

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

**MEME TÜMÖRLERİNDE BAZAL FENOTİPİN MORFOLOJİK,
İMMUNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE PROGNOSTİK
FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ASLI ÇAKIR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ÖMER ULUOĞLU

ANKARA

NİSAN 2010

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

**MEME TÜMÖRLERİNDE BAZAL FENOTİPİN MORFOLOJİK,
İMMUNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE PROGNOSTİK
FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ASLI ÇAKIR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ÖMER ULUOĞLU

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-
01/2009-17 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
NİSAN 2010

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresi boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak yetişmemde büyük katkıları bulunan değerli hocalarım, Patoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Gülen Akyol, tez danışmanım Prof. Dr. Ömer Uluoğlu, Prof. Dr. Leyla Memiş, Prof. Dr. Ömür Ataoğlu, Prof. Dr. Ayşe Dursun, Doç. Dr. Aylar Poyraz, Doç. Dr. Nalan Akyürek ve Doç. Dr. Özlem Erdem, Yrd. Doç. Dr. İpek Işık Gönül, Yrd. Doç. Dr. Özgür Ekinci, Yrd. Doç. Dr. Pınar Uyar Göçün, Yrd. Doç. Dr. Güldal Yılmaz'a, dostluklarını esirgemeyen, birlikte çalıştığım sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm laboratuvar personeline, desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim eşim Tansel Çakır'a ve aileme en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated Protein
BBA	Büyük büyütme alanı
BBMK	Bazal benzeri meme karsinomu
BCL2	B-cell lymphoma 2
BDMK	Bazal dışı meme karsinomu
BRCA1	Breast cancer type 1
BRCA2	Breast cancer type 2
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
CN	Coğrafik nekroz
DKIS	Duktal karsinoma in-situ
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMA	Epithelial membrane antigen
ER	Östrojen reseptörü
GATA 3	Globin transcription factor 3
GEP	Gen ekspresyon profili
GN	Gerçek negatif
GP	Gerçek pozitif
HER2 (HER-2/neu , c-erb-B2)	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü reseptörü 2
IDK	İnvaziv duktal karsinom
İHK	İmmunhistokimyasal
İLK	İnvaziv lobüler karsinom
KIS	Karsinoma in situ
LOH	Loss of heterozygosity
MB	Meme başı
NE	Nöroendokrin
NPD	Negatif prediktif değer
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
PPD	Pozitif prediktif değer
PR	Progesteron reseptörü
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
SK	Sitokeratin
SMA	Smooth muscle actin (düz kas aktini)
SN	Santral nekroz
SS	Santral skar
YN	Yalancı negatif
YP	Yalancı pozitif

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Memenin Histolojisi	3
2.2 Meme Tümörü Gelişiminde Risk Faktörleri	4
2.3 Etyoloji ve Patogenez	6
2.4 Karsinogenez ve Tümör Progresyonu.....	8
2.5 İnvaziv Meme Karsinomlarının Sınıflaması	10
2.5.1 Morfolojik Sınıflama	10
2.5.2 Moleküler Sınıflama	21
2.6 Meme Karsinomlarında Morfolojik Prognostik Faktörler	27
2.7 Meme Karsinomlarının Klinik ve Patolojik TNM Sınıflaması.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 Olguların Seçilmesi.....	33
3.2 Morfolojik Parametreler.....	34
3.3 Doku Mikroarrayi Kullanılarak Olguların Hazırlanması.....	36
3.4 İmmunhistokimyasal Boyama	36
3.5 Floresan İn-Situ Hibridizasyon Yöntemi	39
3.6 Bazal Benzeri Meme Karsinomunun Tanımlanması	41
3.7 İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tümör Karakteristikleri	43
4.2 Bazal Benzeri Meme Karsinomları.....	49
4.3 Bazal Benzeri Meme Karsinomlarının, BDMK ve Alt Grupları ile Kıyaslaması.....	55
4.4 İmmunhistokimyasal Bulgular.....	62

5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇLAR	90
7. KAYNAKLAR	94
8. ÖZET	110
9. SUMMARY	113
10. ÖZGEÇMİŞ	115

1. GİRİŞ

Meme kanseri, 2009 yılı öngörülen verilerine göre kadınlarda tüm kanserler arasında %27 ile en sık nonkutanöz neoplazidir. Akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerde 2. sıradadır (1). Meme kanseri, morfolojisi, moleküler genetiği, biyolojik ve klinik seyri ile çeşitlilik gösteren oldukça heterojen bir tümör grubudur (2-3).

Yaş, histolojik derece, tümör boyutu, östrojen reseptör (ER) durumu gibi klinik ve patolojik prognostik faktörler hastaların adjuvan hormon tedavisi, radyoterapi ve kemoterapiye ihtiyaçları olup olmadıklarını belirlemek için kullanılmaktadır. Fakat bu geleneksel prognostik faktörler, bireysel farklılıklar ve meme tümörlerinde gözlenen heterojenite nedeniyle her hastada prognozu belirlemede, tedaviyi yönlendirmede, lokal rekürrens ve mortaliteyi önlemede yeterli başarıyı gösterememektedir (4).

Perou ve ark, 2000 yılında meme tümörlerini intrinsek gen seti ile gen ekspresyon profiline dayanarak sınıflamış ve meme karsinomlarının önemli biyolojik ve klinik farklılıklar içeren bir kaç ana grupta toplanabileceğini göstermiştir. Aynı grup takip eden çalışmalarında bu sınıflamayı genişletmiş ve meme tümörlerini ‘Luminal A’, ‘Luminal B’, ‘Normal meme benzeri’, ‘human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) aşırı eksprese eden’ ve ‘Bazal benzeri’ olmak üzere 5 gruba ayırmıştır (5-6). Bu moleküler sınıflama ile meme kanserlerinde gözlenen

heterojenitenin moleküler temeli ortaya koyulmakta ve hasta takibinde, tedavi seçiminde önemli rol oynayan prognostik bilgiler elde edilmektedir (7).

Bu gruplar arasında bazal benzeri meme karsinomları (BBMK), daha genç yaşta görülmeleri, karakteristik morfolojileri, yüksek dereceli olmaları, kötü prognozları, spesifik tedavilerinin olmaması nedeniyle patologların ve onkologların dikkatini çekmektedir (8). Bazal benzeri meme karsinomlarını tanımlamada altın standart her ne kadar gen ekspresyon profili (GEP) olsa da, gerek yüksek maliyeti ve her merkezde olmaması gerekse taze veya dondurulmuş dokuya ihtiyaç duyulması nedeniyle günlük patoloji pratiğinde kullanımı yaygın değildir. Bu yüzden çeşitli immunhistokimyasal belirteçlerden oluşan panellerin yardımıyla bazal benzeri gruptaki meme tümörleri tanımlanmaya çalışılmaktadır.

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında 2006-2009 yılları arasında tanı almış meme karsinomlarında, immunhistokimyasal yöntemler ile tanımlanan bazal benzeri fenotipin sıklığını saptamak, bazal dışı meme karsinomları (BDMK) ile kıyas olarak morfolojik özelliklerini araştırmak, bu morfolojik özelliklerin hangi oranlarda bazal benzeri fenotipi tahmin etmede yol gösterici olduğunu belirlemek ve patolojik prognostik faktörler ile ilişkisini saptamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Memenin Histolojisi

Meme, benign ve malign lezyonlara neden olan özelleşmiş epitel ile döşeli 6-10 adet ana duktus sistemi ve stromadan oluşmaktadır. Büyük duktuslar dallanarak terminal duktusları ve terminal duktuslar da dallanarak asinilerden oluşan lobülleri oluşturmaktadır (9). Meme karsinomları meme epitelinden ve sıklıkla da ana fonksiyonel birim olan terminal duktolobüler birimden kaynaklanmaktadır (10).

Duktus ve lobülleri; yerleşimleri, immunfenotipleri ve hatta global gen ekspresyon profilleri farklılık gösteren 2 hücre tipi döşemektedir. İçte yer alan, iyi farklılaşmış, ‘Luminal/glandüler epitel hücreleri’ düşük moleküler ağırlıklı keratinler olan sitokeratin 7 (SK 7), SK 8/18, SK 19, EMA, ER, progesteron reseptörü (PR), MUC-1 α -6 integrin, GATA 3, bcl2 ve epitel hücre adezyon moleküllerini eksprese etmektedir. Dışta bazal membran üzerinde yer alan ‘Myoepitelyal hücreler’, myofilamanları içermekte ve hem epitelial hem de düz kas hücre özelliklerini göstermektedir. Düz kas aktini (smooth muscle actin, SMA), p 63 ve bazal SK’leri (SK 5, SK5/6, SK17, SK14) eksprese etmektedir (2, 9, 11-12). Bazal SK’ler myoepitelyal hücreler haricinde değişen paternlerde, hem büyük duktusların hem de terminal duktolobüler ünitenin bir grup luminal hücrelerini de boyamaktadır. Bu hücrelerde myoid farklılaşma görülmemektedir. Bu yüzden normal meme dokusunda, ‘bazal hücre’ terimi hem myoepitelyal hücreler, hem de düz kas belirteçlerine

bakılmaksızın, bazal sitokeratinleri eksprese eden luminal veya bazal yerleşimli özelleşmiş hücreler için kullanılmaktadır (12-13). Luminal ve myoepitelyal hücrelerin terminal duktuslardaki kök hücrelerden köken aldığı kabul edilmektedir (14).

2.2 Meme Tümörü Gelişiminde Risk Faktörleri

Cinsiyet: En önemli risk faktörüdür. Meme kanserlerinin sadece %1'i erkeklerde görülmektedir (9).

Yaş: Yirmi beş yaşından önce meme karsinomu çok nadir olup ortalama görülme yaşı 61'dir. Genç kadınlardaki meme karsinomlarının yarısında kötü prognostik özellikler olan, ER negatifliği veya HER2 pozitifliği dikkati çekmektedir. Östrojen reseptörü negatif ya da HER2 pozitif tümörler aynı zamanda 40 yaş üzerindeki kadınlarda görülen tümörlerin de 1/3'ünü oluşturmaktadır (9).

Reproduktif dönem: Erken menarş (11 yaşından önce) ve geç menopoz meme kanseri riskini artırmaktadır. Gebelik, süt üreten luminal hücrelerin terminal diferansiasyonuna neden olmakta ve bu hücreleri kanser öncülü potansiyel

havuzundan uzaklaştırmaktadır. İlk gebeliğini 20 yaşından önce tamamlamış olan kadınlarda, hiç doğum yapmamış kadınlara kıyasla meme kanseri riski yarı yarıya azalmaktadır. Benzer şekilde laktasyon da ovulasyonu baskıladığı ve luminal hücrelerin terminal farklılaşmasını tetiklediği için, emzirme süresi arttıkça meme kanseri gelişim riski azalmaktadır (9-10, 15).

Aile hikayesi: Birinci dereceden akrabalarında meme kanseri varlığında, kişide meme kanseri gelişme riski artmaktadır (9).

