<0,05$, $p<0,05$). Tüm testlerde invaziv lobüler karsinomların, yüksek MED1 ekspresyonu ile ilişkili olduğu saptandı.

MED1 H-skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçların bir kısmı, düşük/yüksek MED1 ekspresyonu şeklinde yapılan değerlendirmeler sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p \geq 0,05$):

Perinöral invazyon ile MED1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p > 0,05$). N0 tümörlerde MED1 ekspresyonu histolojik tipte ilişkili bulunmadı ($p = 0,05$). İnvaziv duktal karsinomların ER ekspresyon durumu ile MED1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p = 0,06$). İnvaziv duktal karsinomların moleküler alt tipleri ile MED1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p = 0,05$). İnvaziv lobüler karsinomlarda MED1 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

4.2.3. İnvaziv Karsinomlarda MED7 H-skorlarının Klinikopatolojik Parametrelerle ilişkisi

İnvaziv karsinomlardaki MED7 H-skoru ortalama $245,3 \pm 42,4$ 'tü. En düşük H-skor 125,3 iken; en yüksek H-skor 295,2'ydi. İnvaziv karsinomlarda MED7 H-skorlarının dağılımı Şekil 19'da gösterildi.



Şekil 19: İnvaziv karsinomlarda MED7 H-skorlarının dağılımı.

MED7 H-skorları ile yaş, tümör boyutu, histolojik derece, histolojik tip, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, evre, ER/PR

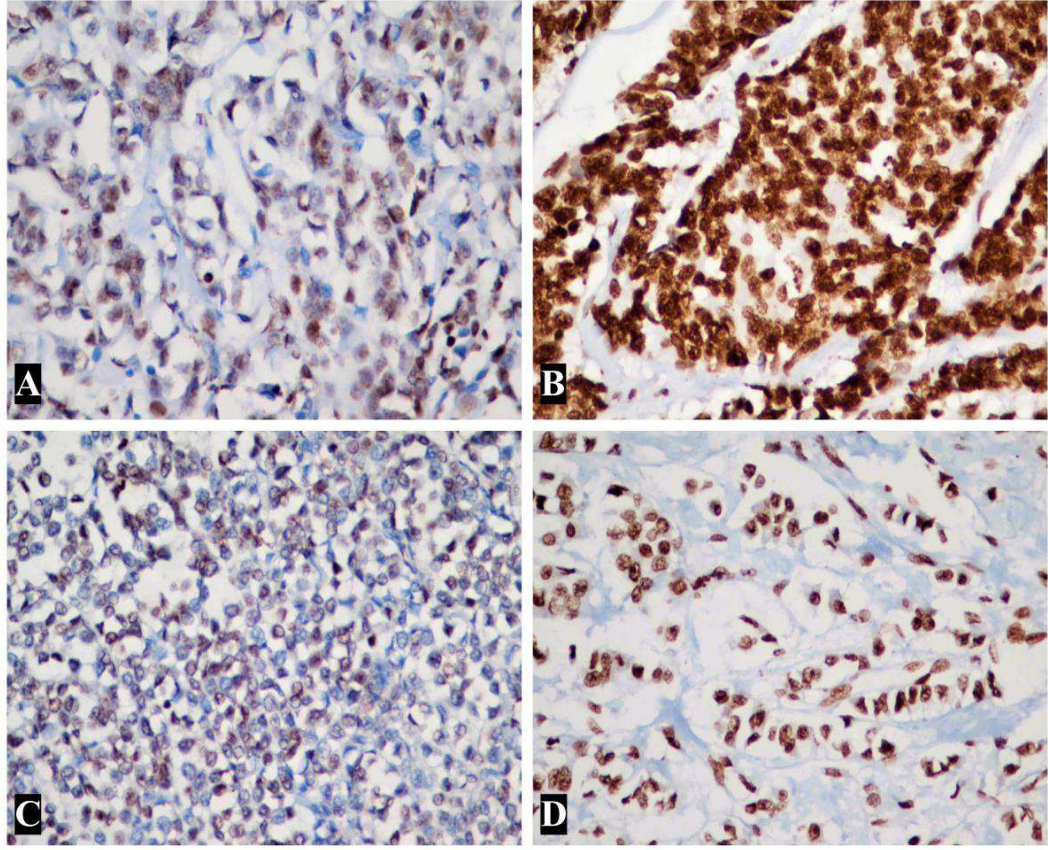
ekspresyonu, C-erbB2 durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi, moleküler alt tip ve ayrıca MED1 ekspresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0,05$).

4.2.3.1. İnvaziv karsinomlarda MED7 H-Skorlarının histolojik tip ile ilişkisi

Gerek invaziv duktal karsinomların gerekse invaziv lobüler karsinomların MED7 H-skorları ile yaş, tümör boyutu, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, evre, ER/PR ekspresyonu, C-erbB2 sonucu, Ki-67 proliferasyon indeksi, moleküler alt tip açısından ayrı ayrı veya birbirleriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

4.2.4. İnvaziv Karsinomlar İçin Eşik Değer Belirlenerek MED7 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

İnvaziv karsinomlarda, MED7 H-skorları için farklı gruplar arasında yapılan karşılaştırmalı analizler sonucunda anlamlı istatistiksel bulgu tespit edilmediğinden MED7 fonksiyonel H-skor eşik değeri için hipotez testleri oluşturulamadı. Bu nedenle literatürle uyumlu olarak MED7 H-skor eşik değeri için ortanca değer esas alındı (131). MED7 H-skoru için ortanca değer 256,4'tü. Buna göre invaziv karsinomlarda MED7 H-skoru 256,4 ve altında ise düşük, 256,4'ün üstündeyse yüksek ekspresyon olarak değerlendirildi (Şekil 20).



Şekil 20: İnvaziv karsinomlarda düşük-yüksek ayırımına göre MED7 ekspresyonu (A: Düşük MED7 ekspresyonu (duktal tip), H-skor: 134,3; B: Yüksek MED7 ekspresyonu (duktal tip), H-skor: 284,2; C: Düşük MED7 ekspresyonu (lobüler tip), H-skor: 125,3; D: Yüksek MED7 ekspresyonu (lobüler tip), H-skor: 292,8, İHK, x400).

Düşük/yüksek MED7 ekspresyonu sonrası yapılan Fisher kesin olasılık testi ile, invaziv karsinomlarda MED7 ekspresyonu ile yaş, tümör boyutu, histolojik tip, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, evre, ER/PR ekspresyonu, C-erbB2 durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi, moleküler alt tip ve NPI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). İnvaziv karsinomlarda MED7 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi Tablo 16'da ve Tablo 17'de sunulmuştur.

Tablo 16: İnvaziv karsinomlarda MED7 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi.

Klinikopatolojik Parametreler	MED7 Ekspresyonu				p-değeri
	Düşük, n = 25	(%)	Yüksek, n = 25	(%)	
Tanı yaşı					0,4
<50	8	(%40)	12	(%60)	
≥50	17	(%57)	13	(%43)	
Histolojik derece					0,3
1	2	(%25)	6	(%75)	
2	17	(%57)	13	(%43)	
3	6	(%50)	6	(%50)	
Histolojik tip					0,3
Duktal	15	(%60)	10	(%40)	
Lobüler	10	(%40)	15	(%60)	
T evresi					0,082
T1	5	(%29)	12	(%71)	
T2	15	(%65)	8	(%35)	
T3	5	(%50)	5	(%50)	
N evresi					0,9
N0	10	(%56)	8	(%44)	
N1	6	(%60)	4	(%40)	
N2	2	(%67)	1	(%33)	
N3	1	(%33)	2	(%67)	
Klinik Evre					0,3
I	3	(%38)	5	(%62)	
II	11	(%69)	5	(%31)	
III	5	(%50)	5	(%50)	
Nİ					0,3
İyi prognostik grup	4	(%40)	6	(%60)	
Orta prognostik grup	12	(%71)	5	(%29)	
Kötü prognostik grup	3	(%43)	4	(%57)	
LVI					>0,9
Var	17	(%52)	16	(%48)	
Yok	8	(%47)	9	(%53)	
PNİ					0,3
Var	9	(%64)	5	(%36)	
Yok	16	(%44)	20	(%56)	
Lenf nodu metastazı					0,2
Var	9	(%56)	7	(%44)	
Yok	10	(%56)	8	(%44)	

Tablo 17: İnvaziv karsinomlarda MED7 ekspresyonunun hormon reseptörleri, C-erbB2, Ki-67 proliferasyon indeksi ve moleküler alt tip ile ilişkisi.

İmmünohistokimyasal ekspresyon özellikleri	MED7 Ekspresyonu				p-değeri
	Düşük, n = 25	(%)	Yüksek, n = 25	(%)	
ER					>0.9
Negatif	4	(%57)	3	(%43)	
Pozitif	21	(%49)	22	(%51)	
PR					>0.9
Negatif	4	(%44)	5	(%56)	
Pozitif	21	(%51)	20	(%49)	
C-erbB2					0.7
Negatif	20	(%48)	22	(%52)	
Pozitif	5	(%62)	3	(%38)	
Ki-67					0.6
Düşük	12	(%57)	9	(%43)	
Yüksek	13	(%45)	16	(%55)	
Moleküler Alt Tip					0.5
Luminal A benzeri	11	(%61)	7	(%39)	
Luminal B benzeri	11	(%42)	15	(%58)	
Non-luminal benzeri	3	(%50)	3	(%50)	

4.3. KARSİNOMA İN SİTU OLGULARINDA MED1 ve MED7 EKSPRESYONU

4.3.1. Karsinoma İn Situ Olgularında MED1 H-skorlarının Yaş, Histolojik Tip, Histolojik Derece ve İnvaziv Karsinom H-skorları ile İlişkisi

Karsinoma in situ vakalarında ortalama MED1 H-skoru $214,6 \pm 45,5$ 'ti. En düşük H-skor 109,1; en yüksek 291,1'di. Bu vakalara ait invaziv karsinomların ortalama MED1 H-skoru $231,1 \pm 55,9$ 'du. En düşük H-skor 119,6; en yüksek H-skor 299'du. MED1 ekspresyonu ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi ($p > 0,05$).

LKİS olgularının ortalama MED1 H-skoru $217,7 \pm 54,2$ 'ydi. En düşük H-skor 109,1, en yüksek H-skor 291,1'di. Bu vakalara ait invaziv lobüler karsinomların

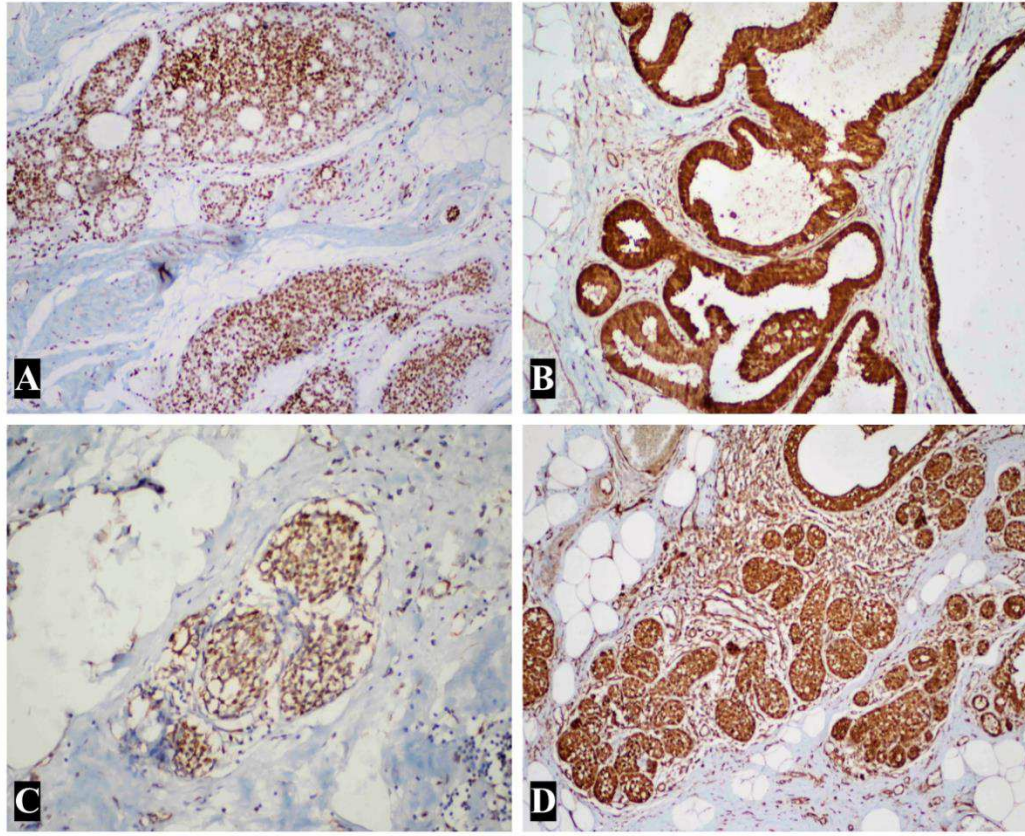
ortalama MED1 H-skoru $239,8 \pm 49,3$ 'tü. En düşük H-skor 119,6; en yüksek H-skor 283'tü.

DKİS olgularının ortalama MED1 H-skoru $212,8 \pm 41,7$ 'ydi. En düşük H-skor 145,4, en yüksek H-skor 267,3'tü. Bu vakalara ait invaziv duktal karsinomların ortalama MED1 H-skoru $223,9 \pm 62,2$ 'ydi. En düşük H-skor 133,4; en yüksek H-skor 299'du.

LKİS ve DKİS vakaları arasında, DKİS'in kribriform ve solid tipleri arasında, DKİS'in düşük, intermediate ve yüksek histolojik dereceleri arasında, aynı olgulara ait invaziv ve in situ karsinomlar arasında MED1 ekspresyonu açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). İn situ karsinomların H-skorları ile aynı olgulara ait invaziv karsinomların H-skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ($p > 0,05$, $\rho = 0,259$).

4.3.2. İn Situ Karsinomlar İçin Eşik Değer Belirlenerek MED1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

İn situ karsinomlarda, MED1 H-skorları için yapılan parametrik ve non-parametrik analizler sonucunda anlamlı istatistiksel sonuç elde edilmediğinden MED1 H-skor eşik değeri için ortanca değer esas alındı. Ortanca MED1 H-skoru 225,7'ydı. MED1 H-skoru 225,7 ve altında ise düşük, 225,7'nin üstündeyse yüksek ekspresyon olarak değerlendirildi (Şekil 21). Buna göre olguların 13'ü düşük, 12'si yüksek MED1 ekspresyonu gösterdi. MED1 ekspresyon düzeyi ile hasta yaşı, in situ karsinomların histolojik tipi, DKİS nükleer derecesi ve DKİS histolojik tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). İn situ karsinomlarda MED1 ekspresyon düzeyinin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi Tablo 18'de sunuldu.



Şekil 21: İn situ karsinomlarda düşük-yüksek ayırımına göre MED1 ekspresyonu (A: Düşük MED1 ekspresyonu (DKİS), H-skor: 165,5; B: Yüksek MED1 ekspresyonu (DKİS), H-skor: 247,0; C: Düşük MED1 ekspresyonu (LKİS), H-skor: 199,4; D: Yüksek MED1 ekspresyonu (LKİS), H-skor: 258,1, İHK, x100).

Tablo 18: İn situ karsinomlarda MED1 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi.