Atipik hiperplazi: Meme biyopsisinde atipik hiperplazi gözlenen hastalarda invaziv meme karsinom riski artmaktadır. Atipi içermeyen proliferatif meme lezyonlarında ise risk artışı daha az olmaktadır (9).

Östrojen maruziyeti: Menopoz sonrası hormon yerine koyma tedavisi, meme kanseri riskini 1.2 ile 1.7 kat artırmaktadır. Tedaviye progesteronun eklenmesi bu riski daha da arttırmaktadır. Ooferektomi ile endojen östrojenin azalması, östrojenin etkisini ve östrojen yapımını önleyen ilaçlar, ER pozitif meme kanseri riskini azaltmaktadır (9).

Radyasyon maruziyeti: Göğüs duvarına radyasyon maruziyeti, özellikle genç yaşta ve yüksek dozda olduğunda, meme kanseri gelişim riskini artırmaktadır (9).

Karşı meme veya endometriumda karsinom varlığı: Meme kanseri olan kadınlarda, karşı memede de kanser gelişme riski düşüktür. Ancak, BRCA1 ve BRCA2 gibi germline mutasyonları içeren kadınlarda bilateral meme kanseri gelişme riski artmaktadır. Hem endometrium hem de meme kanserinde uzamış östrojen uyarısı gibi ortak risk faktörleri bildirilmektedir (9).

Obesite: Kırk yaşından önce obez olan kadınlarda, düşük progesteron seviyesi ve anovulatuvar sikluslar nedeniyle, meme kanseri gelişim riski azalmakta ancak postmenopozal dönemde obez olan kadınlarda yağ depolarından östrojen sentezi nedeniyle bu risk artmaktadır (9-10).

2.3 Etiyoloji ve Patogenez

Meme kanseri gelişiminde başlıca ana risk faktörleri hormonlar ve genetik yatkınlıktır. Bu nedenle meme kanserleri muhtemelen hormon maruziyeti ile ilişkili

olan sporadik vakalar ve germline mutasyonu ile ilişkili olan herediter vakalar olarak ikiye ayrılabilir.

Herediter meme kanserleri:

Meme kanserlerinin yaklaşık %12'sinde birincil neden, duyarlı gen veya genlerin kalıtımıdır (16). Bazı ailelerde artmış meme kanseri riski yüksek penetransa sahip meme kanseri geninde tek bir mutasyonun sonucudur. Tek mutasyon gösteren en önemli genler BRCA1 ve BRCA2'dir. Bu iki gene ait mutasyon, tüm meme kanserlerinin %3'ünde bulunmaktadır. BRCA2 erkek meme kanserleri ile daha sık ilişkilidir. BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcıları ayrıca over, prostat, pankreas karsinomu gibi diğer epitelyal kanserler için de artmış risk göstermektedir (9).

BRCA1 ilişkili meme kanserleri sıklıkla az farklılaşmış olup 'medüller özellikler' içermektedir. Hormon reseptörlerini (ER, PR) eksprese etmemekte ve HER2 artmış ekspresyonu göstermektedir. BRCA2 ilişkili meme kanserleri de genellikle az farklılaşmıştır fakat BRCA1 kanserlerine göre daha sık ER pozitifliği görülmektedir (9).

Tek gen kökenli p53 germline gen mutasyonu (Li Fraumen sendromu), CHEK2'de germline mutasyonu (Li Fraumen varyant sendromu) ve tümör supresör genleri olan PTEN (Cowden sendromu), LKBI/STK11 (Peutz Jegher sendromu),

ATM (ataksi telenjektazi) mutasyonları da herediter meme kanserlerinin %10'undan azında görülmektedir(9).

Sporadik meme kanserleri:

Sporadik meme kanserleri için ana risk faktörleri hormonal maruziyet ve bununla ilişkili olan cinsiyet, menarş ve menopoz yaşı, üreme hikayesi, emzirme ve ekzojen östrojendir. Sporadik kanserlerin çoğunluğu postmenapozal kadınlarda oluşmaktadır ve ER pozitifdir (9).

Hormonlar, premalign veya malign hücrelerin ve tümör gelişimine neden olabilecek normal epitelyal ve stromal hücrelerin büyümesini, proliferasyonu uyarmakta, bunun sonucunda da DNA hasar riskini artırmaktadır (9). Östrojen ve östrojen sentez-metabolizmasında rol oynayan çeşitli genlerin karsinogenez üzerinde direkt etkileri olabilmektedir (17).

2.4 Karsinogenez ve Tümör Progresyonu

Meme tümörlerinin gelişiminde en erken basamak; çoğalmayı önleyen uyarıların kaybı, öncü çoğalma faktörlerinde artma veya apoptoziste azalma ile

meydana gelen proliferatif değişikliklerdir. Atipik proliferatif lezyonlarda (atipik duktal hiperplazi ve atipik lobüler hiperplazi gibi) hormon reseptör ekspresyonunda artış ve bir kısmında heterozigosite kaybı (Loss of heterozygosity, LOH) saptanmaktadır. Karsinoma in-situların (KİS) hepsinde LOH mevcut olup yüksek dereceli olanlarında, morfolojik olarak nükleer irileşme, düzensizleşme ve hiperkromaziye neden olan, anöploidi formunda DNA instabilitesi görölmektedir. Karsinomların morfolojik ve biyolojik özellikleri genellikle in-situ evresinde oluşmakta, bu yüzden çoğu vakada in situ lezyon eşlik ettiği invaziv karsinoma benzerlik göstermektedir (9, 18). Son basamak, KİS'den invaziv karsinoma geçişi tanımlayan karsinogenezdır. İnvaziv karsinomlara neden olan spesifik genetik belirteçler tam olarak tanımlanamamıştır (9).

Meme tümörlerindeki heterojenite çeşitli hipotezler ile açıklanmaya çalışılmaktadır. 'Klonal değişim' ve 'kanser kök hücre hipotezi' en popüler iki kavramdır.

Klonal değişim modelinde, kanser hücrelerinin zaman içerisinde birçok farklı mutasyon kazandığı düşünölmektedir. Genetik geçişler ve doğal seleksiyon ile en agresif ve uygun hücreler tümöral ilerleme göstermektedir. Bu hipotezde, tümörün tek hücreden birçok mutasyon sonucunda oluştuğu savunulmaktadır. Tümör büyüdükçe genetik dengesizlik ve kontrolsüz çoğalma yeni mutasyonlara yol açmakta, tümör tarz değiştirmekte; bu da tümör heterojenitesine neden olmaktadır. (19).

Kök hücre yavaş çoğalan erken öncül hücredir. Kanser kök hücre hipotezinde, normal kök hücresi bir dizi değişime uğrayarak “kanser kök hücre” oluşturduğu ve bu hücrelerin, tümörün başlangıç, ilerleme, tümör göçü, tedaviye direnç ve rekürrensinden sorumlu olduğunu belirtmektedir. Kanser kök hücrelerinde de normal erişkin kök hücrelerindeki gibi sınırsız kendi kendini yenileme ve farklılaşma yeteneği bulunmaktadır. Bu özellikler tümörde izlenen hücre çeşitliliğine ve tümör heterojenitesine yol açmaktadır. Çoğu tümör hücresi kanser kök hücre yüzey belirteçlerinin eksprese etmese ve kanser kök hücreleri tümör dokusundaki hücrelerin sadece küçük bir kısmını oluştursa da, tümör göçü ve tedaviye direnç bu hücreler aracılığıyla olmaktadır. Klonal değişim modelinde ise herhangi bir tümör hücresinden mutasyon gelişebileceği ve tüm tümör hücrelerinin tümör ilerlemesinden sorumlu olabileceği öne sürülmektedir (19).

2.5 İnvaziv Meme Karsinomlarının Sınıflaması

2.5.1 Morfolojik Sınıflama

İnvaziv meme karsinomlarının Dünya Sağlık Örgütü’nce kabul görülen morfolojik sınıflaması Tablo 1’de özetlenmektedir.

Tablo 1: Memenin epitelyal tümörlerinin morfolojik sınıflaması (10)

İnvaziv duktal karsinom, başka türlü sınıflandırılmayan
Miks tip karsinom
Pleomorfik karsinom
Osteoklastik dev hücreler içeren karsinom
Koryokarsinomatöz özellikler içeren karsinom
Melanotik özellikler içeren karsinom
İnvaziv lobüler karsinom
Tübüler karsinom
İnvaziv kripriform karsinom
Medüller karsinom
Müsinöz karsinom ve bol miktarda müsin içeren diğer tümörler
Müsinöz karsinom
Kistadenokarsinom ve kolumnar hücreli müsinöz karsinom
Taşlı yüzük hücreli karsinom
Nöroendokrin tümörler
Solid nöroendokrin karsinom
Atipik karsinoid tümör
Küçük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
İnvaziv papiller karsinom
İnvaziv mikropapiller karsinom
Apokrin karsinom
Metaplastik karsinom
Saf epitelyal metaplastik karsinom
Skuamoz hücreli karsinom
İğsi hücre metaplazisi gösteren adenokarsinom
Adenoskuamoz karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Miks epitelyal/mezenkimal metaplastik karsinom
Lipidden zengin karsinom
Sekretuar karsinom
Onkositik karsinom
Adenoid kistik karsinom
Asinik hücreli karsinom
Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom
Sebasöz karsinom
İnflamatuar karsinom

İnvaziv Duktal Karsinom:

İnvaziv duktal karsinom (İDK) grubu, invaziv meme karsinomları içerisinde en sık görülen grubu oluşturmaktadır. İnfiltratif duktal karsinom; spesifik tipi olmayan invaziv duktal karsinom; başka türlü sınıflanamayan invaziv duktal karsinom diğer isimlendirmeleridir. Tümörü oluşturan hücreler, birbirleri ile devamlılık gösteren adalar ve kordonlar oluşturmaktadır. Tümör hücrelerinin görünümü çok çeşitli olmakla beraber genellikle bol eozinofilik sitoplazmalı, tek düze veya birden fazla nükleol içeren pleomorfik nükleuslardan oluşmaktadır. Mitoz değişen sayılardadır. %80 vakada genellikle komedo tipte duktal karsinoma in-situ (DKİS) odakları izlenmektedir. Stromada fibroblastik proliferasyondan zengin selüler görünüm, damarlar çevresinde elastosis odakları olabileceği gibi, az miktarda bağ dokusu içerebilmekte veya belirgin hyalinizasyon görülebilmektedir. Kimi zaman yaygın olabilen fokal nekroz odakları bulunmaktadır. Az sayıda vakada belirgin lenfoplazmositoid infiltrasyon tanımlanmaktadır(10, 20).

Bir tümörün İDK olarak adlandırılması için tümörün %50'den fazlasının spesifiye edilemeyen paternde olması gerekmektedir. Eğer duktal komponent %10-49 oranında ve tümörün geri kalanı belli bir tipe uyuyorsa miks tipte karsinom (örneğin; Miks duktal ve lobüler karsinom) olarak isimlendirilmektedir (10).

İnvaziv duktal karsinoma eşlik eden %50'den fazla pleomorfik bizar görünümde tümör dev hücrelerinin varlığında, tümör 'pleomorfik karsinom' olarak

adlandırılmaktadır. Bazı meme tümörlerinin stromasında veya epitelyal komponent arasında değişen sayıda nükleus içeren, farklı boyut ve sayılarda osteoklast tipi dev hücreler izlenebilir. Bu tümörler ‘osteoklastik dev hücreler içeren karsinom’ olarak adlandırılmaktadır. Dev hücrelere eşlik eden epitelyal komponent sıklıkla İDK olmakla beraber daha az oranda invaziv kripriform karsinom, tübüler karsinom, müsinöz karsinom, papiller karsinom, lobüler karsinom da olabilmektedir(10).

İnvaziv Lobüler Karsinom:

İnvaziv lobüler karsinom (İLK), tüm invaziv meme tümörlerinin %14’ünü oluşturmaktadır (21). Solid, alveolar, pleomorfik, apokrin/histiositoid, tübülolobüler alt tipleri tanımlanmış olmakla birlikte en sık klasik formda İLK görülmektedir. Klasik İLK nükleolü belirsiz, küçük yuvarlak–oval nükleuslu, santralinde mukoid inklüzyon bulunduran intrasitoplazmik lümen ve ince bir hat şeklinde sitoplazma içeren hücrelerden oluşmaktadır. Az sayıda mitoz izlenmektedir. Hücreler kollajen fasikülleri arasında tek sıralı kordonlar oluşturmakta, duktus ve damarlar çevresinde hedefe benzer şekilde dizilim göstermektedir. İnvaziv lobüler karsinomlar %70-95 ER, % 60-70 PR pozitif olup bu oranlar İDK’ya kıyasla daha yüksektir. HER2 aşırı ekspresyonu ise İDK’da görülden daha azdır. İmmunhistokimyasal çalışmalar İLK’ların %80-100’ünde E-cadherin ekspresyon kaybı olduğunu göstermektedir(10, 22).

Pleomorfik alt tipinde tümörü oluşturan hücrelerde belirgin nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısının arttığı yüksek histolojik derece saptanmaktadır. Klasik formdan farklı olarak HER2 aşırı ekspresyonu, p53 pozitifliği, bazı vakalarda ER, PR negatifliği görülmektedir ve prognozu daha kötüdür. Solid paternde, klasik lobüler karsinom morfolojisindeki uniform, küçük hücreler tabakalar oluşturmaktadır. Hücreler arasında kohezyon yoktur ve klasik İLK'ya göre daha pleomorfik ve daha fazla mitoz içeren hücrelerden oluşmaktadır. Alveolar varyantta ise tümör hücreleri, en az 20 hücreden oluşan globüler topluluklar şeklinde dizilim göstermektedir. Tübülobüler tipte klasik İLK alanlarına eşlik eden küçük çaplı tübüllerden oluşan tübüler karsinom alanları mevcuttur (10, 22-23). Tüm meme tümörleri içinde en iyi prognoza sahip tip olduğu düşünülmektedir (24).

Tübüler Karsinom:

Saf tübüler karsinom invaziv meme tümörlerinin %2'sinden azını oluşturmaktadır (10). İnvaziv duktal karsinom ile kıyaslandığında daha ileri yaşta görüldüğü, daha küçük boyutta olduğu ve daha az lenf bezi tutulumu yaptığı görülmektedir (25). Karakteristik özelliği tek tabakalı epitel ile döşeli, açık lümeni olan oval, köşeli tübül yapılarından oluşmasıdır. Tübüler karsinom tanısı için bu tübül yapılarının, tümörün en az % 90'ını oluşturması gerekmektedir (26). Tümör hücreleri hafif pleomorfizm içermekte olup küçük ve düzgün sınırlıdır. Çok az sayıda mitoz

izlenmektedir. Tübüler karsinomun bir diğer önemli özelliği de tübüler yapılara eşlik eden hücreden zengin dezmoplastik stroma içermesidir. Hemen her zaman ER ve PR pozitif olup HER-2 ve epidermal büyüme faktör reseptörü (epidermal growth factor receptor, EGFR) negatiftir (25). Tübüllerin myoepitelyal hücre içermemesi ve tübül çevresinde devamlılık göstermeyen bazal membran bulundurmaları ile sklerozan adenozis, mikroglandüler adenozis ve radial skardan ayrılabilir (10). Saf tübüler karsinomların uzun dönem prognozlarının çok iyi olduğu bilinmektedir (23).

İnvaziv Kripriform Karsinom:

İnvaziv kripriform karsinom (İKK), meme karsinomlarının %0.8 ile %3.5'ini oluşturmaktadır. Saf İKK tanısı için tümörün %90'ından fazlasında iyi sınırlı boşluklar içeren, sıklıkla köşeli tümör adalarından oluşan invaziv kripriform paterni görülmelidir. Tümör hücreleri küçüktür ve az-orta derecede pleomorfizm göstermektedir. Mitoz nadirdir. Tümörün hem intraduktal komponentinde hem de aksiller lenf bezi metastazında benzer kripriform yapılar izlenmektedir (27). İnvaziv kripriform karsinomda, ER ve PR yüksek oranda pozitifdir (28). Ayırıcı tanısında adenoid kistik karsinom, karsinoid tümör ve yaygın kripriform patern gösteren DKİS yer almaktadır (10). İnvaziv kripriform karsinomun prognozu çok iyi olup 10 yıllık sağ kalım oranları %90-100'dür (23, 27-28).

Medüller Karsinom:

Kullanılan tanı kriterlerinin katılığına göre tüm meme karsinomları içinde sıklığı %1 ile %7 arasında değişmektedir. Makroskopik olarak yuvarlak, iyi sınırlı, yumuşak kıvamda nekroz ve kanama odakları içerebilen tümörlerdir. Klasik olarak 5 morfolojik özellik tanımlanmaktadır (29):

1. Tümörün %75'inden fazlasını oluşturan tabaklar halinde, 4-5 hücre kalınlığında, aralarında az miktarda stroma bulunduran sinsidyal büyüme paterninin olması
2. Glandüler veya tübüler yapılar içermemesi
3. Diffüz lenfoplazmositik stromal infiltrasyonun bulunması
4. Bol miktarda sitoplazma, genellikle birden fazla nükleol bulunduran veziküler nükleuslu, orta-yaygın pleomorfizm gösteren, sık mitoz içeren tümör hücrelerinden oluşması
5. Küçük büyütmede tümör sınırlarının düzgün, iter tarzda olması

Tanımlanan bu özelliklerden sinsidyal paterne eşlik eden 2 veya 3 kriter varlığında tümör atipik medüller karsinom veya medüller özellikler içeren İDK olarak isimlendirilmektedir (29). Günlük patoloji pratiğinde medüller karsinomun uygulanabilirliği daha yüksek olan en karakteristik özellikleri, sinsidyal büyüme paterni, tübül formasyonunun olmaması, lenfoplazmositik infiltrasyon ve %25'ten az tümör nekrozunun varlığı olarak tanımlanmıştır (30).

Medüller karsinom tipik olarak ER negatiftir ve düşük oranlarda *cerbB2* artmış ekspresyonu göstermektedir (31). *BRCA1* germline mutasyonu içeren hastalarda %8-13 oranında medüller karsinom varlığı bildirilmektedir. Benzer şekilde medüller karsinom tanılı hastaların %11'inde *BRCA1* germline mutasyonu mevcuttur (32). Medüller karsinom, İDK'ya kıyasla daha yüksek oranda *TP53* mutasyonu içermektedir (33). Farklı tanı kriterleri kullanması nedeniyle medüller karsinomun 10 yıllık sağ kalımına ait %50 ile %90 arasında değişen farklı veriler bulunmaktadır (29).

Müsinöz Karsinom:

Saf müsinöz karsinom tüm meme karsinomlarının %2'sini oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı İDK'lara kıyasla daha yüksek olup 60 yaş üzeridir (34). Tipik makroskopik görünümü parlak, jelatinöz, iter tarzda sınırları olan yumuşak kıvamda kitledir (35). Fibröz septalar ile bölünmüş mukus gölcüğü içinde yüzen dar eozinofilik sitoplazmalı, tekdüze, yuvarlak nükleuslu tümör hücre gruplarından oluşmaktadır (10). Nöroendokrin farklılaşma gösterebilirler (35). Müsinöz karsinomlar yüksek oranlarda ER ve PR pozitifdir. Genel olarak saf müsinöz karsinomların prognozu çok iyi olup 10 yıllık sağ kalım oranları %80-100'dür (34).

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom:

Taşlı yüzük hücreli karsinomlar memenin müsin üreten karsinomlarının alt grubunda yer almaktadır. Nükleusu kenara iten intraselüler müsin içeren tek tek veya kordonlar yapan hücrelerden oluşmaktadır. Lobüler karsinom ile ilişkili olabilmektedir (36).

Nöroendokrin Tümörler:

Meme karsinomlarının %2-5'ini oluşturmaktadır. En sık 6. ve 7. dekatta görülmektedir. Memenin primer nöroendokrin (NE) tümörleri, gastrointestinal sistem ve akciğerdeki NE tümörlere benzer morfolojidedir. Değişen oranlarda müsin salgılayabilirler. Hücre tipine göre küçük hücreli, büyük hücreli ve solid NE karsinom olarak alt tiplere ayrılmaktadır. Nöroendokrin karsinom tanısı için tümör hücrelerinde NE belirteçler ile %50'den fazla pozitif boyanma görülmesi gerekmektedir (10).

İnvaziv Papiller Karsinom:

İnvaziv papiller karsinomlar, invaziv meme tümörlerinin %1-2'sinden azını oluşturmaktadır. Çoğu papiller karsinom, papiller DKİS'den gelişmektedir. İnvaziv komponenti papiller yapıda olabileceği gibi İDK paterninde de olabilmektedir. Ekspansil büyüyüp, iyi gelişmiş papiller yapılar içermektedir. Tümör hücreleri

amfofilik sitoplazmalı, orta derecede pleomorfik nükleuslu olup apikal çıkıntılar bulundurmaktadır. Sıklıkla ER ve PR pozitifdir. Göreceli olarak iyi prognoza sahiptir (10, 20, 37).

İnvaziv Mikropapiller Karsinom:

İnvaziv meme karsinomları içerisinde saf invaziv mikropapiller karsinom insidansı %0.9 ile %1.7 arasında olup, İDK'nın bir parçası olarak da görülebilmektedir (38). Santral fibrovasküler kor içermeyen, stromada boş lakünler içerisinde yer alan, küçük mikropapiller topluluklar oluşturmaktadır. Nükleer pleomorfizm orta derecede, mitotik aktivite düşüktür (39). EMA ve MUC1 boyaları ile bu hücre topluluklarının stromaya bakan yüzlerinde 'ters yüz olmuş' boyanma paterni görülmektedir. İnvaziv duktal karsinom ile kıyaslandığında p53 proteininin aşırı ekspresyonu bildirilmektedir. İnvaziv mikropapiller karsinom yaygın lenfovasküler invazyon ve lenf bezi metastazı yapmakta olup sağ kalım oranları düşüktür (40).