Klinikopatolojik Parametreler	MED1 Ekspresyonu				p-değeri
	Düşük, n = 13	(%)	Yüksek, n = 12	(%)	
Tanı yaşı					0,4
<50	4	(%40)	6	(%60)	
≥50	9	(%60)	6	(%40)	
Histolojik tip					0,7
DKİS	9	(%56,2)	7	(%43,8)	
LKİS	4	(%44,4)	5	(%55,6)	
DKİS Histolojik derecesi					0,4
Düşük	1	(%25)	3	(%75)	
Intermediate	3	(%60)	2	(%40)	
Yüksek	5	(%71,4)	2	(%28,6)	
DKİS Histolojik Tipi					0,7
Solid	5	(%55,6)	4	(%44,4)	
Kribriform	3	(%50)	3	(%50)	
Papiller	1	(%100)	0	(%0)	

4.3.3. Karsinoma İn Situ Olgularında MED7 H-skorlarının Yaş, Histolojik Tip, Histolojik Derece, MED1 ve İnvaziv Karsinom H-skorlarıyla İlişkisi

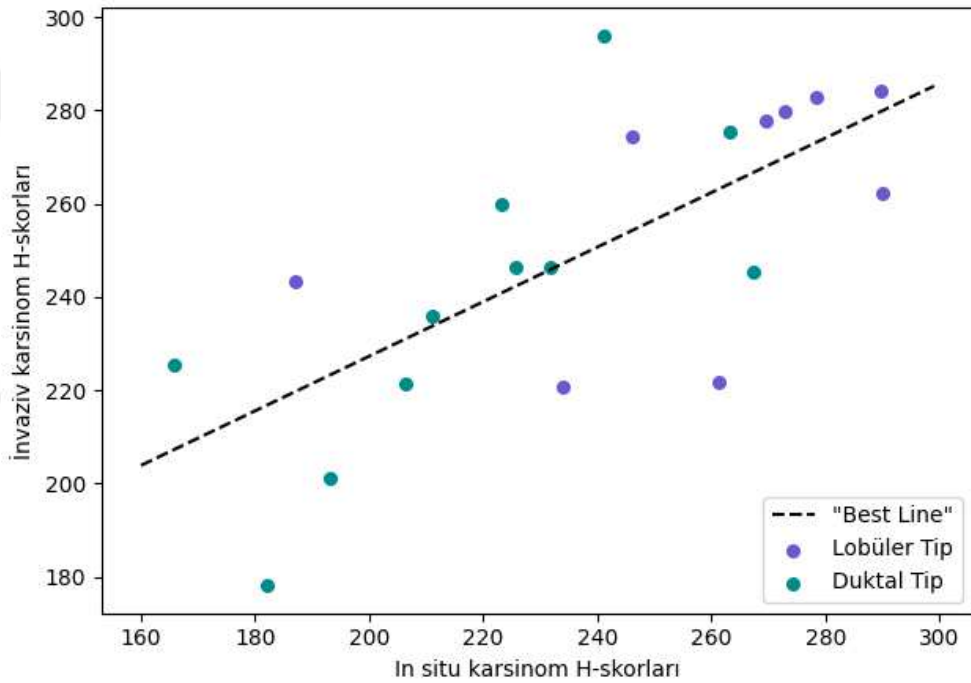
Karsinoma in situ vakalarında ortalama MED7 H-skoru $236,5 \pm 35,7$ 'ydi. En düşük H-skor 165,8; en yüksek 290'dı. Bu vakalara ait invaziv karsinomların ortalama MED7 H-skoru $246,5 \pm 29,9$ 'du. En düşük H-skor 178,1; en yüksek H-skor 284,3'tü.

LKİS olgularının ortalama MED7 H-skoru $258,8 \pm 32,7$ 'ydi. En düşük H-skor 187,1, en yüksek H-skor 290'dı. Bu vakalara ait invaziv lobüler karsinomların ortalama MED7 H-skoru $260,8 \pm 25,7$ 'ydi. En düşük H-skor 220,9; en yüksek H-skor 284,3'tü.

DKİS olgularının ortalama MED7 H-skoru $224,0 \pm 31,8$ 'di. En düşük H-skor 165,8, en yüksek H-skor 286'ydı. Bu vakalara ait invaziv duktal karsinomların

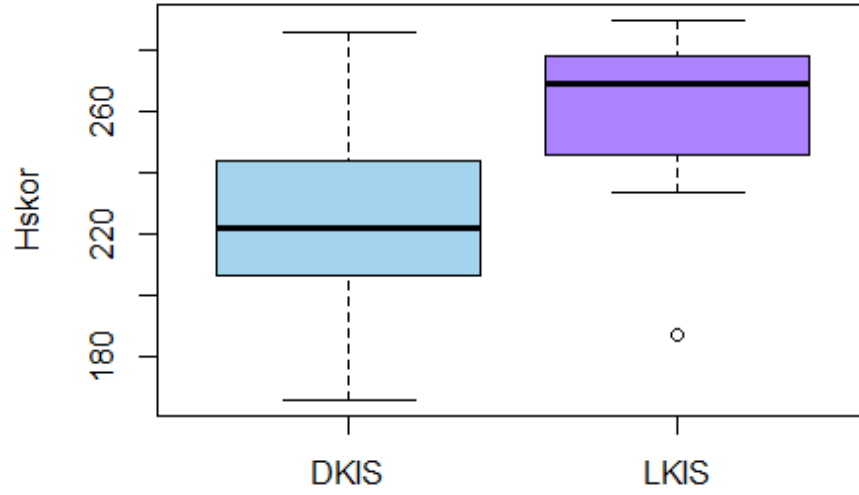
ortalama MED7 H-skoru $233,5 \pm 28,4$ 'tü. En düşük H-skor 178,1; en yüksek H-skor 275,5'ti.

İn situ karsinomlarda MED7 ekspresyonu ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktaydı ($p > 0,05$). İnvaziv ve in situ karsinomların MED7 H-skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). İn situ karsinomların MED7 H-skorları ile aynı olgulara ait invaziv karsinom H-skorları arasında kuvvetli düzeyde korelasyon izlendi ($p < 0,001$, $\rho = 0,718$) (Şekil 22). İn situ karsinomlarda MED1 H-skorları ile MED7 H-skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ($p > 0,05$, $\rho = -0,023$).



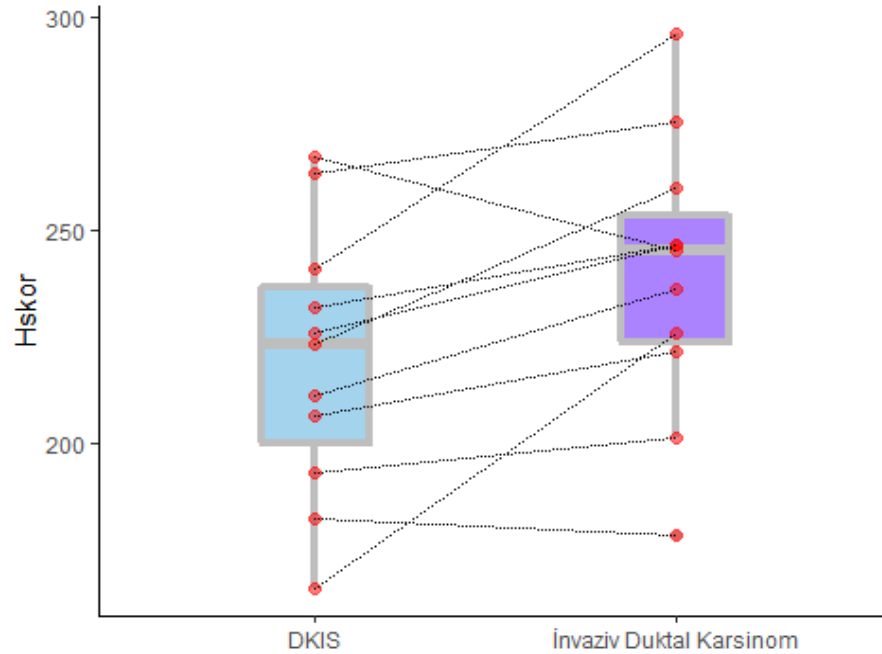
Şekil 22: İn situ karsinomların MED7 H-skorları ile aynı olguların invaziv karsinom MED7 H-skorlarının korelasyon analizi ($p = 0,00036$, $\rho = 0,718$).

LKİS MED7 H-skorları, DKİS H-skorlarından daha yüksek olup; histolojik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$) (Şekil 23). LKİS H-skorlarıyla invaziv lobüler karsinomun H-skorları arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$).



Şekil 23: DKİS ve LKİS olgularında MED7 H-skorlarının dağılımı.

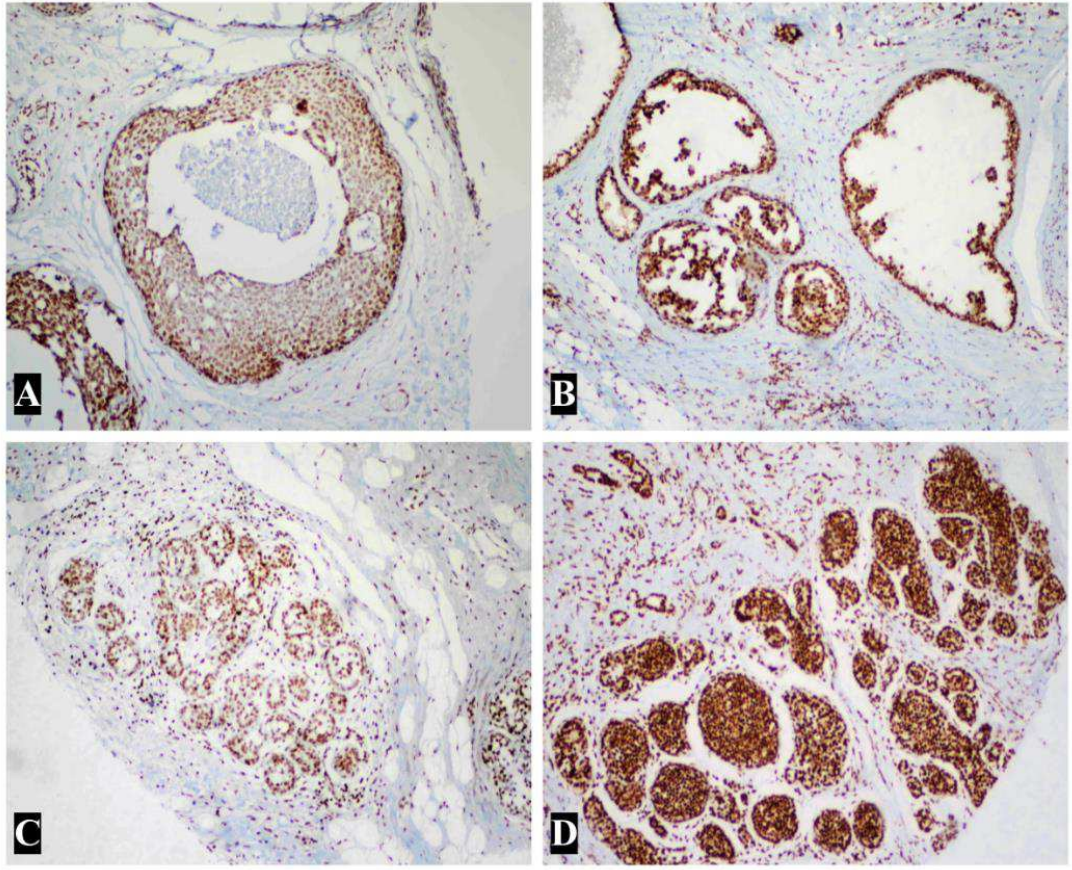
İnvaziv duktal karsinomların MED7 H-skorları, aynı olgulara ait DKİS H-skorlarından istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (Şekil 24). DKİS'in histolojik dereceleri arasında ve DKİS'in kribriform ve solid tipleri arasında MED7 H-skorları açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 24: İnvaziv duktal karsinomlar ile aynı olgulara ait DKİS vakalarının MED7 H-skorlarının karşılaştırılması.

4.3.4. İn Situ Karsinomlar İçin Eşik Değer Belirlenerek MED7 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

MED7'nin in situ karsinomlardaki ekspresyonu için en uygun eşik değer, sensitivite ve spesifitenin maksimize edildiği ikili hipotez testiyle belirlendi. Buna göre, DKİS ve LKİS ayrımını en iyi yansıtan MED7 H-skoru için fonksiyonel eşik değer 231,9 olup; H-skor 231,9 ve altında ise düşük, 231,9'un üstünde ise yüksek ekspresyon olarak gruplandı (Şekil 25). Bu graplama ile olguların 13'ü düşük, 12'si yüksek MED7 ekspresyonu gösterdi. MED7 ekspresyon düzeyi ile hasta yaşı, DKİS nükleer derecesi ve DKİS histolojik tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). MED7 ekspresyon düzeyi, in situ karsinomların histolojik tipi ile ilişkili bulundu ($p=0,011$). İn situ karsinomlarda MED7 ekspresyon düzeyinin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi, Tablo 19'da sunulmuştur.



Şekil 25: İn situ karsinomlarda düşük-yüksek ayırımına göre MED7 ekspresyonu (A: Düşük MED7 ekspresyonu (duktal tip), H-skor: 206,3; B: Yüksek MED7 ekspresyonu (duktal tip), H-skor: 271,3; C: Düşük MED7 ekspresyonu (lobüler tip), H-skor: 233,9; D: Yüksek MED7 ekspresyonu (lobüler tip), H-skor: 289,7, İHK, x100).

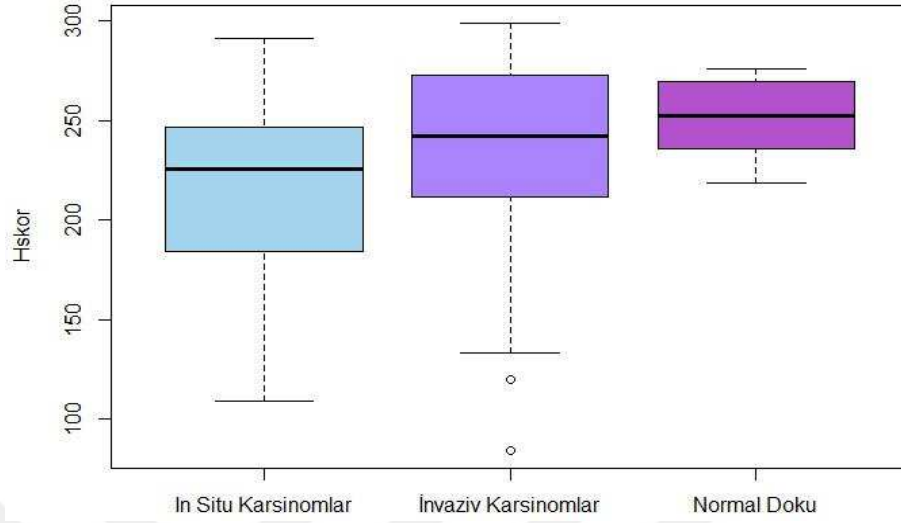
Tablo 19: İn situ karsinomlarda MED7 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi.

Klinikopatolojik Parametreler	MED7 Ekspresyonu				p-değeri
	Düşük, n = 13,	(%)	Yüksek, n=12,	(%)	
Tanı yaşı					0,2
<50	3	(%30)	7	(%70)	
≥50	9	(%60)	6	(%40)	
Histolojik tip					0,011
DKİS	11	(%68,8)	5	(%31,2)	
LKİS	1	(% 11,1)	8	(%88,9)	
DKİS Histolojik derecesi					0,06
Düşük	1	(%25)	3	(%75)	
Intermediate	5	(%100)	0	(%0)	
Yüksek	5	(%71,4)	2	(%28,6)	
DKİS Histolojik Tipi					0,1
Solid	8	(%88,9)	1	(%11,1)	
Kribriform	3	(%50)	3	(%50)	
Papiller	0	(%0)	1	(%100)	

4.4. NORMAL MEME DOKUSUNDAKİ MED1 VE MED7 H-SKORLARININ İNVAZİV VE İN SİTU KARSİNOMLARIN H-SKORLARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

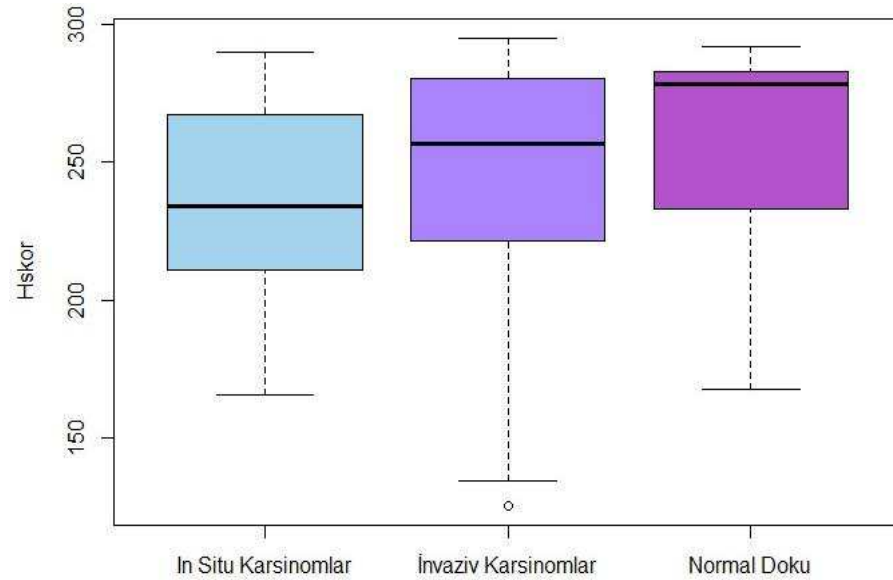
Normal meme dokusunda ortalama MED1 H-skoru $251,9 \pm 17,9$ 'du. En düşük MED1 H-skoru 218,7; en yüksek 275,9'du. Normal meme dokusuna ait MED1 H-skorları, karsinoma in situ olgularının MED1 H-skorlarından yüksekti ($p=0,03$). Bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (Şekil 26). İnvaziv karsinomların

MED1 H-skorları ise, normal doku ve karsinoma in situ olgularının MED1 H-skorlarından farklı bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 26: İn situ karsinomlar, invaziv karsinomlar ve normal dokuda MED1 H-skorları.