Apokrin Karsinom:

Apokrin karsinom sıklığı ışık mikroskopik inceleme ile % 1-4 arasında değişmekte olup immunhistokimyasal çalışmalarda GCDFP-15'in kullanımı ile %12-

72'ye varan oranlar bildirilmektedir (10, 41). Mikroskopik olarak İDK'ya benzer büyüme paterni göstermekte olup tümör hücreleri geniş eozinofilik granüler veya histiosit benzeri köpüksü sitoplazma, belirgin ve sıklıkla çok sayıda nükleol ile karakterlidir (42). Östrojen reseptörü ve PR sıklıkla negatiftir. Apokrin karsinom tanısı verebilmek için tümörün %90'ından fazlasını malign apokrin hücreler oluşturmaktadır (10). Sağ kalım oranları İDK ile benzerlik göstermektedir (43).

Metaplastik Karsinom:

Metaplastik karsinom, adenokarsinom ile baskın olarak işçi hücreli, skuamoz hücreli veya mezenkimal (kondroid, osseöz..) farklılaşma içeren alanların birlikteliği ile karakterli heterojen bir grup neoplaziye verilen genel isimdir. Monofazik olduklarında sadece işçi hücreler içermekte olup bifazik olanlar işçi hücreler ve karsinom hücreleri beraber görülmektedir. Matriks üreten karsinom, karsinosarkom, saf adenoskuamoz ve skuamoz hücreli karsinom bu grupta yer almaktadır. İnvaziv meme karsinomlarının %1'inden azını oluşturmaktadır. Sıklıkla yüksek derecelidir. Hormon reseptör seviyeleri ve c-erb-B2 ekspresyonu düşüktür(10, 44)

İnvaziv meme karsinomlarının daha nadir görülen, ortak özellik olarak şeffaf sitoplazmaya sahip 'Glikojenden Zengin Şeffaf Hücreli Tümör', 'Lipidden Zengin Karsinom', 'Sekretuar Karsinom'; tükürük bezi tümörlerine benzer 'Adenoid Kistik

Karsinom', 'Asinik Hücreli Karsinom'; derinin adneksiyal sebasöz glandlarına benzer morfolojide 'Sebasöz Karsinom' ve küçük eozinofilik granüller içeren geniş eozinofilik sitoplazmaları ile dikkati çeken 'Onkositik Karsinom' çeşitleri de tanımlanmıştır(10).

2.5.2 Moleküler Sınıflama

Geçtiğimiz on yılda binlerce gen ekspresyonun araştırılmasına olanak sağlayan oligonükleotid ve cDNA mikroarraylerinde ilerleme, onkolojik moleküler tıpta yeni bir çağ açmıştır (4). Gen ekspresyon çalışmaları, farklı mikroarray platformları kullanmaktadır. Prognostik 70-gen seti ile belli bir zaman içerisinde metastatik hastalık geliştiren ve geliştirmeyen hastalar arasındaki eksprese olan genleri bulmak amaçlanırken; Standford/Norway intrinsek gen seti ile meme kanserlerinin farklı moleküler alt tiplerine göre sınıflamak hedeflenmektedir (45).

Meme tümörlerinde intrinsek gen seti ile gen ekspresyon profiline dayalı sınıflama, ilk olarak 2000 yılında Perou ve ark tarafından yayınlanmıştır. Bu yazarlar 42 hastaya ait 36 İDK, 2 İLK, 1DKİS, 1 fibroadenom ve 3 normal meme dokusuna ait örneklerde gen ekspresyon paternlerini analiz etmişler ve örnekler arasında, ekspresyonları belirgin farklılık gösteren 496 gen ile intrinsek gen setini oluşturmuşlardır. Bu intrinsek gen seti ve hiyerarşik kümelenme metodunu kullanarak meme tümörlerini, her grubu anlamlı GEP'leri içeren, prognoz ve tedaviye

yanıtları benzerlik gösteren, ‘normal meme benzeri’, ‘luminal epitelyal/ER’, ‘İnsan epitelyal büyüme faktör reseptörünü aşırı eksprese eden (Human epidermal growth factor receptor, HER2 pozitif)’ ve ‘bazal-benzeri’ olmak üzere 4 alt gruba ayırmışlardır (5). Aynı grup izleyen çalışmalarında ‘luminal epitelyal/ER’ grubunu ER içeriği, GEP ve sağ kalıma göre ‘Luminal A’ ve ‘Luminal B’ olmak üzere ikiye bölmüştür (6). Bu alt sınıfların eksprese ettiği belli bir dizi gen Tablo 2’de gösterilmektedir. Gen ekspresyon profili ile tümör morfolojisi, biyolojik davranışı, tedaviye yanıtı ve hastaların klinik seyirleri arasındaki ilişkileri çalışmaya yönelik bir mekanizma geliştirmek amaçlanmaktadır (2, 5, 7).

Tablo 2: Meme tümörü moleküler alt tiplerinin eksprese ettiği bazı genler

Alt tip	Eksprese olan genler	Sıklık
Luminal A	ER α geni, GATA-bağlayan protein 3, X-box-bağlayan protein 1, trefoil faktör 3, hepatosit nükleer faktör 3 α , östrojen ile düzenlenen LIV-1	%50-70
Luminal B	ER topluluklarını da içeren luminal epitel hücrelerine özgü genlerin düşük-orta ekspresyonu	
Normal meme benzeri	Luminal epitel genlerinde düşük ekspresyon Yağ doku, diğer nonepitelyal hücre tipleri, bazal epitel hücreleri tarafından eksprese edilen genler	%5-15
HER2 pozitif	ERB-B2 ve GRB7 ER düşük oranda veya yok	%15-20
Bazal benzeri	Keratin 5, keratin17, laminin, yağ asidi bağlayıcı protein 7, integrin β 4 ER yok	%10-15

Luminal A: Östrojen reseptörü ve PR pozitif olup HER2 negatiftir. Gen imzası ER kontrolü altındaki genler tarafından tayin edilmektedir. Normal luminal hücrelere has olduğu düşünülen transkripsiyon genlerinde artış göstermektedir. Bu gruptaki tümörler sıklıkla postmenopozal kadınlarda görülmekte olup çoğu iyi-orta derecede farklılaşma göstermektedir. Genel olarak yavaş büyüyen ve hormon tedavilerine iyi yanıt veren kanserlerdir(7, 9).

Luminal B: Östrojen reseptörü, PR ve HER2 pozitif olup üçlü pozitif kanserler olarak da adlandırılmaktadırlar. Genellikle histolojik derecesi 1 ve 2 olan tümörlerdir. Luminal gruptaki tümörler, p-cadherin (%80), p53(%85) negatif olup bcl2 (%56) pozitifdir(46). Proliferasyon oranı ve kemoterapiyi yanıt verme olasılığı Luminal A'ya göre daha yüksektir. Lenf bezi metastazı yapmaya eğilimlidirler(7, 9).

Normal meme benzeri: İnvaziv duktal karsinomların %6-10'unu oluşturmaktadır. Bu grup tümörler genellikle iyi farklılaşma göstermekte olup ER pozitif, HER2 negatiftir. Normal meme dokusu ve fibroadenom örneklerine benzer paternde gen ekspresyonu saptanmıştır (5, 9). Çoğu immunhistokimyasal çalışma bu grup tümörleri, karma ekspresyon paterni içermesi nedeniyle çalışmalarına dahil etmemektedir(7).

Her2 pozitif: Meme tümörlerinin %15-20'si bu gruptadır. HER2/neu proteininin artmış ekspresyonu görülmekte olup ER ve PR negatiftir. Bu grup, genellikle histolojik derecesi 2-3 olan, daha az farklılaşmış, yüksek proliferasyon oranına sahip tümörlerden oluşmaktadır. Trastuzumab tedavisine adaydır ve kemoterapiye iyi yanıt vermektedir. Prognozu kötü olup beyne metastaz yapma sıklığı artmıştır(7, 9).

Bazal benzeri: Tüm meme tümörlerinin %15-20'sini oluşturmaktadır. Daha genç yaşta ve premenapozal kadınlarda görülmektedir(3). Bazı yazarlar BBMK'yı ER, PR, HER2 negatif olarak tanımlamakta ve 'üçlü negatif fenotip' olarak adlandırmaktadır(47-48). Ancak BBMK'ların en fazla %85'inde üçlü negatiflik saptanmış olup tüm bazal benzeri karsinomların üçlü negatif olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, tüm üçlü negatif karsinomların da bazal benzeri alt tipinde olmadığı saptanmıştır (6, 49-50).

Bazal benzeri meme tümörlerinin büyük kısmı İDK morfolojisinde olup daha az oranda içsi hücreli, skuamoz metaplazi ve matriks üretimi olan metaplastik karsinom, adenoid kistik karsinom bazal benzeri görünümde olabilmektedir(51-52). Medüller karsinomların %95'inin, BRCA1 ilişkili tümörlerin %88'inin bazal benzeri gen profiline sahip olduğu gösterilmiştir (2).

Çoğu tümör, solid yapıda, tübül oluşumu olmayan, yüksek mitotik aktivite (>25/10 büyük büyütme alanı-BBA) içeren yüksek histolojik dereceye (3/3) sahiptir ve sıklıkla coğrafik nekroz içermektedir. Tümörlerin bazılarında hücre içermeyen santral skar alanı ve şerit benzeri patern oluşturan hücre toplulukları izlenmektedir. Ayrıca bu grupta yer alan tümörler, çevre dokuya doğru iter tarzda büyüme, sinsidyal tümör hücreleri ve belirgin lenfoplazmositik yanıttan oluşan atipik medüller özellikler içermektedir. Çoğu tümör hücresinde yüksek nükleer sitoplazma oranı, dar sitoplazma, kabadan vezikülere değişen kromatin paternine sahip yuvarlak-oval nükleus ve belirgin nükleol mevcuttur (44-46). Tümörlerin bir kısmında, tüm tümör hacminin %10'undan azını oluşturan genellikle tümörün periferinde yerleşen DKİS saptanmaktadır. Az sayıda DKİS (%6-8), bazal benzeri karsinoma benzer immunfenotip içermektedir (48-49, 53). Tanımlanan bu morfolojik özellikler ile BBMK'lar ve HER2 aşırı eksprese eden tümörler histolojik olarak örtüşmektedir (2).

Bazal benzeri meme karsinomları 1 veya daha fazla bazal SK eksprese etmektedir. Sitokeratin 5/6'nın %70, SK 14'ün %41 oranında pozitif olduğu gösterilmiştir. Bazal SK'lar içerisinde en az SK 17 ekspresyonu saptanmaktadır. Bazal benzeri meme karsinomlarının %62-100'ünde luminal keratinler (SK7, SK8/18, SK19) de pozitiflik göstermektedir (47, 51, 54). Bazı BBMK'larda SMA, p63 veya CD10 ekspresyonunun olduğu myoepitelyal farklılaşma saptanmaktadır (53). EGFR immunreaktivitesinin, BBMK'larda %45'ten %75'e değişen oranlarda olduğu bildirilmektedir (47-49, 51, 55). Birçok çalışma farklı immunhistokimyasal (İHK)

metotlar kullanılarak BBMK'yı tanımlamaya çalışmaktadır. Bazı yazarlar tanımlarında, en az bir veya iki bazal SK (SK5, SK14, SK17) ekspresyonunu kullanılırken (55-59), bazıları da bazal SK ekspresyonu yanı sıra ER, HER2 ekspresyonunun olmamasını veya bir bazal SK, EGFR, c-kit pozitifliğine eşlik eden ER, PR, HER2 ekspresyonunun olmamasını tanı kriterleri olarak kullanmaktadır (47, 60). Bu paneller arasında ER ve HER-2 negatifliğine ilaveten SK5/6 ve/veya EGFR pozitifliğinin GEP ile kıyaslandığında bazal benzeri meme kanserini tanımda, %100 özgüllük, %55-76 duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (49, 51). Farklı kriterlerin kullanılması İHK'sal olarak tanımlanan BBMK'nın bileşenlerini etkilemektedir. Bu nedenle standardizasyon için kesin kriterler gerekmektedir (2).

Bazal benzeri meme karsinomlarını tanımlamada yardımcı olabilecek, bazal keratinler ve EGFR haricinde, nestin, p-cadherin, osteonektin gibi başka belirteçler de çalışılmıştır (46, 61-62).

DNA seviyesinde BBMK'lar, diğer alt gruplara kıyasla daha fazla kromozomal kazanım veya kayıp, daha yüksek oranda LOH ve daha az sıklıkla DNA amplifikasyonu göstermektedir (63-64). CHEK2'nin (checkpoint kinaz 2) azalmış ekspresyonu ve p53 mutasyonu, üçlü negatif ve bazal benzeri fenotip gösteren tümörlerde sıktır (9). Bazal benzeri meme karsinomlarında BRCA1 yolağındaki fonksiyon kaybının, medüller ve metaplastik karsinomlarda BRCA1 gen promotor bölgesinin epigenetik sessizleşmesi ile İDK'da ise BRCA1 negatif düzenleyicisi olan ID4'ün artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (65-66).

Çoğu çalışma, BBMK'larda kötü prognoz ile ilişkili olarak, başta beyin ve akciğer olmak üzere uzak organ metastazlarının sık olduğunu ve relapsların daha erken görüldüğünü bildirmektedir. Yüksek proliferasyon oranları, ER negatifliği ve az farklılaşmış olmalarıyla uyumlu olarak BBMK'ların kemoterapiye duyarlı oldukları ve kemoterapi sonrasında %45'e varan oranlarda patolojik tam yanıtın izlendiği saptanmıştır (2-3, 67). Bu tümörlerin EGFR'yi hedef alan ajanlar, karboplatin, PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) enzim inhibitörleri ve platinum tuzlarını içeren tedavilerden fayda görebilecekleri düşünülmektedir (7, 68).

2.6 Meme Karsinomlarında Morfolojik Prognostik Faktörler

Tümör Boyutu: Primer tümör çapı, lenf bezi metastazı ve sağ kalım oranları ile yüksek korelasyon göstermektedir. Tümör boyutu lenf bezi metastazı olmayan hastalarda tümörün yaygınlığının ve tekrarlama olasılığının en kuvvetli göstergelerindendir (69). Mikroskopik ölçülen tümör çapının prognostik önemi daha fazladır (70).

Histolojik Derece: Dereceleme en önemli prognostik faktördür (71). İlk olarak dereceleme sistemi 1928'de Patey ve Scarff tarafından oluşturulmuş (72) olup

günümüzde yaygın olarak kullanılan dereceleme sistemi Elston ve Ellis tarafından modifiye edilen ‘Modifiye Scarff-Bloom-Richardson’ derecelendirme metodudur (73).

İnvaziv duktal karsinom ve diğer tüm invaziv meme tümörleri, tübül/gland oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı değerlendirilerek derecelenmektedir. Bu 3 bileşenin her biri için 1 ile 3 arasında sayı verilmekte ve bu sayılar toplanarak 3 ile 9 arasında bir değer elde edilmektedir (73). Değerlendirmenin nasıl yapılması gerektiği Tablo 3 ve 4’te gösterilmektedir.

Tablo 3: ‘Modifiye Scarff-Bloom-Richardson’ derecelendirme metodu

Özellik				Skor
Tübül / gland oluşumu (Belirgin santral lümen içeren yapılar değerlendirilmelidir.)				
Tümörün %75’inden fazlasında				1
Tümörün %10-75’i				2
Tümörün %10’undan azında				3
Nükleer pleomorfizm (Memenin normal epitel hücrelerinin boyutu ve şekli ile kıyaslanarak değerlendirilmelidir)				
Küçük, düzgün sınırlı, uniform kromatinli nükleus				1
Orta derecede boyut artışı ve şekil farklılığı olan, açık kromatinli, nükleollü seçilebilen veziküler nükleus				2
Belirgin boyut artışı ve şekil farklılığı olan, belirgin ve sıklıkla birden fazla nükleol içeren nükleus				3
Mitoz sayısı (Tümör periferinde, birbiriyle devamlılık gösteren, 10 BBA’da sayılmalıdır. Mitoz sayısına göre verilecek skor kullanılan mikroskopun saha alanına bağlıdır)				
Mikroskop saha çapı	0.44	0.59	0.63	
Mikroskop saha alanı	0.152	0.274	0.312	
Mitoz sayısı	0-5	0-9	0-11	1
	6-10	10-19	12-22	2
	>11	>20	>23	3

Tablo 4: ‘Modifiye Scarff-Bloom-Richardson’ derecelendirme metodu

Toplam skor	Derece	Farklılaşma derecesi
3-5 puan	Derece 1	İyi farklılaşmış
6-7 puan	Derece 2	Orta derecede farklılaşmış
8-9 puan	Derece 3	Az farklılaşmış

Histolojik tip: İnvaziv duktal karsinom ile kıyaslandığında tübüler karsinom, kripriform karsinom, medüller karsinom, saf müsinöz karsinom, papiller karsinom ve sekretuar karsinom daha iyi prognoza sahipken, taşlı yüzük hücreli karsinom, metaplastik karsinom, skuamoz hücreli karsinom ve nöroendokrin özellikler içeren karsinomlar daha kötü seyir göstermektedir (20).

Nekroz: İnvaziv meme karsinomlarında santral ve yaygın nekroz, tümörün hızlı büyüme oranını yansıttığı için prognostik olarak olumsuz bir özellik olarak kabul edilmektedir (74).

İnflamatuvar hücre infiltrasyonu: Medüller karsinomun iyi prognozu lenfoplazmositik infiltrasyona atfedilse de aynı bulgunun doğruluğu diğer invaziv karsinomlar için çelişkilidir (75).

Lenfatik ve kan damarlarında tümör embolisi: Tümör embolilerinin lenfatik damarlar içinde bulunması rekürrens, kan damarları içinde bulunması tümörün boyutu, histolojik derecesi, lenf bezi durumu, uzak metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (20).

Tümör sınırlarının tipi: Çevre dokuya iter tarzda büyüme gösteren tümörler, infiltratif büyüyen tümöre göre daha iyi prognoza sahiptir (20)

Meme başı ve deri invazyonu: Meme başının tümör hücreleri ile tutulumu aksiller lenf bezi metastaz riskini artırırken; meme derisine invazyon sağ kalım oranlarını azaltmaktadır (76).

Östrojen reseptör durumu: Bazı yazılar ER pozitif hastaların hastalıksız sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğunu bildirmektedir (20).

Her2-neu durumu: Bu genin artmış ekspresyonu Herceptin tedavisine cevap için mükemmel bir belirteç olsa da, tümör derecesiyle de ilişkili olarak özellikle aksiller lenf bezi metastazı olan hastalarda Her2-neu pozitifliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (77).

Bazal keratin ekspresyonu: Lenf bezi metastazı olmayan hastalarda bazal keratin ekspresyonunun, tümör boyutu, histolojik derece, HER2 ve ER durumundan bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmektedir. Ancak lenf bezi metastazı olan hastalarda bazal keratin ekspresyonun prognostik faktör olarak önemi henüz açık değildir (59, 78).

2.7 Meme Karsinomlarının Klinik ve Patolojik TNM Sınıflaması

Meme kanserinin evrelemesinde ‘American Joint Committee on Cancer’ın (AJCC) TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. T primer tümörü, N lenf bezi tutulumunu ve M uzak metastazı temsil etmektedir. p ön takısı TNM sisteminin klinik sınıflandırmasıyla kıyaslanabilecek patolojik sınıflandırmayı simgelemektedir (Tablo 5, 6) (10) .

Tablo 5: Meme kansinomlarının klinik ve patolojik TNM sınıflaması

T/pT – Primer tümör boyutu (klinik/patolojik sınıflama) Tümör çapı hesaplanırken invaziv komponent ölçülmelidir.		
(p)TX		Primer tümör değerlendirilemiyor
(p)T0		Primer tümör bulgusu yok
(p)Tis		Karsinoma in-situ, duktal karsinoma in-situ, lobüler karsinoma in-situ, meme başının Paget hastalığı
(p)T1		Tümör çapı ≤ 2 cm
	(p)T1mik	Tümör çapı 0.1 cm veya daha az, mikroinvazyon tümör (Birden fazla mikroinvazyon varlığında en büyük odağın çapı verilmelidir)
	(p)T1a	Tümör çapı > 0.1 cm, ≤ 0.5 cm
	(p)T1b	Tümör çapı > 0.5 cm, ≤ 1 cm
	(p)T1c	Tümör çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
(p)T2		Tümör çapı > 2 cm, ≤ 5 cm
(p)T3		Tümör çapı > 5 cm
(p)T4		Tümör çapı önemli olmaksızın göğüs duvarı (kosta, interkostal kaslar ve serratus anterior kası) veya deriye direk yayılım
	(p)T4a	Göğüs duvarına yayılım
	(p)T4b	Meme derisinde ödem veya ülserasyon veya aynı memede sınırlı satellit deri nodülleri
	(p)T4c	Hem T4a, hem T4b
	(p)T4d	İnflamatuvar karsinom
N – Bölgesel lenf bezi (klinik sınıflama)		
NX		Bölgesel lenf bezi tutulumu değerlendirilemiyor
N0		Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1		Hareketli ipsilateral aksiller lenf bezi metastazı
N2		Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf bezi metastazı veya aksiller lenf bezi metastazı olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görüntülenebilen, ipsilateral internal mammarian(İM) lenf bezi metastazı
	N2a	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf bezi metastazı
	N2b	Aksiller lenf bezi metastazı olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görüntülenebilen ipsilateral İM lenf bezi metastazı
N3		İpsilateral infraklaviküler lenf bezinde metastaz; veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenebilen ipsilateral İM lenf bezinde metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf bezinde metastaz
	N3a	İnfraklaviküler lenf bezi metastazı + aksiller metastaz
	N3b	İM + aksiller lenf bezi metastazı
	N3c	Supraklaviküler lenf bezi metastazı
pN – Bölgesel lenf bezleri (Patolojik sınıflama)		
pNX		Bölgesel lenf bezi tutulumu değerlendirilemiyor
pN0		Bölgesel lenf bezi metastazı yok (Lenf bezinde 0.2 mm'den büyük çapta olmayan izole tümör hücreler varlığında pN0 olarak sınıflanmalıdır)
pN1mi		Mikrometastaz (> 0.2 mm, ≤ 2 mm)
pN1		1-3 ipsilateral aksiller lenf bezinde metastaz ve/veya klinik veya makroskopik incelemede görülemeyen, sentinal lenf bezi biyopsisinde saptanan İM lenf bezi metastazı
	pN1a	En az biri 2 mm'den büyük çapta 1-3 aksiller lenf bezinde metastaz
	pN1b	Klinik incelemede görülemeyen, sentinal lenf bezi biyopsisinde saptanan İM lenf bezi metastazı
	pN1c	1-3 aksiller lenf bezi metastazı ve klinik veya makroskopik incelemede görülemeyen, sentinal lenf bezi biyopsisinde saptanan İM lenf bezinde mikrometastaz
pN2		4-9 ipsilateral aksiller lenf bezinde metastaz veya aksiller lenf bezi metastazı olmaksızın ipsilateral İM lenf bezinde klinik veya makroskopik incelemede de görülebilen metastaz
	pN2a	En az biri 2 mm'den büyük çapta 4-9 aksiller lenf bezinde metastaz
	pN2b	Aksiller lenf bezi metastazı olmaksızın ipsilateral İM lenf bezinde klinik veya makroskopik incelemede de görülebilen metastaz
pN3		10 veya daha fazla ipsilateral aksiller lenf bezinde metastaz; veya infraklaviküler lenf bezi metastazı; veya klinik veya makroskopik incelemede de görülebilen en az 1 aksiller lenf bezi metastazı ve ipsilateral İM lenf bezi metastazı; veya 3'ten fazla aksiller lenf bezi ve internal mammarian lenf bezinde mikroskopik metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf bezi metastazı
	pN3a	En az biri 2 mm'den büyük 10 veya daha fazla aksiller lenf bezi metastazı veya infraklaviküler lenf bezi metastazı
	pN3b	En az 1 aksiller lenf bezi metastazı varlığında klinik veya makroskopik incelemede de görülebilen ipsilateral İM lenf bezi metastazı; veya sentinal lenf bezi biyopsisinde saptanan İM lenf bezinde mikroskopik metastaz ve 3'ten fazla aksiller lenf bezinde metastaz
	pN3c	Supraklaviküler lenf bezi metastazı
M/pM – Uzak metastaz (klinik/patolojik sınıflama)		
(p)MX		Uzak metastaz değerlendirilemiyor
(p)M0		Uzak metastaz yok
(p)M1		Uzak metastaz