Normal meme dokusunda ortalama MED7 H-skoru $258,1 \pm 37,8$ 'di. En düşük MED7 H-skoru 167,4; en yüksek 292,2'ydi. MED7 H-skorları incelendiğinde, normal meme dokusu, invaziv karsinomlar ve in situ karsinomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Şekil 27).



Şekil 27: İn situ karsinomlar, invaziv karsinomlar ve normal dokuda MED7 H-skorları.

4.5. SAĞKALIM VERİLERİ

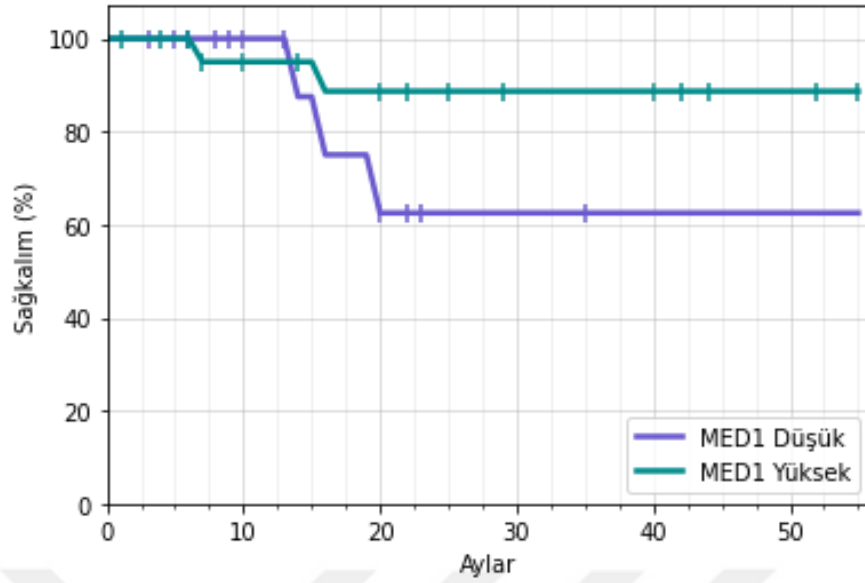
Olguların postoperatif takip süresi ortalama 21,3 aydı (Ortanca: 17,5 ay; SS: 16,7; minimum:2,5 ay; maksimum: 57 ay). Toplam 50 olgudan 48'inin sağkalım bilgilerine ulaşıldı. Buna göre olguların 43'ü (%89,6) sağ, 5'i (%10,4) ölü idi. Sağkalım bilgisine ulaşılan 48 invaziv karsinom olgusu için genel sağkalım %89,6 olarak değerlendirildi.

Eksitus cerrahiden ortalama 14,7 ay sonra gerçekleşmişti (Ortanca: 16 ay; SS: 4,6; minimum: 7,5 ay; maksimum: 20 ay). 1 olgu postoperatif 1. yıl içinde, 4 olgu 2. yıl içinde yaşamını yitirmişti. Eksitus olan olguların tanı anında yaş ortalaması 61,4'tü (Ortanca: 63; SS: 13,7; minimum: 40; maksimum: 78). Tanı anında eksitusların 1'i (%20) 50 yaş altında, 4'ü (%80) 50 yaş üzerindeydi. Histolojik tipler açısından eksitus vakalarının 2'si (%40) invaziv duktal karsinom, 3'ü (%60) invaziv lobüler karsinom tanısı almıştı. Eksitus olgularının aksiller disseksiyonları mevcut olmadığından, klinik evreleri kesin olarak tespit edilemedi.

4.5.1. MED1 Ekspresyonu ile Sağkalım İlişkisi

H-skorumları sağkalım açısından incelendiğinde, eksitus olan toplam 5 olgunun ortalama MED1 H-skoru 218,9'du (Ortanca: 238; SS: 80,6; minimum: 84,1; maksimum: 281,2).

Eksitus olgularının 3'ü (%60) düşük, 2'si (%40) yüksek MED1 ekspresyonu göstermişti. Yüksek MED1 ekspresyonu gösteren olguların tamamı duktal tipteydi. Düşük MED1 ekspresyonu gösteren vakaların 2'si (%66,7) lobüler, 1'i (33,3) duktal karsinom morfolojisindeydi. Eksitusla sonuçlanmış lobüler karsinom olgularından birinin MED1 H-skoru 238'di (eşik değeri). Yüksek MED1 ekspresyonu istatistiksel olarak daha uzun sağkalımla ilişkili bulundu ($p<0,05$) (Şekil 28).

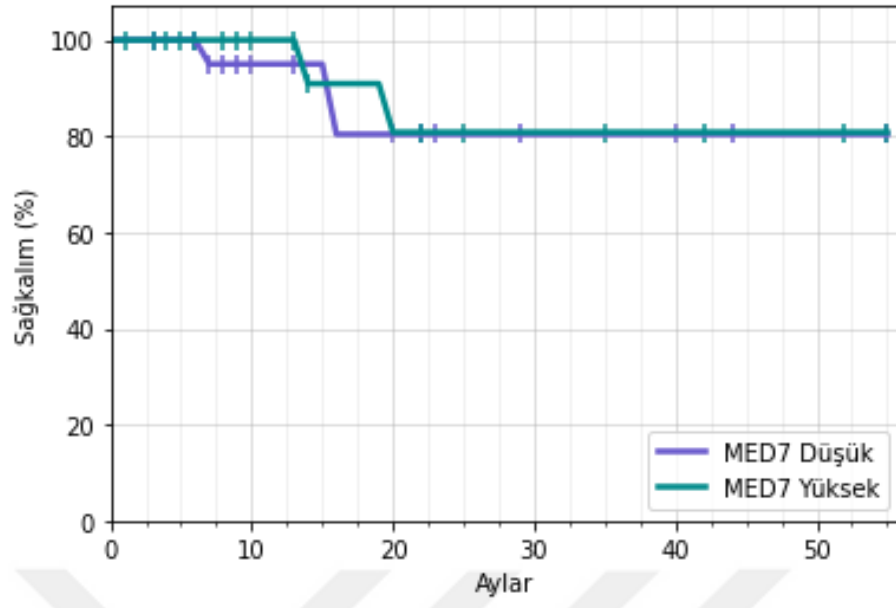


Şekil 28: İnvaziv karsinomlarda MED1 ekspresyonu ile sağkalım ilişkisi (Ki-kare değeri=4.79, p=0,03).

4.5.2. MED7 Ekspresyonu ile Sağkalım İlişkisi

H-skorları sağkalım açısından incelendiğinde, eksitus olan toplam 5 olgunun ortalama MED7 H-skoru 235,6'ydı (Ortanca: 243,7; SS: 59,4; minimum: 134,4; maksimum: 286,1).

İnvaziv karsinomlarda MED7 ekspresyon şiddetiyle sağkalım ilişkisi incelendiğinde eksitus olgularının 3'ü (%60) düşük, 2'si (%40) yüksek MED7 ekspresyonu göstermişti. Yüksek MED7 ekspresyonu gösteren olgular lobüler, düşük MED7 ekspresyonu gösteren vakalar duktal karsinom tanısı almıştı. İnvaziv karsinomlarda MED7 ekspresyonu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). İnvaziv karsinomlarda MED7 ekspresyonu ile sağkalım ilişkisi Şekil 29'da gösterilmiştir.



Şekil 29: İnvaziv karsinomlarda MED7 ekspresyonu ile sağkalım ilişkisi (Ki-kare değeri=3,0, p=0,08).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 50 adet invaziv, 25 adet in situ meme karsinomu ve 16 adet normal meme dokusunda immünohistokimyasal yöntemle MED1 ve MED7 ekspresyonu araştırılmış; klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiştir.

Meme karsinomu, tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Ülkemizde de 2018 WHO verilerine göre her yıl akciğer karsinomundan sonra en sık tanı konan ikinci kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenidir (1), (2). Meme karsinomları yaş, histolojik tip, histolojik derece, hormon reseptör profili, moleküler fenotip, lenfovasküler invazyon varlığı, klinik ve patolojik evre gibi birçok parametreye göre tanı ve tedavi yaklaşımları geliştirilmekte olan kompleks ve heterojen bir karsinom grubudur. Meme karsinomları için klinik, radyolojik ve patolojik özelliklerine göre farklı tedavi yaklaşımları belirlenmiş olsa da olası moleküler ve biyolojik davranış farklılıkları nedeniyle aynı kategoride ele alınan tümörler tedavilere tamamen aynı yanıtı vermemekte, mevcut prognostik belirteçler tümör davranışını tahmin etmek ve optimal tedaviyi sağlamak için her zaman yeterli olmamaktadır.

Meme karsinomlarında, Mediatör alt birimlerinin ekspresyonlarındaki değişikliklerin karsinogeneizde etkili olabileceği düşünülmektedir. Mediatör kompleksi, tüm ökaryotlarda bulunan, baş, orta kısım, kuyruk ve kinaz modülü alt birimlerinden oluşan bir makromoleküldür. Transkripsiyonun entegrasyonunda görevlidir; DNA bağımlı transkripsiyon faktörleri ve RNA polimeraz II ile etkileşime geçer (99). Transkripsiyonu düzenleyici fonksiyonunu, gen ekspresyonunu hem aktive hem de inhibe ederek gösterir. Farklı Mediatör alt birimlerinin östrojen ve androjen reseptör gen ekspresyonunda düzenleyici rol aldığı ve ekspresyonlarının meme ve prostat kanserlerinde değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Mediatör alt birimlerinin ekspresyonlarındaki değişikliklerin, Mediatör fonksiyonunu etkileyerek maligniteye yol açabileceği öngörülmüştür. Kanser gelişiminde Mediatör rolünün aydınlatılması, Mediatör ilişkili karsinomlarda, özellikle tedaviye dirençli olgularda yeni tedavi yaklaşımları geliştirilebilmesi açısından umut vadetmektedir (3)

Çalışmamızla hem kendi merkezimizdeki invaziv meme karsinomlarında hem de duktal ve lobüler karsinoma in situ olgularında MED1 ve MED7 ekspresyonunu

değerlendirmek, bir kısmı invaziv karsinomla birlikte görülen in situ karsinom olgularında elde edilecek sonuçlarla, in situ ve invaziv karsinomlar arasındaki olası ekspresyon farklılıklarını araştırmak, ayrıca sonuçları klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırmak hedeflenmiştir. Çünkü meme karsinomunun pek çok özelliği günümüze kadar aydınlatılmış olsa da patogeneze ve moleküler temeline yönelik bilgilerin ileri araştırmalarla zenginleştirilmesine; olası yeni prediktif, prognostik belirteçlerin ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Literatürde daha önce karsinoma in situ olgularında immünohistokimyasal yöntemle MED1 ve MED7 ekspresyonu değerlendirilmemiştir. Çalışmamız, Türkiye’de invaziv ve in situ meme karsinomlarında hem doku mikroyarray yöntemi hem MED1 ve MED7 antikorları kullanılarak yapılan ilk immünohistokimyasal çalışma özelliğini taşımaktadır. Doku mikroyarray tekniğinin avantajı, çok sayıda vakayı az sayıda blokla değerlendirebilmektir. Bu durum, değerlendirmeyi kolaylaştırmanın yanı sıra zaman, kullanılan malzeme ve immünohistokimyasal antikor açısından ekonomi sağlamaktadır.

5.1. MED1

Klümper ve arkadaşlarının MED1’in ab64965 klonuyla mesane dokusunda yaptıkları immünohistokimyasal çalışmalarda antikorun baskın olarak nükleer boyanma gösterdiği, ayrıca sentezlendiği sitoplazmada da eksprese olduğu belirtilmiştir (119). Çalışmamızda da meme karsinomlarında ve normal meme dokusunda hem sitoplazmik hem de nükleer boyanma izlenmiş olup immünohistokimyasal boyanma paterni literatürle uyumludur. Çalışmamızdaki karsinom olgularının tamamı MED1 ile nükleer ve sitoplazmik boyanma göstermiş olup, boyanma dağılımında da belirgin farklılık görülmediğinden H-skoru kullanılarak değerlendirme yapıldı.

Çalışmamızda invaziv karsinom olgularında, klinikopatolojik parametrelerden yaş, tümör boyutu, histolojik derece, lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu metastazı varlığı, ER/PR ekspresyonu, C-erbB2 durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi, moleküler alt tip, T, N, NPİ ve genel evre ile MED1 ekspresyonu arasında düşük-yüksek ekspresyon ayırımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Artan yaş ile meme kanserine yakalanma olasılığının progresif olarak arttığı, genç

yaşın ise meme kanserinde kötü prognostik faktör olduğu bilinmektedir (56). Literatürde meme kanserlerinde MED1 ekspresyonunun yaşla ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda histolojik tiplerden lobüler karsinomlarda MED1 ekspresyonu, duktal karsinomlara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Her ne kadar MED1'in agresif alt tiplerde overeksprese olduğu ve daha yüksek klinik risk ile ilişkilendirildiği bildirilse de (114) lobüler karsinomların biyolojik davranışı ve prognostik özellikleri de literatürde tartışmalıdır (18).

Nagalingam ve arkadaşlarına ait bir çalışmaya göre yüksek MED1 ekspresyonu, yüksek histolojik dereceyle ilişkilidir (114). Çalışmamızda MED1 ile histolojik derece arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İnvaziv lobüler karsinomların histolojik derecesinin genellikle 2 olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da lobüler karsinom vakalarının %84'ünün histolojik derecesi 2'dir. Histolojik tipler arasında karşılaştırma yapılmak istendiğinde istatistiksel analiz için yeterli vaka sayısı derece 2 tümörlerde sağlanmıştır. Çalışmamızda derece 2 lobüler karsinomlarda MED1 değerleri, aynı derecedeki invaziv duktal karsinomlardan daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, çalışmamızdaki lobüler karsinomların genelinin duktal karsinomlardan daha yüksek MED1 ekspresyonu göstermesiyle ve lobüler karsinomların çoğunun histolojik derecesinin 2 olmasıyla açıklanabilir.

Literatürde meme karsinomunda MED1'in metastaz ve tedaviye dirençle ilişkili olduğu belirtilmektedir (111). Artmış MED1 ekspresyonu, ER pozitif meme kanserlerinde metastazla ilişkili bulunmuştur (112), (113). Gade ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise insan kanser hücrelerinde MED1'in korunmasıyla in vivo olarak metastaz potansiyelinin azaltılabileceği savunulmuştur (121). Başka organlarda yapılan çalışmalar incelendiğinde akciğerin küçük hücreli dışı karsinomlarında MED1 kaybının artmış invazyon ve metastazla ilişkilendirildiği, MED1 aktivitesinin ortadan kaldırılmasıyla hücre migrasyonunun ve invazyonunun arttığı gözlenmiştir (122). TRAP220/MED1 negatifliği bu tümörlerde büyük tümör boyutu, lenf nodu metastazı, plevral invazyon ve ileri TNM evresiyle ilişkili bulunmuştur (123). Primer mesane karsinomlarında azalmış MED1 ekspresyonu lenf nodu tutulumu ve uzak metastazlarla ilişkili bulunmuştur (119). Çalışmamızda lenfovasküler invazyon görülen invaziv lobüler karsinomların MED1 H-skorları, lenfovasküler invazyon bulunmayan lobüler karsinomların MED1 H-skorlarından anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Bu bulgu,

memede yapılmış çalışmaların sonuçları ile farklılık gösterirken, diğer organlarda yapılan çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ancak sadece invaziv lobüler karsinomlardaki MED1 H-skorlarıyla bu sonuç elde edilmiştir. Düşük-yüksek ekspresyona göre değerlendirme yapıldığında ise sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca lenf nodu metastazı ile MED1 H-skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir. Bu nedenle, lobüler karsinomlarda LVİ varlığında, görece düşük MED1 H-skorlarının elde edileceği öngörülebilir; ancak bu görüşün desteklenmesi ve uygulanabilirliği için geniş vaka sayısına ve daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda perinöral invazyon bulunan karsinomlarda MED1 H-skorları, perinöral invazyon görülmeyen karsinomlardan daha yüksekti ($p<0,05$). Literatürde MED1'in perinöral invazyonla ilişkisini ortaya koyan bir çalışma bulunmamakla birlikte MED1 artışının agresif klinik seyirle ilişkili olduğu belirtilmektedir (114). Perinöral invazyon varlığı, pek çok tümör için kötü prognostik olduğundan, çalışmamızda PNI gösteren meme karsinomlarında MED1 H-skorlarının yüksek bulunması, literatürde belirtilen MED1'in agresif seyirle veya kötü prognozla ilişkili olabileceği düşüncesini desteklemektedir. MED1 ekspresyonu, düşük-yüksek ayrımıyla incelendiğinde ise MED1 ekspresyonu ile PNI arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle, bu sonuç tartışmaya açık olup, daha geniş olgu sayılarıyla yapılacak çalışmalarla araştırılması gerektiği düşünülmüştür.