Tablo 6: Meme kansinomlarının TNM sınıflamasına göre evrelemesi

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Evre IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olguların Seçilmesi

Çalışmamızda Ocak 2006 ile Aralık 2009 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilen mastektomi, lumpektomi ve eksizyonel biyopsi materyallerinde invaziv epitelyal tümör saptanan olgular, arşiv defterleri ve hastane otomasyon sistemi kullanarak taranmıştır. Toplam 468 vaka çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı hastada, aynı memede birden fazla odakta veya karşı memede tümör varlığında, bu tümörlerin morfolojik ve immunhistokimyasal özellikleri ayrı değerlendirilmiş olup çalışmaya katılan toplam tümör sayısı 500'dür.

Vakalara ait patoloji raporlarından yaş, cinsiyet ve materyalin tipine ait bilgiler elde edilmiştir.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 19 Ocak 2009 tarihinde 32 numaralı karar ile yerel etik kurul onayı alınmıştır. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2009-17 proje kod numarası ile desteklenmiştir.

3.2 Morfolojik Parametreler

Vakalara ait tümör içeren tüm hematoxilen eozin (HE) boyalı lamalar aşağıdaki parametreler açısından tekrar değerlendirilmiştir.

Histolojik tip: Tümörlerin histolojik tiplendirmesi Dünya Sağlık Örgütünün en son meme tümörleri sınıflamasına göre yapılmıştır (10).

Derece: Tümörlerin histolojik derecesi hesaplanırken Modifiye Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme metodu kullanılmıştır. *Nükleer pleomorfizm* (nükleer derece) ve *tübül-gland oluşumu* (tübül derecesi) 1-3 arasında değer verilmiştir. *Mitoz*

sayımı Olympus BH2 ışık mikroskobunda, 400x (40x objektif lens, 10x oküler lens, mikroskop saha çapı 0.50, mikroskop saha alanı: 1.96 mm²) büyütmede yapılmıştır. Mikroskop saha alanına göre mitoz sayısı 0-7 ise 1, 8-14 ise 2, 15 ve üzerinde ise 3 olarak skor verilmiştir.

Tümörlerde solid tümör adalarının ortasında nekroz varlığını tanımlayan *santral nekroz*, *coğrafi nekroz*, tümöre eşlik eden *karsinoma in-situ varlığı*, tümörün ortasında hücreden fakir *santral skar* alanı, tümör hücrelerinde küçük büyütmeden fark edilebilen *belirgin nükleol varlığı* var veya yok olarak değerlendirilmiştir.

Tümöre karşı gelişen *lenfositik stromal yanıt* mevcut değilse yok, tümörün %25'inden azını oluşturuyorsa hafif, %25-50'sini oluşturuyorsa orta ve %50'sinden fazlasını oluşturuyorsa şiddetli olarak derecelendirilmiştir. Ayrıca nonneoplastik meme parankimine komşu *tümör sınırları* değerlendirilmiştir. Tümör sınırları düzgün ise iter tarzda, çevre parankime ya da yağ dokuya düzensiz tümör girişleri var ise infiltratif olarak adlandırılmıştır.

Östrojen reseptörü, PR ve c-erb-B2 durumu, lenf bezi metastazı, meme başı, deri, fasya invazyonu bilgilerine vakalara ait patoloji raporlarından ulaşılmıştır.

3.3 Doku Mikroarray Kullanılarak Olguların Hazırlanması

Meme biyopsilerinin incelenmesi sırasında, mevcut lezyonu en iyi temsil eden 4 mikroskopik alan işaretlenmiştir. Bu preparatlara ait parafin bloklarda aynı alanlar doku mikroarray aletinde koordinatlar eşleştirilerek bulunmuştur. İşaretlenmiş alanların alıcı bloklarda, doku mikroarray aleti kullanılarak, satır ve sütunlar şeklinde 0.1 cm çapta delikler açılmıştır. Bu deliklere verici bloklardan çıkarılan 0.1 cm çaptaki tümörlü alanlar yerleştirilmiştir. Satır ve sütunlarda hangi tümörün bulunduğunu gösteren haritalar hazırlanarak vakaların karışması önlenmiştir. Bu şekilde her birinde ortalama 6-14 farklı tümör bulunduran 72 adet parafin blok elde edilmiştir. Bu parafin bloklardan hazırlanan 5 mikrometre kalınlığındaki kesitler polilizinli lamlara alınmıştır.

İmmunhistokimyasal değerlendirme sırasında yeterli tümör alanı içermediği saptanan vakalardan yukarıda tariflenen yöntemle yeniden blok hazırlanmıştır.

3.4 İmmunhistokimyasal Boyama

Vimentin, SK 14, SK 5/6 ve Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (epidermal growth factor receptor, EGFR) ekspresyonunu belirlemek için streptavidin-biyotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak boyama yapılmıştır. Vimentin

(Dako, Monoclonal Mouse, V9, IgG1, kappa), SK 14 (Springbio, Monoclonal Mouse Anti-Human, SPM 263, IgG1, kappa), SK 5/6 (Dako, Monoclonal Mouse Anti-Human, D5/16 B4, IgG1, kappa) ve EGFR (Dako, Monoclonal Mouse Anti-Human, E30, IgG1, kappa) antikorları 1/100 oranında PBS ile dilue edilmiştir. Biyotinlenmiş bağlayıcı (sekonder) antikor, streptavidin-biyotin kompleksi ve kromojen olarak kullanılan 3,3'-diaminobenzidin (DAB) ticari olarak kullanıma hazır kitler şeklinde idi.

Vimentin ve SK14 antikorlarının pozitif kontrolü olarak normal prostat dokusu, SK 5/6 antikorunun pozitif kontrolü olarak epiteloid malign mezotelyoma ve EGFR antikorunun pozitif kontrolü olarak plasenta dokusu kullanılmıştır.

Alıcı parafin bloklardan hazırlanan kesitler Vimentin, SK14, SK 5/6 ve EGFR antikorları ile aşağıdaki prosedüre göre boyanmıştır:

1. Polilizinli lam üzerine alınan 4 mikronluk kesitler 56°C'lik etüvde gece boyunca deparafinize edilmiştir.
2. Kesitler ksilolde 30 dakika bekletilmiştir.
3. Fiksasyon için %96'lık alkolde 15 dakika tutulmuştur.
4. Kesitler önce çeşme suyuyla, ardından distile su ile yıkanmıştır.
5. Antijen retrieval için SK 5/6 Tris-Edta Buffer (pH 9.0), vimentin, EGFR ve SK 14 ise sitrat buffer (pH 6.0) içinde mikrodalgada yüksek sıcaklıkta 20 dakika bekletilmiştir.
6. Endojen peroksidazı bloke etmek için oda sıcaklığında %3'lük hidrojen peroksitte 10 dakika bekletilmiştir.
7. Kesitler distile su ile, ardından PBS ile yıkanmıştır.
8. Protein bloklama için non-immün protein bloklama serumunda 20 dakika tutulmuş ve ardından kurulanmıştır.
9. Primer antikor olan Vimentin, SK14, SK5/6 ve EGFR lam üzerindeki doku kesitlerini kapatacak şekilde damlatılmış ve oda sıcaklığında 1 saat bekletilmiştir.

10. Kesitler PBS ile yıkanmıştır.
11. Bağlayıcı (sekonder) antikor ile oda sıcaklığında 20 dakika süre ile inkübasyon yapılmıştır.
12. PBS ile yıkanmıştır.
13. Streptavidin-biyotin kompleksi uygulanarak 20 dakika bekletilmiştir.
14. PBS ile yıkanmıştır.
15. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla DAB ile 10 dakika süre ile inkübasyon yapılmıştır.
16. Distile su ile yıkanmıştır.
17. Harri's hematoksilin ile zemin boyaması yapılmıştır.
18. Lamalar çeşme suyu ile yıkandı ve 2 dakika süreyle alkolde, 2 dakika süreyle ksilolde tutulmuştur.
19. Entellan kullanılarak kapatılmıştır.

İmmunhistokimyasal boyamanın değerlendirilmesi:

İnvaziv tümör alanlarında, SK5/6, SK14, vimentin için sitoplazmik, EGFR için membranöz boyanmalar pozitif kabul edilmiştir. Her 4 antikor için, boyanan tümör hücreleri sayılıp toplam tümör hücresi sayısına bölünerek, boyanma gösteren tümör hücre yüzdesi (%0-%100) belirlenmiştir. Ayrıca pozitiflik saptanan tümör hücrelerinde boyanma şiddeti zayıf ise 1+, orta şiddette ise 2+, kuvvetli ise 3+ olarak değerlendirilmiştir. Hiç boyanmayan tümör hücrelerinin boyanma şiddeti 0 olarak kabul edilmiştir.