İnsan TRAP/Mediatörü pek çok transkripsiyon faktörü için önemli bir koaktivatördür. RNA polimeraz II ile ilişkilidir ve birçok nükleer reseptör için ana hedeftir. ER aracılı transkripsiyon ve ER-bağımlı meme kanserinin gelişiminde gerekli olduğu bildirilmiştir (142). Çalışmamızda invaziv karsinomlarda MED1 ekspresyon düzeyiyle ER pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Histolojik alt tipleri incelediğimizde, invaziv duktal karsinomlarda ER negatif karsinomların H-skor ortalaması, ER pozitif olanlardan anlamlı olarak yüksektir. Ancak MED1 ekspresyonunun düşük veya yüksek olması, invaziv duktal karsinomlarda ER ekspresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($p=0,06$). İnvaziv lobüler karsinomlarda ER negatif tek vaka olduğundan bu karşılaştırma yapılmamıştır. Literatürde de belirtildiği gibi lobüler karsinomlar neredeyse her zaman ER pozitif olup bu durum çalışmamızdaki olgular için de

geçerlidir (143). ER pozitif tümörler histolojik tip açısından karşılaştırıldığında, lobüler karsinomların MED1 ekspresyonu, duktal karsinoma göre anlamlı olarak yüksektir.

Pandey ve arkadaşları ERK fosforilasyonu ile TRAP220/MED1'in intrinsik transkripsiyonel koaktivatör etkisinin arttığını, bu mekanizmayla TRAP220/MED1 aktivitesinin ve ekspresyon düzeylerinin kontrol edildiğini öne sürmüştür (116). Belakavadi ve arkadaşlarına ait bir çalışmada da MED1 fosforilasyonunun tiroid hormonu ve steroid hormonları tarafından stimüle edildiği, MAPK-ERK tarafından yapılan fosforilasyonun MED1'in Mediatör ile etkileşimini arttırdığı, sonuç olarak nükleer hormonların aktivitesini kolaylaştırdığı belirtilmiştir. Devamlı ERK aktivasyonu sonucunda ER ve MED1'in fosforilasyon seviyelerinde artış saptanmış olup bunun tamoksifene karşı MED1 ve ER etkileşimini arttırmaya yönelik düzenleyici bir mekanizma olduğu düşünülmüştür (114). Çalışmamızda kullanılan antikor Anti-TRAP220/MED1 olup bu antikor yerine fosforile MED1'i saptamaya yönelik seçilecek bir antikor ile alınan sonuçların değişebileceği öngörülebilir. Literatürde MED1'in MED7 alt birimine direk bağlanma gösterdiği ve ERK fosforilasyonunun bu bağlanmayı arttırdığı ifade edilmiştir (115). Çalışmamızda MED1 ve MED7 H-skorları arasında korelasyon saptanmamıştır.

Hormon reseptörleri, histolojik tip ve MED1 ilişkisi incelendiğinde, literatürde artmış MED1 ekspresyonu, ER pozitif meme kanserlerinde tamoksifen direnciyle ilişkili bulunmuştur (112), (113). Çünkü fosforile MED1, tamoksifen dirençli meme kanseri hücrelerinde artmıştır. Stires ve arkadaşlarının bir çalışmasında invaziv lobüler karsinomlar genellikle ER pozitif olduğu için bu olgularda endokrin tedavilerin faydalı olduğu ancak retrospektif çalışmalarda duktal karsinom olgularına göre tamoksifen ve aromataz inhibitörlerine daha kötü yanıt verdikleri belirtilmiştir. İnvaziv lobüler karsinomların tamoksifene, anastrozol gibi non-steroidal aromataz inhibitörlerine kıyasla daha kötü yanıt verdiği ifade edilmiştir (144). Aynı çalışmada tamoksifen dirençli invaziv lobüler karsinoma MAPK1 ve FOXA1 mRNA ekspresyonunda anlamlı artış saptanmıştır. CDH1'in inaktive edildiği fare modellerinde MAPK yolağının invaziv lobüler karsinom gelişimi için gereken "second hit" özelliği taşıdığı gösterilmiştir. ER'ye ait Serin 118, ERK/MAPK sinyal yolağının bir substratı olup bu bölgenin fosforilasyonu tamoksifene kötü cevapla ilişkilendirilmiştir. Tamoksifen

dirençli invaziv lobüler karsinomlarda Serin 118'de ER fosforilasyonunun artmış olduğu saptanmıştır (144). Heckler ve arkadaşları ise dirençli fenotipe ER ilişkili reseptör gamanın (ERR γ) rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (145). PI3K ve MAPK yolaklarının normal büyüme sinyalleri için önemli olduğu ve tamoksifen dirençli invaziv lobüler karsinomlarda moleküler değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir (144).

Çalışmamızda klinik olarak olguların tamoksifen direnci gösterip göstermediklerini araştırma imkanı olmamıştır. Ancak invaziv lobüler karsinomlar yüksek MED1 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur. MAPK, ERK, PI3K gibi kinazların hem lobüler karsinomun gelişiminde ve lobüler karsinomlardaki tamoksifen direncinde, hem de ER metabolizması ve MED1 aktivasyonunda rol oynadığı literatürde bildirilmiştir (144), (145). Bu nedenle, lobüler karsinomların ER ve MED1 ile ilişkisini moleküler çalışmalarla desteklemek yararlı olabilir. Literatürde yüksek MED1 ekspresyonunun ve lobüler karsinomların, tamoksifen direnciyle ilişkilendirilmiş olması, lobüler karsinomların yüksek MED1 ekspresyonu gösterebileceğini akla getirmektedir. Sonuçlarımız da bu görüşü desteklemektedir. Bu konuda yapılmış spesifik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuyu irdeleyen ve daha fazla olgu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

TRAP/Mediatör kompleksinin nükleer reseptörlerin çoğu için bir hedef olduğu belirtilmektedir (142). Ancak literatürde PR ve MED1 ilişkisinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda invaziv karsinomların geneli incelendiğinde hem ER hem de PR ile MED1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Ancak ER ve PR pozitif vakalarda MED1 ekspresyonu, lobüler karsinomlarda yüksek bulunmuştur. Hormon reseptörleri-MED1 ilişkisinin, invaziv karsinomların farklı histolojik ve moleküler alt tiplerinde daha fazla sayıda olguda incelenmesiyle MED1'in PR ile olan ilişkisi açısından anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Literatürde MED1'in insan meme kanserlerinin yarısından fazlasında overeksprese olduğu ve HER2 reseptör tirozin kinazı ile koamplifiye olduğu raporlanmıştır (111). Çalışmamızda bu sonucun aksine C-erbB2 durumuyla MED1 ekspresyonu arasında bir ilişki saptanmamıştır.

TRAP220/MED1'in, hücre döngüsünün G₂/M fazında ERK fosforilasyonu için spesifik bir hedef bölgesi olan TRAP/Mediatör kompleksiyle ilişkili olduğu; G₂/M geçişini kolaylaştırarak hücre döngüsünün ilerlemesinde düzenleyici role sahip olduğu ifade edilmiştir (116). Meme karsinomlarında hücre döngüsünün nicel bir göstergesi olan Ki-67 proliferasyon indeksi %14'ten fazla olan hastalar prognoz açısından yüksek riskli kabul edilmektedir (64). Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksi ve MED1 H-skor değerleri arasında korelasyon izlenmemiş, ayrıca MED1 düzeyiyle Ki-67 durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Moleküler alt tip, meme kanserinde tedavi yaklaşımlarını ve prognozu belirlemede önemli bir parametredir (67). Çalışmamızda invaziv duktal karsinomlarda non-luminal benzeri tipte MED1 H-skorları, luminal A benzeri tipten daha yüksekti ($p<0,05$). Ancak düşük-yüksek ayrımına göre, 50 invaziv karsinom vakasının genelinde moleküler alt tiplerle MED1 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Luminal A ve Luminal B benzeri tiplerde lobüler karsinomlar yüksek MED1 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuş olup bu sonuç çalışmamızdaki lobüler karsinomların neredeyse tamamının luminal benzeri fenotipte olmasıyla ve yüksek MED1 ekspresyonu ile ilişkili bulunmasıyla açıklanabilir.

Literatürde TRAP220/MED1 ile aktive MAPK etkileşimi sonucunda meme kanseri hücrelerinin proliferere olduğu ve hayatta kalabildiği belirtilmiştir. Triple negatif meme kanserlerinde MAPK ve Akt yollarının aktifleştiği bilinmektedir (146). Hem ER pozitif meme karsinomlarında hem de MAPK aktivasyonu veya overekspresyonu gösteren (triple negatif) meme kanseri hücrelerinde TRAP220/MED1 overekspresyonu görülebilmesi şaşırtıcı olarak nitelendirilmiştir (116). Çalışmamızda %96'sı ER pozitif olan invaziv lobüler karsinomların, ER negatif invaziv duktal karsinomların ve non-luminal benzeri duktal karsinomların MED1 H-skorlarının yüksek saptanması literatürle uyumlu olarak yorumlanmıştır.

Çalışmamızda ER negatif invaziv duktal karsinomlarda MED1 H-skorları, ER pozitif olan karsinomlardan daha yüksekti ($p<0,05$). Ayrıca moleküler alt tipler açısından değerlendirildiğinde invaziv duktal karsinomlarda non-luminal benzeri karsinomlarda MED1 H-skorları, luminal A benzeri karsinomlardan daha yüksekti ($p<0,05$). Ancak düşük-yüksek ekspresyon dağılımına göre invaziv duktal

karsinomların ER ekspresyon durumu ile MED1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,06$). Benzer şekilde invaziv duktal karsinomların moleküler alt tipleri ile MED1 ekspresyonu arasında da anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,05$). Ancak MED1'in fonksiyonel eşik H-skor değeri matematiksel olarak hesaplanırken, tüm istatistiksel olarak anlamlı sonuçlarla hipotez testi oluşturuldu. Bu yöntemle hesaplanan H-skor eşik değeri, tüm anlamlı sonuçlar için fonksiyonel bir ortak eşik değer olmasına rağmen, anlamlı çıkan her test için suboptimal kabul edilmelidir. Sonuç olarak bazı Fisher kesin olasılık testlerinde $p\text{-değeri} \geq 0,05$ olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla değerlendirme yaparken bu sonuçların istatistiksel olarak kesinlikle anlamsız olduğunu varsaymak doğru bir yaklaşım olmayabilir.

Literatürde bir çalışmada klinik olarak MED1 ekspresyonunun hastalıksız sağkalımla negatif korelasyon gösterdiği ve tedavi sonrası dolaşımdaki tümör hücrelerinde MED1 mutasyonlarında artış olduğu belirtilmiştir (111). Bir diğer çalışmada meme tümörlerinde yüksek MED1 ekspresyonunun, düşük ekspresyona göre daha fazla mortalite riski oluşturduğu bildirilmiştir (114). Çalışmamızda literatürden farklı olarak düşük MED1 ekspresyonu, daha kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur. 5680 olgunun incelendiği bir araştırmada ise, invaziv lobüler karsinomların adjuvan hormonoterapiye daha iyi yanıt verdiği, invaziv duktal karsinoma göre sağkalımlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (147). Çalışmamızda lobüler histolojideki karsinomlar, yüksek MED1 ekspresyonuyla ilişkili bulunduğundan, yüksek MED1 ekspresyonlu karsinomlarda sağkalımın daha iyi bulunması bu açıdan literatürle uyumlu olabilir.

Çalışmamızda sadece genel sağkalım bilgilerine ulaşılabilmektedir. Ayrıca eksitusla sonuçlanmış ve düşük MED1 ekspresyonu gösteren vakaların birinin H-skoru 238 olup eşik değerdedir. Bu bilgilerle elde ettiğimiz sonuç meme kanserine özgü sağkalımı yansıtmıyor olabilir ve tartışmalıdır. Klümper ve arkadaşlarının mesane tümörlerinde yaptığı bir çalışmada, kanser spesifik sağkalım, düşük MED1 eksprese eden grupta çalışmamıza benzer şekilde düşüktür (119). Çalışmamızda 48 olguya ait sağkalım bilgisine ulaşılabilmektedir ve en uzun izlem süresi 57 aydır. Toplam olgu sayısı arttırılarak ve meme kanseri-spesifik sağkalım uzun süreyle takip edilerek daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

Literatürde MED1 ekspresyonunun, meme dışı organların kanserlerinde yapılan incelemelerinde elde edilen sonuçlar oldukça değişkendir. MED1 downregülasyonu bazı kanser tiplerinde artmış invazyon ve tümörojenik fenotiple ilişkilendirilmiştir: Mesane karsinomunda kas invazyonu ve lenf nodu metastazı gösteren vakalarda MED1 ekspresyonu anlamlı olarak düşük saptanmış; düşük MED1 ekspresyonu azalmış sağkalımla ilişkili bulunmuştur (119). Melanomlarda ve akciğerin küçük hücreli dışı karsinomlarında MED1'in etkisiz hale getirilmesinin in vitro olarak invazyonu arttırdığı görülmüştür (120), (121). MED1/TRAP220 kaybının küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında metastaz ilişkili genleri etkileyerek invazyonu ve metastazı arttırdığı bildirilmiştir (122). Akciğer adenokarsinomlarında azalmış MED1 ekspresyonu artmış pT evresi, lenfovasküler invazyon ve kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (123). Buna karşın, MED1'in kinaz modülü olan CDK8'in, kolorektal karsinomda onkogen görevi gördüğü bildirilmiştir. Ayrıca MED1 aktivasyonu, ER ve AR gibi nükleer reseptörler için MED1'in kavşak görevi görmesinden dolayı meme kanseri haricinde, prostat kanseri onkogeneziyle de ilişkilendirilmiştir (119), (124). Melanomlarda MED1'in incelendiği bazı çalışmalarda MED1'in hem upregüle hem de downregüle olabildiği belirtilmiştir (125). Literatürdeki bu veriler MED1'in tümör-spesifik bir rolü olduğunu, upregülasyonu veya downregülasyonunun tümörogeneze ve tümör davranışına etki edebileceğini gösterirken, çalışmamızda elde edilen sonuçların literatürden farklı olmasının şaşırtıcı olmadığını destekler niteliktedir.

Literatürde MED1'in, memenin in situ karsinomlarında incelendiği yalnızca bir adet çalışma bulunmuştur. Moelans ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada DKİS vakalarında MED1 kazanımı/amplifikasyonu invaziv meme karsinomlarından istatistiksel olarak farklı değildir (148). Çalışmamızda MED1 ekspresyonu, karsinoma in situ lezyonlarında da incelenmiş olup aynı olgulara ait invaziv ve in situ karsinomlar arasında MED1 H-skorları açısından anlamlı bir fark saptanmamış olması literatürle uyumludur.

Çalışmamızda karsinoma in situ olgularının MED1 H-skorlarıyla, aynı olguların invaziv karsinom MED1 H-skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Karsinoma in situ vakalarının H-skorları ile yaş arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. LKİS ve DKİS vakaları arasında, DKİS'in düşük,

intermediate ve yüksek histolojik dereceleri arasında, DKİS'in kribriform ve solid tipleri arasında H-skorları istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. İstatistiksel fark gözlemlenmeyen bu sonuçlar, benzer nitelikte çalışmalar mevcut olmadığından literatürle karşılaştırılamamıştır. Bulguları yorumlayabilmek için daha fazla olgu sayısı ile yapılacak çalışmalarla, in situ karsinomlardaki MED1 düzeyinin araştırılması gerekebilir.

Literatürde insan kanser hücrelerinde MED1 düzeylerinin kontrol dokularına göre anlamlı olarak düşük olduğu belirtilmiştir (121). Çalışmamızda normal meme dokusuna ait H-skorların ortalaması, invaziv ve in situ karsinomlardan yüksek olmasına karşın istatistiksel çalışmada normal meme dokusuna ait MED1 H-skorları, sadece karsinoma in situ lezyonlarının H-skorlarından anlamlı olarak yüksektir. İnvaziv karsinomların H-skorları, karsinoma in situ ve normal dokuların H-skorlarından istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Çalışmamızdaki bu sonuç, literatür ile uyumlu değildir.

5.2. MED7

Çalışmamızda invaziv meme karsinomlarında yaş, tümör boyutu, histolojik tip, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazi, ER/PR ekspresyonu, C-erbB2, Ki-67 proliferasyon indeksi, moleküler alt tip, T evresi, N evresi, genel evre ve NPI ile MED7 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca MED7 H-skorları ile ER, PR, Ki-67 yüzdeleri ve MED1 H-skorları arasında korelasyon bulunmamıştır.

Meme kanserlerinde MED7 ile yapılan Joseph ve ark. ait tek çalışmada, yüksek MED7 mRNA ve protein ekspresyonu, düşük histolojik derece, küçük tümör boyutu, iyi histolojik tümör tipleri, iyi NPI, hormon reseptörü pozitifliği ve LVI yokluğu ile ilişkili bulunmuştur (131). Aynı çalışmada yüksek nükleer MED7 ekspresyonu ileri yaş, küçük tümör boyutu, düşük histolojik derece, düşük mitotik skorlar, yüksek tübül formasyonu ve düşük nükleer pleomorfizm ile ilişkilidir (131). Vakalarımızın yarısının tübül formasyonu 3 olan ve histolojik derecesi hemen her zaman 2 olan lobüler karsinomlardan oluşması, ayrıca vaka sayımızın fazla olmaması nedeniyle çalışmamızda, Nottingham histolojik derecelendirmesini oluşturan tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz kriterleri ayrı ayrı incelenmemiştir.

Literatürde lobüler karsinomlarda MED7 ekspresyonu duktal ve medüller tiplerden daha yüksek bulunmuştur (131). Çalışmamızda ise invaziv lobüler karsinomlardaki MED7 ekspresyonu invaziv duktal karsinomlardakinden farklı değildir. MED7 kaybı, literatürde pozitif LVİ ve kötü NPI ile ilişkili bulunmuştur (131). Çalışmamızda MED7 ile boyanma göstermeyen dağınık tümör hücreleri izlenmiş olmakla birlikte H-skoru 0 olan vaka bulunmamaktadır. En düşük H-skor değeri MED7 için 125,3'tür. Düşük MED7 ekspresyonu da LVİ veya kötü NPI kategorisiyle ilişkili bulunmamıştır. MED7 negatif karsinomların veya büyük oranda MED7 negatif hücrelerden oluşan çok sayıda karsinomun incelendiği bir çalışma bu sonuca katkıda bulunabilir.

Literatürde immünohistokimyasal olarak yüksek MED7 ekspresyonu, ER/PR durumu ile pozitif korelasyon göstermiştir. C-erbB2 ekspresyonuyla anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ki-67 ile MED7 ekspresyonunun negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (131). Çalışmamızda ER veya PR ekspresyonu ile MED7 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda C-erbB2 durumu ile MED7 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki yoktur; dolayısıyla bu sonuç literatürü destekler niteliktedir. Çalışmamızda Ki-67 ile MED7 ekspresyonu arasında, literatürden farklı olarak anlamlı korelasyon görülmemiştir.

Joseph ve arkadaşlarının çalışmasında, invaziv meme kanserlerinde yüksek MED7 protein ekspresyonu, tüm kohortta, özellikle ER pozitif luminal alt tiplerde önemli bir prognostik belirteç olup artmış meme kanseri-spesifik sağkalımla ilişkilendirilmiştir (131). Çalışmamızda MED7 ekspresyonu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Gelecekte yapılacak çalışmalarla bu özelliğin aydınlatılması meme kanserlerine yaklaşımda önemli sonuçlar ortaya çıkarabilir.

Çalışmamızda MED7 ekspresyonu, karsinoma in situ olgularında da incelenmiştir. Literatürde ise MED7 ekspresyonunun memenin in situ karsinomlarında incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda karsinoma in situ vakalarının H-skorumları ile hastaların yaşı arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir. Histolojik tipler incelendiğinde, LKİS olgularında MED7 ekspresyonu, DKİS olgularına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. DKİS'in histolojik dereceleri arasında ve DKİS'in

histolojik tipleri arasında H-skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda invaziv karsinomlarda MED7 ekspresyonu açısından, lobüler ve duktal karsinomlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu nedenle LKİS'lerde MED7 ekspresyonunun DKİS lezyonlarına göre yüksek olması, MED7'nin in situ meme karsinomlarında bir rolü olabileceğine işaret edebileceği gibi, literatürde bu konuda çalışma bulunmadığından kesin bir yorum yapmak mümkün değildir.

Çalışmamızda invaziv karsinomlarla in situ karsinomların MED7 H-skorları arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir. DKİS olgularının MED7 H-skorları, aynı olguların invaziv tümörlerine ait H-skorlara göre düşük bulunmuştur. Bu durum, prekürsör lezyon olan DKİS'ten invaziv duktal karsinom gelişmesiyle, MED7 ekspresyonunda artış meydana gelmesi şeklinde yorumlanabilir; ancak bu sonucun çok sayıda olguyla yapılacak, moleküler analizlerin eşlik ettiği çalışmalarla desteklenmesi gereklidir. MED7 ekspresyonunun in situ meme karsinomlarında değerlendirildiği bir çalışma bulunmadığından sonuçlar literatürle karşılaştırılamamış olmakla birlikte çalışmamızın sonuçları, in situ meme karsinomlarında MED7'nin immünohistokimyasal ekspresyonu konusunda literatüre katkıda bulunması nedeniyle önemlidir.

Literatürde Mediatör'ün tüm protein kodlayan genler için gerekli olan transkripsiyonel bir kompleks olduğu ifade edilmiştir (126). Bu nedenle normal meme dokusunda MED7 ekspresyonu saptanmış olması, literatür ile uyumlu bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Schiano ve arkadaşlarının bir çalışmasında, Mediatör alt birimlerinin etkisiz hale gelmesiyle pek çok hücrel fonksiyonun bozulabileceği ve bunun karsinogenezle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (149). Bu bilgi, normal dokularda Mediatör aktivitesinin, dolayısıyla MED7 ekspresyonunun görülebileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda normal meme dokusuna ait MED7 H-skorlarının ortalaması, invaziv ve in situ karsinomlardan yüksekti; ancak in situ karsinomlar, tüm invaziv karsinomlar ve incelenen 16 adet non-neoplastik meme dokusu arasında MED7 H-skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Ayrıca çalışmamızda immünohistokimyasal boyama aşamasında literatürden farklı olarak sitrat solüsyonu kullanılmış, antikor 1/50 oranında dilue edilmiş, oda

sıcaklığında 60 dakika süreyle inkübasyon yapılmıştır. Dolayısıyla çalışmamızda MED7 için uygulanan immünohistokimya protokolü, yapılan çok sayıda deneme sonucunda belirlenmiş olup literatüre göre farklılıklar içermektedir. MED7'nin meme kanserlerindeki optimal immünohistokimyasal çalışma protokolü, laboratuvarlar arasında farklılık gösterebileceğinden, bu durumun ekspresyon sonuçlarını da etkileyebileceği düşünülmüştür.

MED7 ile alınan sonuçların karşılaştırabildiği literatürdeki tek çalışmada, immünohistokimyasal yöntemle 1280 vaka değerlendirilmiştir (131). Bu sayı, çalışmamıza kıyasla oldukça geniş ve çeşitli bir karsinom grubunu temsil etmektedir ve mRNA analiziyle desteklenmiştir. MED7'nin meme kanserlerindeki rolünü çok sayıda olguyla ve moleküler yöntemlerle destekleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızla kendi merkezimizdeki invaziv meme karsinomu ve duktal/lobüler karsinoma in situ olgularında MED1 ve MED7 ekspresyonunu değerlendirmek, bir kısmı invaziv karsinomla birlikte görülen in situ karsinom olgularında elde edilecek sonuçlarla, in situ ve invaziv karsinomlar arasındaki ekspresyon farklılıklarını araştırmak, ayrıca sonuçları klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırmak hedeflendi.
- Eksizyon ve mastektomi spesmenlerinden tanı almış 50 adet invaziv, 25 adet in situ meme karsinomunda, ayrıca 16 adet normal meme dokusunda immünohistokimyasal yöntemle MED1 ve MED7 ekspresyonu araştırıldı; bu belirteçlerin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelendi.
- İnvaziv karsinomlarda MED1 H-skorumları ile yaş, tümör boyutu, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, evre, NPI, ER/PR ekspresyonu, C-erbB2 durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi, moleküler alt tip ve ayrıca MED7 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0,05$).
- Perinöral invazyon bulunan karsinomlarda MED1 H-skorumları, perinöral invazyon görülmeyen karsinomlardan daha yüksekti ($p<0,05$).
- Histolojik alt tipler incelendiğinde, invaziv lobüler karsinomlardaki MED1 H-skorumları, invaziv duktal karsinomlardakine göre daha yüksekti ($p<0,05$).
- ER negatif invaziv duktal karsinomlarda MED1 H-skorumları, ER pozitif olan karsinomlardan daha yüksekti ($p<0,05$). Duktal karsinomlar moleküler alt tipler açısından değerlendirildiğinde non-luminal benzeri karsinomlarda MED1 H-skorumları, luminal A benzeri karsinomlardan daha yüksekti ($p<0,05$).
- İnvaziv lobüler karsinomlarda lenfovasküler invazyon bulunan vakaların MED1 H-skorumları, lenfovasküler invazyon görülmeyen vakaların MED1 H-skorumlarından düşük bulundu ($p<0,05$).
- Histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklere göre MED1 H-skorumları, histolojik tipler arasında değerlendirildiğinde derece 2 invaziv lobüler karsinomlardaki MED1 H-skorumları, aynı derecedeki invaziv duktal karsinomlardakinden yüksekti ($p<0,001$). ER ve PR pozitif invaziv lobüler karsinomlardaki MED1 H-skorumları, ER ve PR pozitif invaziv duktal

karsinomlardan daha yüksekti ($p<0,001$). Moleküler alt tipler incelendiğinde Luminal A benzeri invaziv lobüler karsinomların MED1 H-skorları, Luminal A benzeri invaziv duktal karsinomlardan yüksekti ($p<0,05$). Benzer şekilde Luminal B benzeri invaziv lobüler karsinomların MED1 H-skorları, Luminal B benzeri invaziv duktal karsinomlardan yüksek saptandı ($p<0,05$). Evre açısından değerlendirildiğinde T2 evresindeki invaziv lobüler karsinomların MED1 H-skorları, aynı evredeki invaziv duktal karsinomların H-skorlarından daha yüksekti ($p<0,05$). N0 evresindeki invaziv lobüler karsinomların MED1 H-skorları, aynı evredeki invaziv duktal karsinomlarınkinden daha yüksek bulundu ($p<0,01$). Bu bulgular, çalışmamızdaki lobüler karsinomların, duktal karsinomlardan daha yüksek MED1 ekspresyonu göstermesinin bir sonucu olarak yorumlanmıştır.

- Hipotez testleriyle düşük-yüksek ekspresyon ayrımı için belirlenen fonksiyonel MED1 H-skor eşik değeri 238,0 idi. Buna göre invaziv lobüler karsinomlar, yüksek MED1 ekspresyonu ile ilişkili bulundu ($p=0,01$). İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçların bir kısmı, eşik değere göre düşük/yüksek ekspresyon ayrımı yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p\geq 0,05$):
 - Perinöral invazyon ile MED1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0,05$). N0 tümörlerde MED1 ekspresyonu histolojik tiplerle ilişkili bulunmadı ($p=0,05$). İnvaziv duktal karsinomlarda ER ekspresyonu ile MED1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,06$). İnvaziv duktal karsinomların moleküler alt tipleri ile MED1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,05$). İnvaziv lobüler karsinomlarda MED1 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu ($p>0,05$).
 - Sensitivite ve spesifitenin maksimize edilerek fonksiyonel eşik değerin hesaplanmasına rağmen bu sonuçlar, p-değerinin sınırda olması nedeniyle, eşik değerin suboptimal nitelikte olduğunu desteklemekteydi.
- Yüksek MED1 ekspresyonu istatistiksel olarak daha uzun sağkalımla ilişkili bulundu ($p<0,05$).
- İn situ karsinomlarda MED1 H-skorları ile yaş arasında veya aynı olgulara ait invaziv karsinomların H-skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

korelasyon yoktu. İn situ karsinomların farklı histolojik tip, histolojik derece, ve morfolojik alt tipleri ve bu olgulara ait invaziv karsinomlar arasında MED1 H-skorları istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ($p>0,05$).

- Normal meme dokusuna ait MED1 H-skorları, karsinoma in situ olgularının MED1 H-skorlarından yüksekti ($p=0,03$).
- İnvaziv karsinomlarda MED7 ekspresyonu ile yaş, tümör boyutu, histolojik tip, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, evre, ER/PR ekspresyonu, C-erbB2 durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi, moleküler alt tip, NPI ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- İn situ karsinomlarda MED7 H-skorları ile aynı olgulara ait invaziv karsinom H-skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı, kuvvetli düzeyde korelasyon saptandı ($p<0,001$, $\rho=0,718$).
- MED7 H-skorları, LKİS olgularında DKİS olgularına göre daha yüksekti ve histolojik tipler arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Bu bulguyla LKİS-DKİS ayrımını en iyi yansıtan fonksiyonel MED7 H-skor eşik değeri 231,9 olarak hesaplandı.
- İnvaziv duktal karsinomların MED7 H-skorları, aynı hastalara ait DKİS H-skorlarından istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,05$).
- Normal meme dokusu, invaziv karsinomlar ve in situ karsinomlar arasında MED7 H-skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).
- Çalışmamızdaki olguların tamamı MED1 ile nükleer ve sitoplazmik; MED7 ile nükleer boyanma göstermiş olup, boyanma dağılımında belirgin farklılık görülmediğinden immünohistokimyasal değerlendirme için H-skoru yöntemine başvuruldu.
- Aynı ticari MED7 ve MED1 antikorları kullanılmasına karşın çalışmamızda alınan sonuçların literatürle farklı olmasını, olgu sayısının düşük olmasıyla, antikorların immünohistokimyasal yöntemle uygulanmasındaki olası teknik farklılıklarla açıklamak uygun olabilir.

- TMA yönteminin avantajı, çok sayıda vakayı, az sayıda blokla değerlendirebilmektir. Bu durum çalışmamızda hem değerlendirmeyi kolaylaştırmış hem de zaman, kullanılan malzeme ve immünohistokimyasal antikor açısından tasarruf sağlamıştır.
- Meme kanserleri için günümüzde özgün tedavi yaklaşımları belirlenmiş olsa da olası moleküler ve biyolojik davranış farklılıkları nedeniyle aynı kategoride ele alınan tümörler tedavilere tamamen aynı yanıtı vermemekte, mevcut prognostik belirteçler tümör davranışını tahmin etmek ve optimal tedaviyi sağlamak için her zaman yeterli olmamaktadır. Kanser patogeneğinde Mediator rolünün aydınlatılması, özellikle tedaviye dirençli olgularda yeni tedavi yaklaşımları geliştirilebilmesi açısından umut vaderebilir.
- Bilindiği kadarıyla literatürde daha önce karsinoma in situ olgularında immünohistokimyasal yöntemle MED1 ve MED7 ekspresyonu değerlendirilmemiştir.
- Çalışmamız, Türkiye popülasyonuna ait invaziv ve in situ meme karsinomlarında, doku mikroyarray yöntemiyle MED1 ve MED7'nin immünohistokimyasal yöntemle araştırıldığı ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018 Nov; 68(6): 394–424.
2. Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *European journal of breast health*. 2019 Jul; 15(3): 141–146.
3. Weber H, Garabedian MJ. The mediator complex in genomic and non-genomic signaling in cancer. *Steroids*. 2018 May; 133: 8–14.
4. Punglia RS, Bifolck K, Golshan M, Lehman C, Collins L, Polyak K, et al. Epidemiology, Biology, Treatment, and Prevention of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). *JNCI cancer spectrum*. 2018 Nov; 2(4): pky063.
5. Koerner FC. A brief historical perspective on the pathology of the breast: from Cheatele to Azzopardi and beyond. *Seminars in diagnostic pathology*. 2004 Feb; 21(1): 3–9.
6. Lakhtakia R, Chinoy RF. A Brief History of Breast Cancer: Part II - Evolution of surgical pathology. *Sultan Qaboos University medical journal*. 2014 Aug; 14(3): e319–e322.
7. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug; 406(6797): 747–752.
8. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Jun; 28(16): 2784–2795.
9. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013 Sep; 24(9): 2206–2223.
10. Mills S. *Histology for pathologists* Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
11. Harris J, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the breast* Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.