Östrojen ve progesteron reseptörleri için %1'den fazla hücrede nükleer boyanma pozitif olarak değerlendirilmiştir. cerbB2 değerlendirilirken hiç boyanma olmaması 0, %10'dan az tümör hücresinde inkomplet membranöz boyanma olması 1+, %10'dan az tümör hücresinde kuvvetli ve komplet membranöz boyanma veya %10'dan fazla tümör hücresinde zayıf-orta şiddette komplet membranöz boyanma

olması 2+, %10'dan fazla tümör hücresinde kuvvetli komplet membranöz boyanma olması 3+ olarak skorlanmıştır. İmmunhistokimyasal skoru 3+ olanlar ve 2+ olup FISH çalışması sonrası gen amplikasyonu saptanan vakalar cerbB2 pozitif kabul edilmiştir. Vimentin, EGFR, SK5/6 ve SK 14 için %1'den fazla hücrede, 1+, 2+ ve 3+ boyanmalar pozitif olarak yorumlanmıştır.

3.5 Floresan İn-Situ Hibridizasyon Yöntemi

İmmunhistokimyasal olarak c-erb-B2 boyanma skoru 2+ olup bu çalışma öncesinde FISH/CISH yöntemi ile HER-neu 2 gen amplifikasyonu değerlendirilmemiş 14 vakada FISH yöntemi ile HER-neu 2 gen amplifikasyonu belirlemek amacıyla aşağıdaki prosedüre göre boyama yapılmıştır.

1. Pozitif şarjlı lam üzerine alınan 3 mikron kalınlığındaki kesitler 56°C'lik etüvde 12 saat bekletilerek deparafinize edilmiştir.
2. 3 kez 10'ar dakika süre ile %100 xylol içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
3. 2 kez 5'er dakika süre ile %100 etanol içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
4. 45-50 derecelik hotplate üzerinde 2-5 dk. kurutulmuştur.
5. 20 dk. süre ile 2 N HCL içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
6. 3 dk. süre ile distile su içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
7. 3 dk. süre ile wash buffer içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
8. 30 dk. süre ile 80 derecelik su banyosunda önceden bu ısıya getirilmiş parafin pretreatment solüsyonu içeren şalede inkübe edilmiştir.

9. Lamlar 1 dakika süre ile distile su içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
10. 2 kez 5'er dakika süre ile wash buffer içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
11. 10 dk. süre ile 37 derecelik etüvde önceden bu ısıya getirilmiş protease solution içeren şalede bekletilmiştir.
12. 2 kez 5'er dakika süre ile wash buffer içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
13. 45-50 derecelik hotplate üzerinde 2-5 dk. kurutulmuştur.
14. 10 dk. süre ile %10 tamponlanmış formalin içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
15. 2 kez 5'er dakika süre ile wash buffer içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
16. 45-50 derecelik hotplate üzerinde 2-5 dk. kurutulmuştur.
17. Her birinde 3'er dakika bekletilerek sırasıyla %70, %85 ve %100'lük etanolden geçirilmiştir.
18. 45-50 derecelik hotplate üzerinde 2-5 dk. kurutulmuştur.
Bundan sonraki aşamalar karanlıkta gerçekleştirilmiştir.
19. Önceden oda ısısına getirilmiş prob tüpü vortekslenmiş, mikrosantrifüjde spin atılmış ve tekrar vortekslenmiştir.
20. Her bir lamen hedef alanına 10 µl prob damlatılmış ve hemen uygun boyutta bir lamelle hava kabarcığı kalmayacak şekilde kapatılmıştır.
21. Lamellerin etrafı rubber cement ile çevrelenmiştir.
22. Lamlar Hybrite cihazına yerleştirilip kapağı kapatılmış ve önceden programlanan prosedür başlatılmıştır. (denatürasyon 73°C → 5 dk., hibridizasyon 37°C → 16 saat)
23. Bir gece hibridizasyondan sonra lamların üzerinden rubber cement ayrılmış ve oda ısısındaki yıkama solüsyonu içerisinde çalkalanarak lamellerin ayrılması sağlanmıştır.
24. 2 dk. süre ile su banyosunda önceden 73°C a getirilmiş olan yıkama solüsyonu içerisinde bekletilmiştir.
25. Lamlar oda ısısında distile su içeren şaleye batırılıp çıkarıldıktan sonra karanlıkta kurumaya bırakılmıştır.
26. Her bir hibridizasyon alanına 10 µl. 4',6-diamidino-2-phenylinodole damlatılarak uygun boyutta lamelle kapatılmıştır.
27. Lamlar analiz öncesi en az 15 dakika buzdolabında bekletilmiştir.

Floresan in-situ hibridizasyonun değerlendirilmesi:

Hibridizasyon sinyalleri her örnekte 50 nükleusta sayılmıştır. Floresan insitu hibridizasyon oranı <1.8 ise Her2/neu gen amplifikasyonu negatif kabul edilmiştir. Floresan insitu hibridizasyon oranı >2.2 ise Her2/neu gen amplifikasyonu pozitif kabul edilmiştir. FISH analizi sonucu 14 vakanın sadece birinde HER-neu2 gen amplifikasyonu saptanmıştır.

3.6 Bazal Benzeri Meme Karsinomunun Tanımlanması

Literatürde halen BBMK'larının immunhistokimyasal tanımlanmasında fikir birliği yoktur. Nielsen ve ark ile Livasy ve ark ER, c-erb-B2 negatif ve SK5/6 ve/veya EGFR pozitifliğinin BBMK'yı tanıma %55-76 duyarlı, %100 özgül olduğu bulmuşlardır (49, 51). Benzer çalışma grubu takip eden yayınlarında bu panele, ER geni ile düzenlenen, bu yüzden ER+ çoğu tümörde eksprese olan ve hormonal tedaviye cevabı etkileyen PR'nin de eklenmesi gerektiği önermektedir (8).

Bu bilgiler doğrultusunda, ER, PR, c-erb-B2 negatif ve SK5/6 ve/veya EGFR pozitif tümörler, bu çalışmada BBMK olarak sınıflandırılmıştır. Bu profile uymayan tümörler ise BDMK olarak tanımlanmıştır. Bazal dışı meme karsinomları da ER, PR (hormon reseptörleri, HR) ve c-erb-B2 durumuna göre 4 gruba ayrılmıştır:

1. grup; HR (-), C-erb-B2 (+)
2. grup; HR (+), C-erb-B2 (-)
3. grup; HR (+), C-erb-B2 (+)
4. grup; HR (-), C-erb-B2 (-), SK5/6(-), EGFR (-)

3.7 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup Shapiro Wilk testiyle araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Bazal dışı meme karsinomu grubu ile BBMK grubu arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle değerlendirilmiştir. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle incelenmiştir.

Bazal benzeri meme karsinomu üzerinde etkili olabileceği düşünülen morfolojik özelliklerin istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı Tek

Değişkenli Lojistik Regresyon analiziyle değerlendirilmiştir. Her bir morfolojik özelliğe ait tanısal performans göstergeleri olan duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler hesaplanmıştır. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda BBMK grubunu BDMK'dan ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunan morfolojik özellikler içerisinde en fazla belirleyiciliğe sahip olanları saptamak amacıyla Çoklu Değişkenli Geriye Dönük Elemeli Lojistik Regresyon Analizi kullanılmıştır. Her bir morfolojik özelliğe ait odds oranı ve %95 güven aralığı düzeyleri hesaplanmıştır.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tümör Karakteristikleri

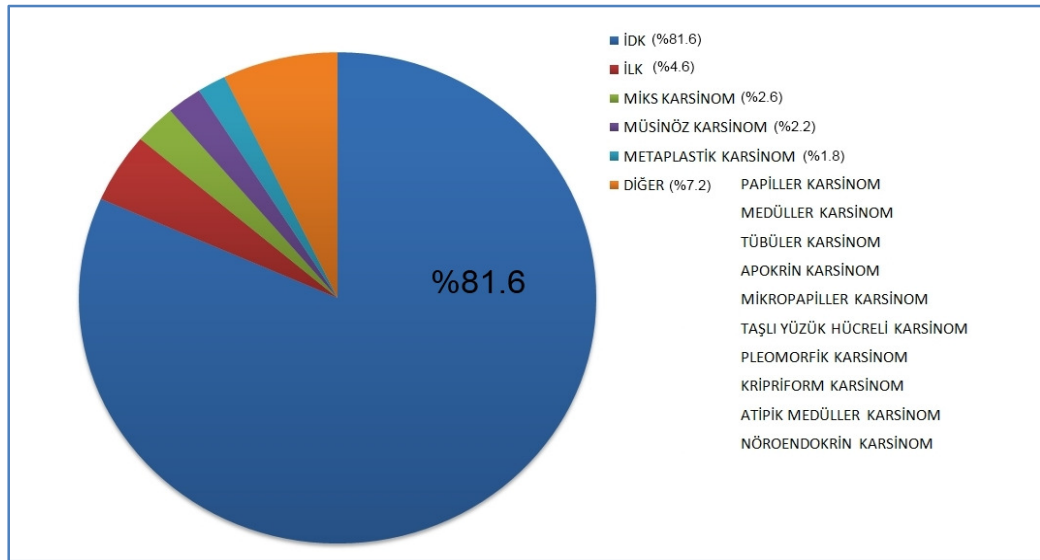
Çalışmaya katılan toplam hasta sayısı 468'dir. Onüç hastada bilateral meme tümörü, 12 hastada aynı memede 2 odakta, 2 hastada aynı memede 3 odakta ve 1 hastada da aynı memede 4 odakta tümör olduğu saptanmıştır. Bu tümörler de çalışmada değerlendirilmiş olup çalışmaya katılan toplam tümör sayısı 500 olarak belirlenmiştir.

Toplam 468 hastanın yaş ortalaması 53 ± 12 olup yaş aralığı 19-86'dır. Hastaların 3'ü erkektir. Nihai operasyon materyali, 435 hastada mastektomi, 38 hastada lumpektomi ve 5 hastada eksizyonel biyopsidir. Tümör boyutları ortalama 2.7 ± 1.6 cm ve median değeri 2.4 cm olmak üzere 0.4-20 cm arasında değişmektedir. Lenf bezi diseksiyonu yapılan toplam 489 tümörden 275'inde metastaz saptanmıştır. Ortalama metastatik lenf bezi sayısı 5'tir. Meme başı tutulumu 34, deri tutulumu 15, fasya tutulumu ise 39 tümörde mevcuttur (Tablo 7).