12. Rosen PP. Rosen's breast pathology. 3rd ed. Philadelphia, Pa. [u.a.]: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
13. Böcker W, Moll R, Poremba C, Holland R, Van Diest PJ, Dervan P, et al. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2002 Jun; 82(6): 737–746.
14. Böcker W, Bier B, Freytag G, Brömmelkamp B, Jarasch ED, Edel G, et al. An immunohistochemical study of the breast using antibodies to basal and luminal keratins, alpha-smooth muscle actin, vimentin, collagen IV and laminin. Part I: Normal breast and benign proliferative lesions. *Virchows Archiv. A, Pathological anatomy and histopathology*. 1992; 421(4): 315–322.
15. Dewar R, Fadare O, Gilmore H, Gown AM. Best practices in diagnostic immunohistochemistry: myoepithelial markers in breast pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011 Apr; 135(4): 422–429.
16. Kohler S, Rouse RV, Smoller BR. The differential diagnosis of pagetoid cells in the epidermis. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1998 Jan; 11(1): 79–92.
17. Svane G, Franzén S. Radiologic appearance of nonpalpable intramammary lymph nodes. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 1993 Nov; 34(6): 577–580.
18. Who Classification of Tumors Editorial Board. Breast Tumours: Who Classification of Tumours. Ed.5. Lyon: World Health Organization; 2019. ISBN: 9283245008.
19. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surgical pathology clinics*. 2018 Mar; 11(1): 123–145.
20. Lee JY, Schizas M, Geyer FC, Selenica P, Piscuoglio S, Sakr RA, et al. Lobular Carcinomas Display Intralesion Genetic Heterogeneity and Clonal Evolution in the Progression to Invasive Lobular Carcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019 Jan; 25(2): 674–686.
21. Boldt V, Stacher E, Halbwedl I, Popper H, Hultschig C, Moinfar F, et al. Positioning of necrotic lobular intraepithelial neoplasias (LIN, grade 3) within the sequence of breast carcinoma progression. *Genes, chromosomes & cancer*. 2010 May; 49(5): 463–470.
22. Sneige N, Wang J, Baker BA, Krishnamurthy S, Middleton LP. Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast: a report

- of 24 cases. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2002 Oct; 15(10): 1044–1050.
23. Canas-Marques R, Schnitt SJ. E-cadherin immunohistochemistry in breast pathology: uses and pitfalls. *Histopathology.* 2016 Jan; 68(1): 57–69.
 24. Logan GJ, Dabbs DJ, Lucas PC, Jankowitz RC, Brown DD, Clark BZ, et al. Molecular drivers of lobular carcinoma in situ. *Breast cancer research: BCR.* 2015 Jun; 17: 76.
 25. Middleton LP, Perkins GH, Tucker SL, Sahin AA, Singletary SE. Expression of ERalpha and ERbeta in lobular carcinoma in situ. *Histopathology.* 2007 Jun; 50(7): 875–880.
 26. Khoury T, Karabakhtsian RG, Mattson D, Yan L, Syriac S, Habib F, et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: clinicopathological review of 47 cases. *Histopathology.* 2014 Jun; 64(7): 981–993.
 27. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia. Long-term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer.* 1996 Sep; 78(5): 1024–1034.
 28. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005 Aug; 23(24): 5534–5541.
 29. National Comprehensive Cancer Network Version 2. 2017 [Int]. Available from URL: <https://www.nccn.org>. .
 30. Allred DC, Wu Y, Mao S, Nagtegaal ID, Lee S, Perou CM, et al. Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2008 Jan; 14(2): 370–378.
 31. Ward BA, McKhann CF, Ravikumar TS. Ten-year follow-up of breast carcinoma in situ in Connecticut. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960).* 1992 Dec; 127(12): 1392–1395.
 32. Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs.* 2010; 2010(41): 139–141.
 33. Ellsworth RE, Ellsworth DL, Love B, Patney HL, Hoffman LR, Kane J, et al. Correlation of levels and patterns of genomic instability with histological grading of DCIS. *Annals of surgical oncology.* 2007 Nov; 14(11): 3070–3077.

34. Buerger H, Otterbach F, Simon R, Poremba C, Diallo R, Decker T, et al. Comparative genomic hybridization of ductal carcinoma in situ of the breast-evidence of multiple genetic pathways. *The Journal of pathology*. 1999 Mar; 187(4): 396–402.
35. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Seminars in diagnostic pathology*. 1994 Aug; 11(3): 193–198.
36. Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009 Jan; 133(1): 15–25.
37. Tamimi RM, Baer HJ, Marotti J, Galan M, Galaburda L, Fu Y, et al. Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Breast cancer research : BCR*. 2008; 10(4): R67.
38. Bur ME, Zimarowski MJ, Schnitt SJ, Baker S, Lew R. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma in situ of the breast. *Cancer*. 1992 Mar; 69(5): 1174–1181.
39. Hilson JB, Schnitt SJ, Collins LC. Phenotypic alterations in ductal carcinoma in situ-associated myoepithelial cells: biologic and diagnostic implications. *The American journal of surgical pathology*. 2009 Feb; 33(2): 227–232.
40. Thompson AM, Clements K, Cheung S, Pinder SE, Lawrence G, Sawyer E, et al. Management and 5-year outcomes in 9938 women with screen-detected ductal carcinoma in situ: the UK Sloane Project. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2018 Sep; 101: 210–219.
41. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *The Lancet. Oncology*. 2011 Jan; 12(1): 21–29.
42. van Maaren MC, Lagendijk M, Tilanus-Linthorst MMA, de Munck L, Pijnappel RM, Schmidt MK, et al. Breast cancer-related deaths according to grade in ductal carcinoma in situ: A Dutch population-based study on patients diagnosed between 1999 and 2012. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2018 Sep; 101: 134–142.
43. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016 Nov; 34(33): 4040–4046.

44. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, Patil S, Morrow M. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years. *Annals of surgery*. 2015 Oct; 262(4): 623–631.
45. Bright CJ, Rea DW, Francis A, Feltbower RG. Comparison of quadrant-specific breast cancer incidence trends in the United States and England between 1975 and 2013. *Cancer epidemiology*. 2016 Oct; 44: 186–194.
46. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D.M, Pineros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2018.
47. Parise CA, Bauer KR, Caggiano V. Variation in breast cancer subtypes with age and race/ethnicity. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2010 Oct; 76(1): 44–52.
48. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Warren Andersen S, et al. Late age at first full term birth is strongly associated with lobular breast cancer. *Cancer*. 2011 May; 117(9): 1946–1956.
49. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *American journal of epidemiology*. 2000 Nov; 152(10): 950–964.
50. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015 Feb; 33(4): 304–311.
51. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010 Aug; 57(2): 171–192.
52. Network CGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Oct; 490(7418): 61–70.
53. Sneed GM, Duncan LD. Quantifying the extent of invasive carcinoma and margin status in partial mastectomy cases having a gross lesion: is a defined tissue processing protocol needed? *American journal of clinical pathology*. 2011 Nov; 136(5): 747–753.
54. Dadmanesh F, Fan X, Dastane A, Amin MB, Bose S. Comparative analysis of size estimation by mapping and counting number of blocks with ductal carcinoma in situ in breast excision specimens. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009 Jan; 133(1): 26–30.

55. Li X, Deavers MT, Guo M, Liu P, Gong Y, Albarracin CT, et al. The effect of prolonged cold ischemia time on estrogen receptor immunohistochemistry in breast cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2013 Jan; 26(1): 71–78.
56. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, Ackerman LV, editors. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. Eleventh edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
57. Lunde S, Nesland JM, Holm R, Johannessen JV. Breast carcinomas with protein S-100 immunoreactivity. An immunocytochemical and ultrastructural study. *Pathology, research and practice*. 1987 Oct; 182(5): 627–631.
58. Dwarakanath S, Lee AK, Deellis RA, Silverman ML, Frasca L, Wolfe HJ. S-100 protein positivity in breast carcinomas: a potential pitfall in diagnostic immunohistochemistry. *Human pathology*. 1987 Nov; 18(11): 1144–1148.
59. Christgen M, Steinemann D, Kühnle E, Länger F, Gluz O, Harbeck N, et al. Lobular breast cancer: Clinical, molecular and morphological characteristics. *Pathology, research and practice*. 2016 Jul; 212(7): 583–597.
60. Graham DM, Jin L, Lloyd RV. Detection of estrogen receptor in paraffin-embedded sections of breast carcinoma by immunohistochemistry and in situ hybridization. *The American journal of surgical pathology*. 1991 May; 15(5): 475–485.
61. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2020 May; 144(5): 545–563.
62. Agoff SN, Swanson PE, Linden H, Hawes SE, Lawton TJ. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical, and prognostic associations. *American journal of clinical pathology*. 2003 Nov; 120(5): 725–731.
63. Hung MC, Lau YK. Basic science of HER-2/neu: a review. *Seminars in oncology*. 1999 Aug; 26(4 Suppl 12): 51–59.
64. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical Surrogates for Molecular Classification of Breast Carcinoma: A 2015 Update. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2016 Aug; 140(8): 806–814.

65. Bandyopadhyay S, Bluth MH, Ali-Fehmi R. Breast Carcinoma: Updates in Molecular Profiling 2018. *Clinics in laboratory medicine*. 2018 Jun; 38(2): 401–420.
66. Lamy PJ, Fina F, Bascoul-Mollevi C, Laberenne AC, Martin PM, Ouafik L, et al. Quantification and clinical relevance of gene amplification at chromosome 17q12-q21 in human epidermal growth factor receptor 2-amplified breast cancers. *Breast cancer research : BCR*. 2011 Feb; 13(1): R15.
67. Goldstein NS, Decker D, Severson D, Schell S, Vicini F, Margolis J, et al. Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2007 Oct; 110(8): 1687–1696.
68. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JGM, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer research*. 2008 May; 68(9): 3108–3114.
69. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2006 Feb; 19(2): 264–271.
70. Wilson PC, Chagpar AB, Cicek AF, Bossuyt V, Buza N, Mougalian S, et al. Breast cancer histopathology is predictive of low-risk Oncotype Dx recurrence score. *The breast journal*. 2018 Nov; 24(6): 976–980.
71. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016 Jul; 34(20): 2341–2349.
72. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PloS one*. 2016; 11(6): e0157368.
73. Fitzgibbons PL, Connolly JL, Bose S, Chen YY, de Baca M, Edgerton M, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. 2020. Breast Invasive Resection 4.4.0.0. [Int]. Available from URL: <https://documents.cap.org/protocols/cp-breast-invasive-resection-20-4400.pdf>.

74. Bosma SCJ, van der Leij F, van Werkhoven E, Bartelink H, Wesseling J, Linn S, et al. Very low local recurrence rates after breast-conserving therapy: analysis of 8485 patients treated over a 28-year period. *Breast cancer research and treatment*. 2016 Apr; 156(2): 391–400.
75. Seidman H, Gelb SK, Silverberg E, LaVerda N, Lubera JA. Survival experience in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1987; 37(5): 258–290.
76. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S. Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995 May; 13(5): 1144–1151.
77. Santiago RJ, Harris EER, Qin L, Hwang WT, Solin LJ. Similar long-term results of breast-conservation treatment for Stage I and II invasive lobular carcinoma compared with invasive ductal carcinoma of the breast: The University of Pennsylvania experience. *Cancer*. 2005 Jun; 103(12): 2447–2454.
78. Amin MB, on Cancer AJC, Society AC, editors. *AJCC cancer staging manual*. 16th ed. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
79. Carbognin L, Pilotto S, Nortilli R, Brunelli M, Nottegar A, Sperduti I, et al. Predictive and Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Early Breast Cancer According to Disease Subtypes: Sensitivity Analysis of Randomized Trials in Adjuvant and Neoadjuvant Setting. *The oncologist*. 2016 Mar; 21(3): 283–291.
80. Sears HF, Janus C, Levy W, Hopson R, Creech R, Grotzinger P. Breast cancer without axillary metastases. Are there high-risk biologic subpopulations? *Cancer*. 1982 Nov; 50(9): 1820–1827.
81. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer*. 2001 Apr; 91(8 Suppl): 1679–1687.
82. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov; 19(5): 403–410.
83. Maguire A, Brogi E. Sentinel lymph nodes for breast carcinoma: an update on current practice. *Histopathology*. 2016 Jan; 68(1): 152–167.

84. Noguchi M, Tsugawa K, Taniya T, Miwa K. The Role of Internal Mammary Lymph Node Metastases in the Management of Breast Cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 1998 Apr; 5(2): 117–125.
85. Paoletti C, Hayes DF. Circulating Tumor Cells. *Advances in experimental medicine and biology*. 2016; 882: 235–258.
86. Ross JS. Multigene classifiers, prognostic factors, and predictors of breast cancer clinical outcome. *Advances in anatomic pathology*. 2009 Jul; 16(4): 204–215.
87. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015 Nov; 373(21): 2005–2014.
88. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Annals of surgical oncology*. 2014 Mar; 21(3): 717–730.
89. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003 Sep; 21(17): 3357–3365.
90. Brufsky A. Trastuzumab-based therapy for patients with HER2-positive breast cancer: from early scientific development to foundation of care. *American journal of clinical oncology*. 2010 Apr; 33(2): 186–195.
91. Pernas S, Tolane SM. HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2019.
92. Rodler ET, Kurland BF, Griffin M, Gralow JR, Porter P, Yeh RF, et al. Phase I Study of Veliparib (ABT-888) Combined with Cisplatin and Vinorelbine in Advanced Triple-Negative Breast Cancer and/or BRCA Mutation-Associated Breast Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016 Jun; 22(12): 2855–2864.
93. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast cancer research : BCR*. 2004; 6(3): R149–R156.
94. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer*. 1996 Jan; 77(1): 113–120.

95. Corso G, Figueiredo J, La Vecchia C, Veronesi P, Pravettoni G, Macis D, et al. Hereditary lobular breast cancer with an emphasis on E-cadherin genetic defect. *Journal of medical genetics*. 2018 Jul; 55(7): 431–441.
96. Butler D, Rosa M. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: a morphologically and clinically distinct variant of lobular carcinoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013 Nov; 137(11): 1688–1692.
97. Engstrøm MJ, Opdahl S, Vatten LJ, Haugen OA, Bofin AM. Invasive lobular breast cancer: the prognostic impact of histopathological grade, E-cadherin and molecular subtypes. *Histopathology*. 2015 Feb; 66(3): 409–419.
98. Belakavadi M, Fondell JD. Role of the mediator complex in nuclear hormone receptor signaling. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*. 2006; 156: 23–43.
99. Allen BL, Taatjes DJ. The Mediator complex: a central integrator of transcription. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2015 Mar; 16(3): 155–166.
100. Tóth-Petróczy A, Oldfield CJ, Simon I, Takagi Y, Dunker AK, Uversky VN, et al. Malleable machines in transcription regulation: the mediator complex. *PLoS computational biology*. 2008 Dec; 4(12): e1000243.
101. Ren Y, Behre E, Ren Z, Zhang J, Wang Q, Fondell JD. Specific structural motifs determine TRAP220 interactions with nuclear hormone receptors. *Molecular and cellular biology*. 2000 Aug; 20(15): 5433–5446.
102. Cui J, Germer K, Wu T, Wang J, Luo J, Wang Sc, et al. Cross-talk between HER2 and MED1 regulates tamoxifen resistance of human breast cancer cells. *Cancer research*. 2012 Nov; 72(21): 5625–5634.
103. Zhang L, Cui J, Leonard M, Nephew K, Li Y, Zhang X. Silencing MED1 sensitizes breast cancer cells to pure anti-estrogen fulvestrant in vitro and in vivo. *PloS one*. 2013; 8(7): e70641.
104. Hasegawa N, Sumitomo A, Fujita A, Aritome N, Mizuta S, Matsui K, et al. Mediator subunits MED1 and MED24 cooperatively contribute to pubertal mammary gland development and growth of breast carcinoma cells. *Molecular and cellular biology*. 2012 Apr; 32(8): 1483–1495.
105. Nagpal N, Sharma S, Maji S, Durante G, Ferracin M, Thakur JK, et al. Essential role of MED1 in the transcriptional regulation of ER-dependent oncogenic miRNAs in breast cancer. *Scientific reports*. 2018 Aug; 8(1): 11805.

106. Jiang P, Hu Q, Ito M, Meyer S, Waltz S, Khan S, et al. Key roles for MED1 LxxLL motifs in pubertal mammary gland development and luminal-cell differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010 Apr; 107(15): 6765–6770.
107. Zhu Y, Qi C, Jain S, Le Beau MM, Espinosa R, Atkins GB, et al. Amplification and overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor binding protein (PBP/PPARBP) gene in breast cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999 Sep; 96(19): 10848–10853.
108. Crawford SE, Qi C, Misra P, Stellmach V, Rao MS, Engel JD, et al. Defects of the heart, eye, and megakaryocytes in peroxisome proliferator activator receptor-binding protein (PBP) null embryos implicate GATA family of transcription factors. *The Journal of biological chemistry*. 2002 Feb; 277(5): 3585–3592.
109. Wada O, Oishi H, Takada I, Yanagisawa J, Yano T, Kato S. BRCA1 function mediates a TRAP/DRIP complex through direct interaction with TRAP220. *Oncogene*. 2004 Aug; 23(35): 6000–6005.
110. Chadick JZ, Asturias FJ. Structure of eukaryotic Mediator complexes. *Trends in biochemical sciences*. 2005 May; 30(5): 264–271.
111. Leonard M, Zhang X. Estrogen receptor coactivator Mediator Subunit 1 (MED1) as a tissue-specific therapeutic target in breast cancer. *Journal of Zhejiang University. Science. B*. 2019 May; 20(5): 381–390.
112. Fidalgo F, Rodrigues TC, Pinilla M, Silva AG, Maciel MdS, Rosenberg C, et al. Lymphovascular invasion and histologic grade are associated with specific genomic profiles in invasive carcinomas of the breast. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2015 Mar; 36(3): 1835–1848.
113. Moelans CB, van der Groep P, Hoefnagel LDC, van de Vijver MJ, Wesseling P, Wesseling J, et al. Genomic evolution from primary breast carcinoma to distant metastasis: Few copy number changes of breast cancer related genes. *Cancer letters*. 2014 Mar; 344(1): 138–146.
114. Nagalingam A, Tighiouart M, Ryden L, Joseph L, Landberg G, Saxena NK, et al. Med1 plays a critical role in the development of tamoxifen resistance. *Carcinogenesis*. 2012 Apr; 33(4): 918–930.
115. Belakavadi M, Pandey PK, Vijayvargia R, Fondell JD. MED1 phosphorylation promotes its association with mediator: implications for nuclear receptor signaling. *Molecular and cellular biology*. 2008 Jun; 28(12): 3932–3942.

116. Pandey PK, Udayakumar TS, Lin X, Sharma D, Shapiro PS, Fondell JD. Activation of TRAP/mediator subunit TRAP220/Med1 is regulated by mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation. *Molecular and cellular biology*. 2005 Dec; 25(24): 10695–10710.
117. Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, Isakoff SJ, Barmettler A, Fuller A, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer cell*. 2004 Jun; 5(6): 607–616.
118. Chen Q, Weng Z, Lu Y, Jia Y, Ding L, Bai F, et al. An Experimental Analysis of the Molecular Effects of Trastuzumab (Herceptin) and Fulvestrant (Falsodex), as Single Agents or in Combination, on Human HR+/HER2+ Breast Cancer Cell Lines and Mouse Tumor Xenografts. *PloS one*. 2017; 12(1): e0168960.
119. Klümper N, Syring I, Vogel W, Schmidt D, Müller SC, Ellinger J, et al. Mediator Complex Subunit MED1 Protein Expression Is Decreased during Bladder Cancer Progression. *Frontiers in medicine*. 2017; 4: 30.
120. Ndong JdLC, Jean D, Rousselet N, Frade R. Down-regulation of the expression of RB18A/MED1, a cofactor of transcription, triggers strong tumorigenic phenotype of human melanoma cells. *International journal of cancer*. 2009 Jun; 124(11): 2597–2606.
121. Gade P, Singh AK, Roy SK, Reddy SP, Kalvakolanu DV. Down-regulation of the transcriptional mediator subunit Med1 contributes to the loss of expression of metastasis-associated dapk1 in human cancers and cancer cells. *International journal of cancer*. 2009 Oct; 125(7): 1566–1574.
122. Kim HJ, Roh MS, Son CH, Kim AJ, Jee HJ, Song N, et al. Loss of Med1/TRAP220 promotes the invasion and metastasis of human non-small-cell lung cancer cells by modulating the expression of metastasis-related genes. *Cancer letters*. 2012 Aug; 321(2): 195–202.
123. Yun J, Son CH, Um SJ, Kwon HC, Lee KE, Choi PJ, et al. A different TRAP220 expression in distinct histologic subtypes of lung adenocarcinoma and the prognostic significance. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2011 Mar; 71(3): 312–318.
124. Vijayvargia R, May MS, Fondell JD. A coregulatory role for the mediator complex in prostate cancer cell proliferation and gene expression. *Cancer research*. 2007 May; 67(9): 4034–4041.
125. Brückmann NH, Bennedsen SN, Duijf PHG, Terp MG, Thomassen M, Larsen M, et al. A functional genetic screen identifies the Mediator complex as essential for SSX2-induced senescence. *Cell death & disease*. 2019 Nov; 10(11): 841.

126. Gustafsson CM, Samuelsson T. Mediator—a universal complex in transcriptional regulation. *Molecular microbiology*. 2001 Jul; 41(1): 1–8.
127. Kwon JY, Park JM, Gim BS, Han SJ, Lee J, Kim YJ. *Caenorhabditis elegans* mediator complexes are required for developmental-specific transcriptional activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999 Dec; 96(26): 14990–14995.
128. Koschubs T, Seizl M, Larivière L, Kurth F, Baumli S, Martin DE, et al. Identification, structure, and functional requirement of the Mediator submodule Med7N/31. *The EMBO journal*. 2009 Jan; 28(1): 69–80.
129. Ryu S, Zhou S, Ladurner AG, Tjian R. The transcriptional cofactor complex CRSP is required for activity of the enhancer-binding protein Sp1. *Nature*. 1999 Feb; 397(6718): 446–450.
130. Hur K, Lee HJ, Woo JH, Kim JH, Yang HK. Gene expression profiling of human gastrointestinal stromal tumors according to its malignant potential. *Digestive diseases and sciences*. 2010 Sep; 55(9): 2561–2567.
131. Joseph C, Macnamara O, Craze M, Russell R, Provenzano E, Nolan CC, et al. Mediator complex (MED) 7: a biomarker associated with good prognosis in invasive breast cancer, especially ER+ luminal subtypes. *British journal of cancer*. 2018 Apr; 118(8): 1142–1151.
132. Al-Dhaheri M, Wu J, Skliris GP, Li J, Higashimoto K, Wang Y, et al. CARM1 is an important determinant of ER α -dependent breast cancer cell differentiation and proliferation in breast cancer cells. *Cancer research*. 2011 Mar; 71(6): 2118–2128.
133. Masuda H, Zhang D, Bartholomeusz C, Doihara H, Hortobagyi GN, Ueno NT. Role of epidermal growth factor receptor in breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2012 Nov; 136(2): 331–345.
134. El-Tanani MK, Green CD. Two separate mechanisms for ligand-independent activation of the estrogen receptor. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*. 1997 Jun; 11(7): 928–937.
135. Hult J, Suyama K, Chung S, Keren R, Agiostratidou G, Shan W, et al. N-cadherin signaling potentiates mammary tumor metastasis via enhanced extracellular signal-regulated kinase activation. *Cancer research*. 2007 Apr; 67(7): 3106–3116.
136. Alshareeda AT, Soria D, Garibaldi JM, Rakha E, Nolan C, Ellis IO, et al. Characteristics of basal cytokeratin expression in breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2013 May; 139(1): 23–37.

137. Elsheikh SE, Green AR, Rakha EA, Powe DG, Ahmed RA, Collins HM, et al. Global histone modifications in breast cancer correlate with tumor phenotypes, prognostic factors, and patient outcome. *Cancer research*. 2009 May; 69(9): 3802–3809.
138. Lee AHS, Ellis IO. The Nottingham prognostic index for invasive carcinoma of the breast. *Pathology oncology research : POR*. 2008 Jun; 14(2): 113–115.
139. Fong Y, Evans J, Brook D, Kenkre J, Jarvis P, Gower-Thomas K. The Nottingham Prognostic Index: five- and ten-year data for all-cause survival within a screened population. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2015 Mar; 97(2): 137–139.
140. Detre S, Saclani Jotti G, Dowsett M. A "quickscore" method for immunohistochemical semiquantitation: validation for oestrogen receptor in breast carcinomas. *Journal of clinical pathology*. 1995 Sep; 48(9): 876–878.
141. Kim SW, Roh J, Park CS. Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips. *Journal of pathology and translational medicine*. 2016 Nov; 50(6): 411–418.
142. Zhang X, Krutchinsky A, Fukuda A, Chen W, Yamamura S, Chait BT, et al. MED1/TRAP220 exists predominantly in a TRAP/ Mediator subpopulation enriched in RNA polymerase II and is required for ER-mediated transcription. *Molecular cell*. 2005 Jul; 19(1): 89–100.
143. Yu J, Dabbs DJ, Shuai Y, Niemeier LA, Bhargava R. Classical-type invasive lobular carcinoma with HER2 overexpression: clinical, histologic, and hormone receptor characteristics. *American journal of clinical pathology*. 2011 Jul; 136(1): 88–97.
144. Stires H, Heckler MM, Fu X, Li Z, Grasso CS, Quist MJ, et al. Integrated molecular analysis of Tamoxifen-resistant invasive lobular breast cancer cells identifies MAPK and GRM/mGluR signaling as therapeutic vulnerabilities. *Molecular and cellular endocrinology*. 2018 Aug; 471: 105–117.
145. Heckler MM, Thakor H, Schafer CC, Riggins RB. ERK/MAPK regulates ERR γ expression, transcriptional activity and receptor-mediated tamoxifen resistance in ER+ breast cancer. *The FEBS journal*. 2014 May; 281(10): 2431–2442.
146. Bartholomeusz C, Gonzalez-Angulo AM, Liu P, Hayashi N, Lluch A, Ferrer-Lozano J, et al. High ERK protein expression levels correlate with shorter survival in triple-negative breast cancer patients. *The oncologist*. 2012; 17(6): 766–774.

147. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy H, Grainge MJ, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2008 Jan; 44(1): 73–83.
148. Moelans CB, de Wegers RA, Monsuurs HN, Maess AHJ, van Diest PJ. Molecular differences between ductal carcinoma in situ and adjacent invasive breast carcinoma: a multiplex ligation-dependent probe amplification study. *Cellular oncology* (Dordrecht). 2011 Oct; 34(5): 475–482.
149. Schiano C, Casamassimi A, Rienzo M, de Nigris F, Sommese L, Napoli C. Involvement of Mediator complex in malignancy. *Biochimica et biophysica acta*. 2014 Jan; 1845(1): 66–83.



ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Yasemin ÖZERDEM

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Bekar

İletişim Adresi:

Yabancı dili: İngilizce, Almanca

II-Eğitim Bilgileri

2009-2015: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

2005-2009: TED Ankara Koleji Vakfı Özel Lisesi

1998-2005: TED Ankara Koleji Vakfı Özel İlköğretim Okulu

1997-1998: Başkent Üniversitesi Özel Ayşeabla Okulları

III-Ünvanları

2015: Tıp Doktoru

IV-Mesleki Deneyimi

2019-2020: Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji (Asistan Doktor)

2016-2019: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji (Asistan Doktor)

2015: T.C. Sağlık Bakanlığı Muğla İl Sağlık Müdürlüğü, Dalaman Devlet Hastanesi

Stajlar:

07/2013: Heidelberg Üniversitesi, Vasküler ve Endovasküler Cerrahi (Almanya)

07/2012: Vilnius Üniversitesi, Genel Cerrahi (Litvanya)

V-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Avrupa Patoloji Derneği (European Society of Pathology)

Patoloji Dernekleri Federasyonu

VI-Bilimsel İlgi Alanları

Ulusal kongrelerdeki posterler:

1. Özerdem Y., Güreşçi S., Kulaçoğlu S. Sellar bölgenin iğsi hücreli onkositomu: olgu sunumu, 27. Ulusal Patoloji Kongresi. Antalya, 2017.
2. Özerdem Y., Koca B., Kulaçoğlu S. Mikst gelişim paterni gösteren kromofob renal hücreli karsinoma: olgu sunumu, 27. Ulusal Patoloji Kongresi. Antalya, 2017.
3. Özerdem Y., Koca B., Bozdoğan Ö., Yükrük F., Akyürek N., Aslan M., Köseoğlu R. Düşük dereceli fibromiksoid sarkom: 5 olguda floresan in situ hibridizasyon (FISH) deneyimi, 28. Ulusal Patoloji Kongresi. Ankara, 2018.

Uluslararası kongrelerdeki posterler:

1. Ozerdem Y., Koca B., Kulacoglu S. Intracholecystic papillary-tubular neoplasm (ICPN) with high grade dysplasia: a case report. 31th European Congress of Pathology, Virchows Arch 475, 1–436 (2019).
2. Koca B., Ozerdem Y., Kulacoglu S. Carcinoid tumour and Cystoisospora belli infection of the gallbladder: a case report. 31th European Congress of Pathology, Virchows Arch 475, 1–436 (2019).

VII-Bilimsel Etkinlikler

Ulusal ve Uluslararası Kongreler

31. Avrupa Patoloji Kongresi, Fransa, 2019
28. Ulusal Patoloji Kongresi. Ankara, 2018
27. Ulusal Patoloji Kongresi. Antalya, 2017

VIII- Diğer Bilgiler

Katıldığı Kurslar

- Akciğer Kanseri Kursu, Anadolu Patoloji Derneği, 2020
9. Patoloji Kış Okulu, Ankara, 2020
- Renal Transplant Patolojisi Kursu, Ankara, 2018
7. Patoloji Kış Okulu, Ankara, 2018
- Endoskopik Biyopsilerde Patern Analizi Kursu, Adana, 2017
- Jinekolojik Sitoloji Kursu, Ankara, 2017
- Jinekoloji Dışı Sitopatoloji Kursu, İstanbul, 2017
6. Patoloji Kış Okulu, Ankara, 2017

EKLER

EK 1. Etik Kurul Kararı



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E.Kurul –E-18-2436

2436-no’lu çalışma

Hastanemiz Tıbbi Patoloji Kliniği’nden “Memenin İnvaziv Ve İn Situ Karsinomlarında MED1 ve MED7 Ekspresyonlarının Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

10/01/2019

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Memenin İnvaziv Ve İn Situ Karsinomlarında MED1 ve MED7 Ekspresyonlarının Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Ankara Numune EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Talatpaşa Bulvarı No:5 Kat:1 Altındağ/Ankara
	TELEFON	0312 508 59 10
	FAKS	3125084938
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr.Esra Uçaryılmaz Özhamam			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Numune EAH			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Analitik Çalışma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Sovadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Memenin İnvaziv Ve İn Situ Karsinomlarında MED1 ve MED7 Ekspresyonlarını Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkinin Değerlendirilmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Ankara Numune EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Talatpaşa Bulvarı No:5 Kat:1 Altındağ/Ankara		
	TELEFON	0312 508 59 10		
	FAKS	3125084039		
	E-POSTA	[Redacted]		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr.Esra Uçaryılmaz Özhamam		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Numune EAH		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐		
Diğer ise belirtiniz: Analitik Çalışma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof. Dr. Ürrem BODUR

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐			
Belge Adı			Açıklama			
SİGORTA	☐					
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒					
BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐					
İLAN	☐					
YILLIK BİLDİRİM	☐					
SONUÇ RAPORU	☐					
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
Diğer:	☐					
Karar No: 2436/2018	Tarih: 10.01.2019					
Yukarıda bilgileri verilen SBÜ Ankara Numune EAH Tıbbi Patoloji Kliniği'nden Uzm. Dr.Esra Uçarıymaz Özhamam sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr.Yasemin Özerdem'in tezi olan "Memenin İnvasiv Ve İn Situ Karsinomlarında MED1 ve MED7 Ekspresyonlarının Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BASBAŞI UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR					
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR						
Prof. Dr. Mustafa TUNCEL	Üroloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Doğan UNCÜ	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. İsmail KARABULUT	Fizyoloji	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Tanju TÖTÜNCÜ	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Numune SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. İpek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	SBÜ Ankara Numune EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Deniz S. SULUBULUT	Tıbbi Farmakoloji	SBÜ Ankara Numune EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Av. Dr. Mehmet ÖZBEK	Hukuk	Ankara Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Sevil KURAL	İş İdaresi	Emekli	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

*Tebliğinde Bulunma

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR

EK 2. Tez Konusu Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 02/07/2019-E.20028



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Yasemin ÖZERDEM'in Tez
Konusu Onayı

ANKARA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde Tıbbi Patoloji Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Yasemin ÖZERDEM'in tez konusu eleştirilen yönlerin giderilmesi şartı ile uygun bulunmuş olup tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. Onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Yunus KARAKOÇ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğü



Sayı : 46418926-100
Konu : Dr. Yasemin ÖZERDEM' in Tez
Konusu Hk.

YAZI İŞLERİ VE GENEL EVRAK MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanemizde Tıbbi Patoloji Kliniğinde eğitim gören uzmanlık öğrencilerinden Dr. Yasemin ÖZERDEM' in Tez Konusu Onay Formu yazımız ekinde sunulmuştur. Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Dr. Gürdal ORHAN
SUAM Müdürü V.

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Yasemin ÖZERDEM
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji
Eğitim Kurumu:	SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	11.07.2016
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	07/2020
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Esra UCARYILMAZ ÖZHAMAM

1-Tez Başlığı/Konusu:

Memenin invaziv ve in situ karsinomlarında MED1 ve MED7 ekspresyonlarının klinikopatolojik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi

2-Araştırma sorusu:

İnvaziv ve in situ meme karsinomlarında MED1 ve MED7'nin immünohistokimyasal ekspresyonu, histolojik grade ve hormon reseptörleri gibi tümöre ait diğer parametrelerle birlikte prognostik belirteç olarak kullanılabilir mi?

3-Araştırmanın amacı:

Meme kanseri, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda en sık görülen kanserdir. Bu nedenle meme tümörleri ve preinvaziv meme lezyonları günlük patoloji pratiğinde oldukça sık karşımıza çıkmaktadır. Son zamanlarda literatüre giren MED1 (Mediator complex protein 1), ER (östrojen reseptörü) pozitif tümörlerde anti-östrojen tedavilere direnç ve metastaz oluşmasında rol oynayan bir alt ünitelerdir. MED7 (Mediator complex protein 7) ise ER pozitif luminal subtiplerdeki tümörlerde iyi prognozla ilişkili olduğu bildirilen bir alt ünite. MED1 ekspresyonunun vasküler invazyona işaret ettiği ve düşük MED7 seviyesinin vasküler invazyonla ilişkili olduğu literatürde belirtilmiştir. Çalışmamızın amacı bu iki proteinin karsinoma in situ lezyonlarında ve invaziv meme karsinomlarında ekspresyon yaygınlığı ve yoğunluğunun saptanması, invaziv tümörlerde histolojik grade, hormon reseptör profili, moleküler alt tip, lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisinin belirlenmesidir. Karsinoma in situ ve invaziv karsinomun birlikte görüldüğü vakalarda elde edilecek sonuçlar, in situ lezyonların invaziv karsinoma progresyonu açısından immünohistokimyasal belirteçler yardımıyla tahmin yürütebilme imkanı sağlayacaktır.

4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:

- 18-90 yaş arası toplam 75 kadın hastanın parafin blokları çalışmaya dahil edilecektir.
- Mevcut tanımlanmış prognostik parametreleri gözden geçirmek amacıyla olguya ait eski H&E boyalı ve immünohistokimyasal çalışma preparatlarından da yararlanılacaktır.
- İmmünohistokimya için 10 adet meme kontrol dokusu

• İmmünohistokimyasal yöntemle çalışılacak MED1 ve MED7 antikorları
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri: • 18-90 yaş arası toplam 75 kadın hastanın parafin blokları çalışmaya dahil edilecektir. Vakaların toplam 25'i çeşitli histolojik grade ve tiplerdeki duktal karsinoma in situ olgularından ve lobüler intraepitelyal neoplazilerden, 25'i invaziv duktal karsinoma, 25'i invaziv lobüler karsinoma olgularından seçilecektir. • Kor biyopsiler değerlendirilmeyecektir. Doku kalitesi ve/veya bütünlüğü bozulmuş ise, bloktaki doku miktarı yetersiz ise bu vakalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri: - o Her vakada immünohistokimyasal yöntemle MED1 ve MED7 nükleer ekspresyonu değerlendirilecektir. (Araştırmaya özel ilk kez incelenecek parametrelerdir). - o Olguya ait tanı aşamasında önceden değerlendirilmiş olan parametreler yeniden gözden geçirilecektir. - o İnvaziv tümörler için: Makroskopik tümör çapı, mevcut H&E boyalı lamardan histolojik grade tayini, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, immünohistokimyasal çalışma preparatlarından hormon profili (ER, PR ve CerbB2 ekspresyonu), ki67 yüzdesi, bölgesel lenf nodları göz önüne alınacaktır. (<i>CAP-Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast</i>'in güncel versiyonuna göre değerlendirme yapılacaktır.) - o Karsinoma in situ için: boyut, arktektürel patern, nükleer grade, nekroz, bölgesel lenf nodları. (<i>CAP-Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast</i>'in güncel versiyonu dikkate alınacaktır)
7-Araştırmanın türü ve tasarımı: Araştırma analitik bir çalışmadır.
8- Araştırma hipotezi: Memenin invaziv ve in situ tümörlerinde MED1 ve MED7'nin immünohistokimyasal ekspresyonu diğer klinikopatolojik parametrelerle değerlendirildiğinde prognostik belirteç olarak kullanılabilir.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde 2016-2020 yılları arasında değerlendirilen lumpektomi ve mastektomi materyalleri değerlendirmeye alınacaktır. Yaşları 18 ila 90 arasında değişen 25 adet karsinoma in situ, 25 adet invaziv duktal karsinoma ve 25 adet invaziv lobüler karsinoma vakasına ait parafin bloklardan çalışma yürütülecektir. Sadece kadın hastaların blokları değerlendirilecektir.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler: Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS programıyla değerlendirilecektir. 2'den fazla grup arasındaki fark Kruskal-Wallis testi, 2 grup arasındaki fark Mann-Whitney U testiyle değerlendirilecektir. Parametreler arasındaki korelasyon için Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı kullanılacaktır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilecektir. Gerekli olduğu takdirde farklı istatistiksel testler de kullanılacaktır.

11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:

MED1 ekspresyonunun anti-östrojen tedavilere direnç ve artmış lenfovasküler invazyon ile kötü prognoz, MED7'nin ise ER pozitif luminal subtiplerdeki meme kansinomlarında iyi prognozla ilişkili olduğu literatürde ifade edilmektedir. MED7'nin meme tümörlerindeki ekspresyonu üzerine yapılmış literatürde sadece bir adet çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmada yalnızca invaziv tümörler değerlendirilmiştir. Çalışmamızla hem kendi merkezimizdeki olgulardan elde edilen sonuçları, hem de daha önce çalışılmamış olan duktal karsinoma in situ ve lobüler intraepitelyal neoplazi olgularına ait sonuçları elde etmek mümkün olacaktır. Bu proteinlerin ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisinin belirlenmesiyle elde edilecek sonuçlar, gelişen meme kanserlerinde bu proteinlerin rolünü aydınlatmaya, hastaların prognozunu ve belki de gelecekte tedavi süreçlerinin belirlenmesine katkıda bulunabilecektir.

12-Açıklamak istediğiniz diğer konular: -

Tez danışmanı:

Uzm. Dr. Esra UÇARYILMAZ ÖZHAMAM
Kontrol edilmiştir ve uygundur.

İmza

**Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

**Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)*

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelermelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarımı tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Yasemin ÖZERDEM
Kurumu	SBÜ Ankara Nümune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Alanı	Tıbbi Patoloji
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle)	Memenin invaziv ve insitukarsinomlarında MED1 ve MED7 ekspresyonlarının klinikopatolojik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	İnvaziv ve in situ meme karsinomlarında MED1 ve MED7'nin immünohistokimyasal ekspresyonu, histolojik grade ve hormon reseptörleri gibi tümöre ait diğer parametrelerle birlikte prognostik belirteç olarak kullanılabilir mi?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Meme kanseri en sık görülen kanserlerden biridir. Bu nedenle günlük pratikte sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. MED1, ER pozitif tümörlerde anti-östrojen tedavilere direnç ve metastaz oluşmasında rol oynayan bir alt ünedir. MED7 ise ER pozitif lüminal alttıplerde tümörlerde iyi prognozla ilişkili olarak bildirilmiştir. Ayrıca yüksek MED1 ekspresyonunun vasküler invazyona işaret ettiği buna karşılık düşük MED7 ekspresyonunun vasküler invazyonla ilişkili olduğu rapor edilmiştir.
3-Araştırma amacı (Objectives)	Meme kanserinde tedaviye direnç ve metastazla ilişkili olduğu bildirilen MED1 ile prognozla ilişkili olduğu rapor edilen MED7'nin immünohistokimyasal ekspresyonunun invaziv ve insitukarsinomlarda değerlendirilmesi ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.
4-Hipotez (Hypothesis)	Memenin invaziv ve in situ tümörlerinde MED1 ve MED7'nin immünohistokimyasalekspresyonları prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir. Açıklama: Hastaların sağkalım bilgileri sunulmadığı sürece belirteçlerin prognostik değeri hakkında ancak dolaylı olarak bilgi edinilebilecektir. Bu durumda ancak 'MED1 ve MED7 ekspresyonu prognostik belirteçler ile uyumludur.' denilebilir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Analitik
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)	Ankara Numune Eğ.ve Ar. Hastanesi Patoloji Bölümü
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)	2016-220 yılları arasında lumpektomi yapılarak patoloji kliniğinde değerlendirilen ve invaziv meme karsinomu ve in situkarsinom tanısı alan 75 hasta
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome)	Birincil değişken olarak MED1 ve MED7 ekspresyonlarının invazivkarsinomlardamakroskopik tümör çapı, histolojik grade, lenfovasküler ve perinöralinvazyon varlığı, ER, PR ve CerbB2 ekspresyonu, ki67 yüzdesi, bölgesel lenf nodu tutulumunun değerlendirileceği belirtilmiştir. İnsitukarsinomlar için de, boyut, yapısal patern, nükleer derece, nekroz ve bölgesel lenf nodudeğerlendirilmesi birincil sonuç değişkeni olarak belirtilmiştir. İkincil sonuç değişkeni belirtilmemiştir. Açıklama: Araştırmacı MED1 özellikle tedaviye direnç geliştiren hastalarda eksprese olduğunu belirtmiştir. Ancak planlanan çalışmada bu konuyu değerlendirecek bir parametre bulunmamaktadır. (hastanın tedaviye cevabı, nüksü vs)
9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)	Araştırmada 3 alt grutan oluşan toplam 75 hastaya ait lamlar incelenerek seçilen parafin bloklar MED1 ve MED7 ile immünohistokimyasal olarak boyanarak değerlendirilecektir. Boyama yoğunluğu ve yaygınlığı diğer prognostik parametrelerle karşılaştırılacaktır.

	Açıklama: Araştırmada invazivkarsinomlar kendi içinde ER/PR+ ve triple negatifler olarak ayrılacak mı? Eğer olgular karışık olarak seçilecekse bu türler farklı şekilde geliştiği için yollarıyla ilgili sağlıklı yorum yapmak mümkün olmayacaktır. Kaldıkı MED ekspresyonunun bu gruplar arasında farklı sonuçlara işaret ettiği bildirilmektedir. Bu konunun gözönünde bulundurulmasında yarar vardır. Ayrıca, bazı proteinler fosforilasyonla aktif hale geldiği için, fosforile formlarının ekspresyonu ile olmayan formlarının ekspresyonları farklı durumlara işaret etmektedir. Özellikle MED1 de fosforile haliyle aktifleşen bir molekül olduğu için antikor seçiminden önce literatür araştırması ile uygun antikorun teyit edilmesi önerilir.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	Toplam 75 hasta; alt gruplarda invazivkarsinom tanısı olan 25 hasta, in situ karsinom tanısı olan 25 hasta, invazivlobülerkarsinom tanısı olan 25 hasta Açıklama: Hasta sayıları istenilen sonuçları ortaya koymaya yetmeyebilir. Araştırmacıların bunu göz önünde bulundurması gerekir. Ayrıca alt grupların homojen olmayışı da değerlendirmeyi zorlaştıracaktır. Kontrol grubunun nonneoplastik olgulardan mı yoksa tümöre komşu alanlardan mı seçileceği belirtilmemiş. Literatürde çelişkili sonuçlar varsa, çalışmanın daha sağlıklı olması açısından nonneoplastik olguların seçilmesi tavsiye edilir.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Kruskal Wallis testi, Mann Whitney U testi, Sperman korelasyonu
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	Retrospektif bir çalışma olup uygun yerel etik kurul onayı alındığında herhangi bir etik sorun görülmemektedir.
13- Anahtar kelimeler (Keywords)	MED1, MED7, meme invazivkarsinom, meme karsinoma in situ
Hakemin kararı	(.....) Tez konusu uygundur. (...X.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç.Dr.Tuba Dilay Kökenek Ünal SBU Kayseri SAUM 20.06.2019

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Yasemin ÖZERDEM
Kurumu	SBÜ Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Uzmanlık Alanı	Tıbbi Patoloji Bölümü
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle)	Memenin invaziv ve in situ karsinomlarında MED1 ve MED7 ekspresyonlarının klin parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	İnvaziv ve in situ karsinomlarında MED1 ve MED7'nin ekspresyonu, histolojik grade, hormon reseptörleri gibi tümöre ait diğer parametrelerle birlikte prognostik belirteç olarak kullanılabilir mi?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	MED1 ve MED7 proteinlerinin ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkilendirilmesi ve elde edilecek sonuçların hastaların prognozu ve tedavi süreçleri ile ilişkisi
3-Araştırma amacı (Objectives)	Meme kanseri, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda en sık kanserdir. İnvaziv ve preinvaziv meme tümörleri ile günlük patoloji pratiği karşılaşılmaktadır. MED1 (Mediator complex protein 1), ER (östrojen reseptörü) tümörlerde anti-östrojen tedavilere direnç ve metastaz oluşumunda rol oynayan proteinlerdir. MED7 (Mediator complex protein 7) ise ER pozitif luminal subtip tümörlerde iyi prognozla ilişkili olduğu bildirilen bir alt ünite olarak tanımlanmıştır. Çalışmanın amacı, MED1 ve MED7 proteinlerinin karsinoma in situ lezyonlarında ve invaziv meme karsinomlarında ekspresyon düzeyleri, yaygınlığı ve yoğunluğunun saptanması, invaziv tümörlerde histolojik grade, reseptör profili, moleküler alt tip, lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu sayısı gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisinin belirlenmesidir.
4-Hipotez (Hypothesis)	Memenin invaziv ve in situ tümörlerinde MED1 ve MED7'nin immünohistokimyasal ekspresyonu diğer klinikopatolojik parametrelerle değerlendirildiğinde prognostik belirteç olarak kullanılabilir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Araştırma, analitik bir çalışmadır.
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)	SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)	SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde 2016-2020 yılları arasında değerlendirilen lumpektomi ve mastektomi materyalleri değerlendirilmeye alınacaktır. Yaşları 18 ila 90 arasında değişen 25 adet karsinoma in situ, 25 adet invaziv duktal karsinoma ve 25 adet invaziv lobüler karsinom tanısı alan kadın hastalara ait 75 blokardan çalışma yürütülecektir.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome)	Her vakada immünohistokimyasal yöntemle MED1 ve MED7 nükleer ekspresyon değerlendirilecektir. (Araştırmaya özel ilk kez incelenecek parametrelerdir), • Olguya ait tanı aşamasında önceden değerlendirilmiş olan parametreler yeniden gözden geçirilecektir. • İnvaziv tümörler için: Makroskopik tümör çapı, mevcut H&E boyalı histolojik grade tayini, lenfovasküler ve perinöral invazyon, immünohistokimyasal çalışma preparatlarından hormon profili (ER, PR, progesteron reseptörü), ki67 yüzdesi, bölgesel lenf nodları göz önüne alınacak Protocol for the Examination of Specimens From Patients With

	<i>Carcinoma of the Breast</i> "in güncel versiyonuna göre değerlendirme yap Karsinoma in situ İçin: boyut, arktektürel patem, nükleer grade, nekro lenf nodları. (<i>CAP-Protocol for the Examination of Specimens From Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast</i>" in güncel dikkate alınacaktır)
9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)	18-90 yaş arası toplam 75 kadın hastanın parafin blokları çalışmaya dahil ed - Mevcut tanımlanmış prognostik parametreleri gözden geçirmek amacıyla ol ait eski H&E boyalı ve immünohistokimyasal çalışma preparatlarından da yararlanılacaktır. - İmmünohistokimya için 10 adet meme kontrol dokusu seçilecektir. - İmmünohistokimyasal yöntemle çalışılacak MED1 ve MED7 antikorları uygu
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower)	Yaşları 18 ila 90 arasında değişen 25 adet karsinoma in situ, 25 adet invaziv karsinoma ve 25 adet İnvaziv lobüler karsinoma vakasına ait parafin bloklarda yapılacaktır. Kor biyopsiler değerlendirilmeyecektir. Doku kalitesi ve/veya bü bozulmuş ise, bloktaki doku miktarı yetersiz ise bu vakalar çalışmaya edilmeyecektir.Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS programıyla değerlendirilecekti
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS programıyla değerlendirilecektir. 2'den arasındaki fark Kruskal-Wallis testi, 2 grup arasındaki fark Mann-Whitney değerlendirilecektir. Parametreler arasındaki korelasyon için Spearman'ın sıralam katsayısı kullanılacaktır. p<0.05 anlamlı kabul edilecektir. Gerekli olduğu tal istatistiksel testlerde kullanılacaktır.
12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations)	Memenin invaziv ve in situ tümörlerinde MED1 ve MED7'nin immünohistokimyasal ekspresyonu, diğer klinikopatolojik parametrelerle değerlendirildiğinde prognostik b olarak kullanılabilir.
13- Anahtar kelimeler (Keywords)	MED1 , MED7, meme karsinomu, in situ karsinom
Hakemin kararı	(XXX) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirm yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	DOÇ.DR.MÜVEDDET BANU YILMAZ ÖZGÜVEN SBÜ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SUAM, TIBBİ PATOLOJİ BÖLÜMÜ 24.06.2019

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	Dr. Yasemin ÖZERDEM
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Tıbbi Patoloji
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	SBÜ Ankara Numune SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof. Dr. Sibel BEKTAŞ
Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	27.07.2019
Karar No:	10/2019
Tez Konusu:	() Uygundur. (X) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:

1-Tez konusu onay formu

2-Tez konusu hakem değerlendirme formu