Tablo 7: Tümörlerde demografik ve prognostik özelliklerin dağılımı

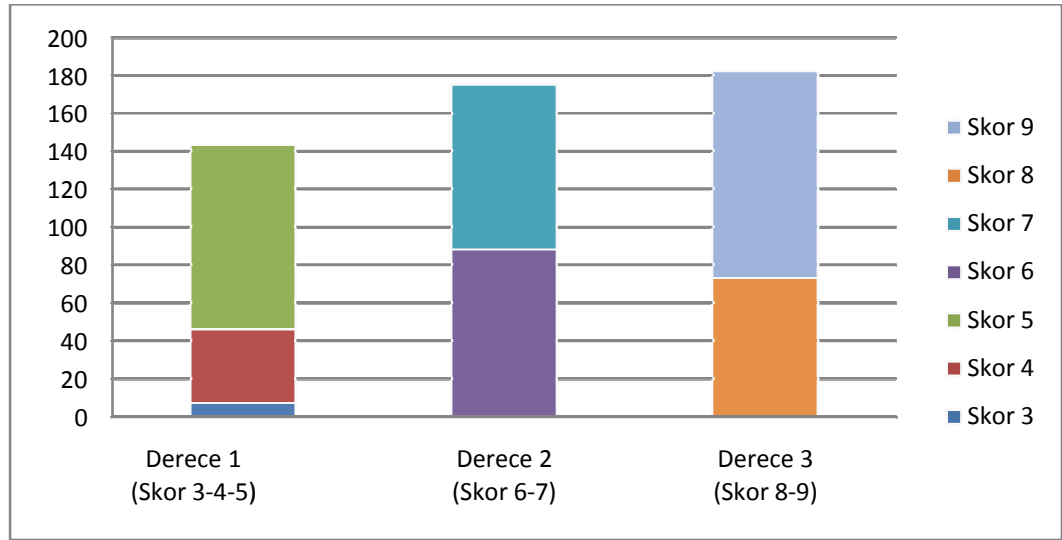
Ortalama yaş	53±12 (19-86) yıl
Cinsiyet	
Kadın	465 (%99.4)
Erkek	3 (%0.6)
Materyal cinsi	
Mastektomi	435 (%91)
Lumpektomi	38 (%7.9)
Eksizyonel	5 (%1.1)
Tümör boyutu	Ort: 2.7 ±1.6 cm (0.4-20)
pT1 (<2 cm)	203 (%40.6)
pT2 (2-5 cm)	275 (%55)
pT3 (<5cm)	22 (%4.4)
Lenf bezi metastazı	Ort: 5 (1-46)
pN0	214 (%43.8)
pN1 (1-3)	161 (%32.9)
pN2 (4-9)	74 (%15.1)
pN3 (≥10)	40 (%8.2)
Meme başı invazyonu	
Var	34 (%7.5)
Yok	422 (%92.5)
Meme derisi invazyonu	
Var	15 (%3)
Yok	485 (%97)
Fasya invazyonu	
Var	39 (%8.3)
Yok	430 (%91.7)

Tümörlerin histolojik tiplerine göre dağılımı; İDK, 408 tümör (%81.6); İLK, 23 tümör (%4.6) (2'si Tübülobüler karsinom); Miks Karsinom, 13 tümör (%2.6) (9'ü Duktal + Lobüler, 2'si Duktal + Müsinöz, 1'i Müsinöz + Nöroendokrin, 1'i Tübüler + Kripriform); Müsinöz Karsinom, 11 tümör (%2.2); Metaplastik Karsinom, 9 tümör (%1.8) (4'ü Matriks Üreten Karsinom, 3'ü Adenoskuamoz Karsinom, 1'i Skuamoz Hücreli Karsinom, 1'i İgşi Hücreli Karsinom); Papiller Karsinom, 7 tümör (%1.4); Medüller Karsinom, 5 tümör (%1), Atipik Medüller Karsinom, 1 tümör (%0.2); Tübüler Karsinom, 5 tümör (%1); Apokrin Karsinom, 4 tümör (%0.8); Mikropapiller Karsinom, 4 tümör (%0.8); Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom, 4 tümör (%0.8); Pleomorfik Karsinom, 3 tümör (%0.6); Kripriform Karsinom, 2 tümör (%0.4) ve Nöroendokrin Karsinom, 1 tümör (%0.2) şeklindedir (Grafik 1).



Grafik 1: Tümörlerin histolojik tiplerine göre dağılımı

Tümörler histolojik derecelerine göre sınıflandırıldığında 143 tümör (%28.6) derece 1 (7 tanesinde skor 3, 39 tanesinde skor 4, 97 tanesinde skor 5), 175 tümör (%35) derece 2 (88 tanesinde skor 6, 87 tanesinde skor 7) ve 182 tümör (%36.4) derece 3'e (73 tanesinde skor 8, 109 tanesinde skor 9) karşılık gelmiştir (Grafik 2).



Grafik 2: Tümörlerin histolojik derece ve skorlarına göre dağılımı

Tümörlerin 119'unda (%23.8) eşlik eden KİS alanı görülmemiştir. Tümöral stromada lenfositik yanıt 158 tümörde (%31.6) hafif, 114 tümörde (%22.8) orta, 54 tümörde (%10.8) şiddetli iken 174 tümörde (%34.8) stromal lenfositik yanıt izlenmemiştir. Tümör-çevre normal parankim sınırı değerlendirildiğinde 99 tümörün (%19.8) iter tarzda büyüdüğü, 401'inin (%80.2) infiltratif olduğu görülmüştür.

Santral skar 157 (%31.4), santral nekroz 104 (%20.8), coğrafik nekroz 71 (%14.2), nükleol belirginliği 221 (%44.2), veziküler kromatin 179 (%35.8) tümörde mevcuttur. Yüzdoksanbir tümörde (%18.2) sitoplazma dar, 132'sinde (%26.4) orta genişlikte ve 177'sinde (%35.4) geniştir. Nükleer derecesi 1 olan 54 (%10.8) , nükleer derecesi 2 olan 192 (%38.4) ve nükleer derecesi 3 olan 254 (%50.8) tümör saptanmıştır. Tümörün tübül-gland oluşumu değerlendirildiğinde 36 tümör (%7.2) derece 1, 203 tümör (%40.6) derece 2, 261 tümör (%52.2) derece 3'e karşılık gelmiştir. Ortalama mitoz sayısı 11.5 ± 9 olarak hesaplanmıştır.(Tablo 8)

Tablo 8: Morfolojik parametrelerin tümörlerde dağılımı

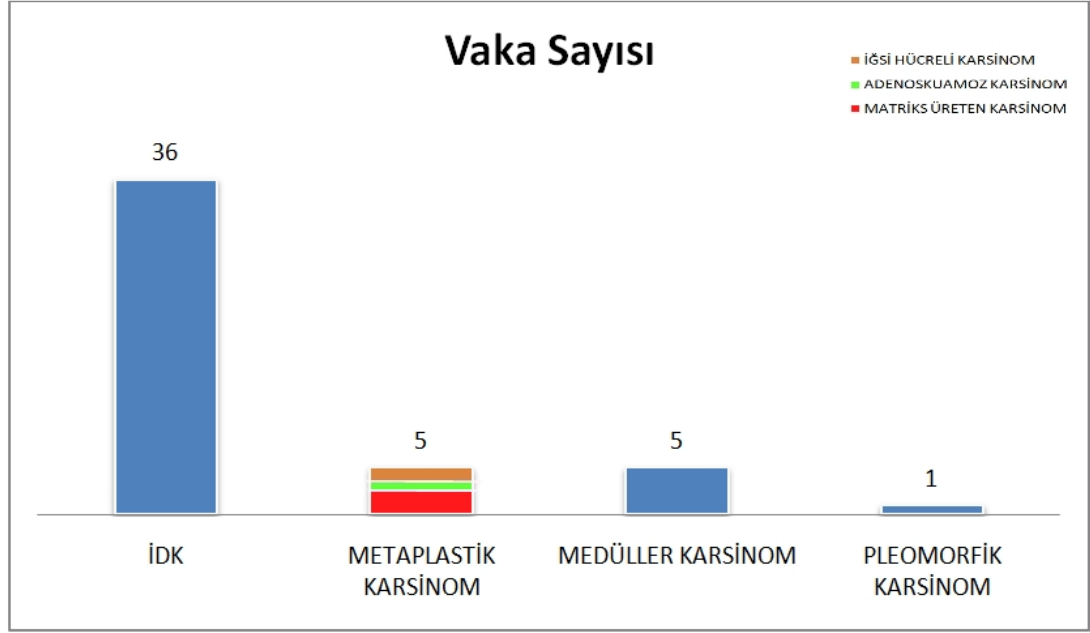
Mitoz sayısı 0-7 8-14 ≥15	Ortalama: 11.5±9 Median: 9 219 (%43.8) 131 (%26.2) 150 (%30)
Tübül-gland oluşturma derecesi 1 2 3	36 (%7.2) 203 (%40.6) 261 (%52.2)
Nükleer derece 1 2 3	54 (%10.8) 192 (%38.4) 254 (%50.8)
Santral skar Var Yok	157 (%31.4) 343 (%68.6)
Santral nekroz Var Yok	104 (%20.8) 396 (% 79.2)
Coğrafi nekroz Var Yok	71 (%14.2) 429 (%85.8)
Nükleol belirginliği Var Yok	221 (% 44.2) 279 (% 55.8)
Sitoplazma miktarı Dar Orta Geniş	191 (%38.2) 132 (%26.4) 177 (%35.4)
Veziküler kromatin Var Yok	179 (%35.8) 321 (%64.2)
Eşlik eden KİS Var Yok	381 (%76.2) 119 (%23.8)
Stromal lenfositik yanıt Yok Hafif Orta Şiddetli	174 (%34.8) 158 (%31.6) 114 (%22.8) 54 (%10.8)
Tümör sınırları İter tarzda İnfiltratif	99 (%20) 401 (%80)

4.2 Bazal Benzeri Meme Karsinomları

Bazal benzeri meme karsinomları tüm tümörlerin %9.4'ünü (47 tümör), üçlü negatif tümörlerin (59 tümör) ise %79.7'sini oluşturmaktadır. Yaş aralığı 19 ile 78 arasında değişmekte olup ortalama yaş 49.3, median değer 49 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların hepsi kadındır. Tümör boyutları 1-8 cm arasında değişmekte olup ortalama 2.8 ± 1.4 cm'dir. Lenf bezi diseksiyonu olan 44 tümörün 24'ünde (%54.5) metastaz saptanmıştır. Ortalama metastatik lenf bezi sayısı 6'dır. Meme başı tutulumu 3, meme derisi tutulumu 3, fasya tutulumu ise 4 tümörde saptanmıştır (Tablo 10).

Bilateral mastektomisi olan 2 vakada bir memedeki tümör BBMK olup diğer memede BDMK olduğu görülmüştür. Aynı memesinde 4 ayrı odakta tümörü olan 1 vakada ise 2 tümörün BBMK olduğu diğer 2'sinin olmadığı saptanmıştır.

Bazal benzeri meme karsinomlarının 36'si İDK, 5'i medüller karsinom, 5'i metaplastik karsinom (3 matriks üreten, 1 adenoskuamoz, 1 iğsi hücreli) ve 1 tanesi ise pleomorfik karsinomdur (Grafik 3). Serimizdeki medüller karsinomların tümünde, toplam 9 metaplastik karsinomun ise 5'inde (%55.6) bazal-benzeri fenotip görülmüştür.



Grafik 3: Bazal benzeri meme karsinomlarında histolojik tümör tiplerinin dağılımı

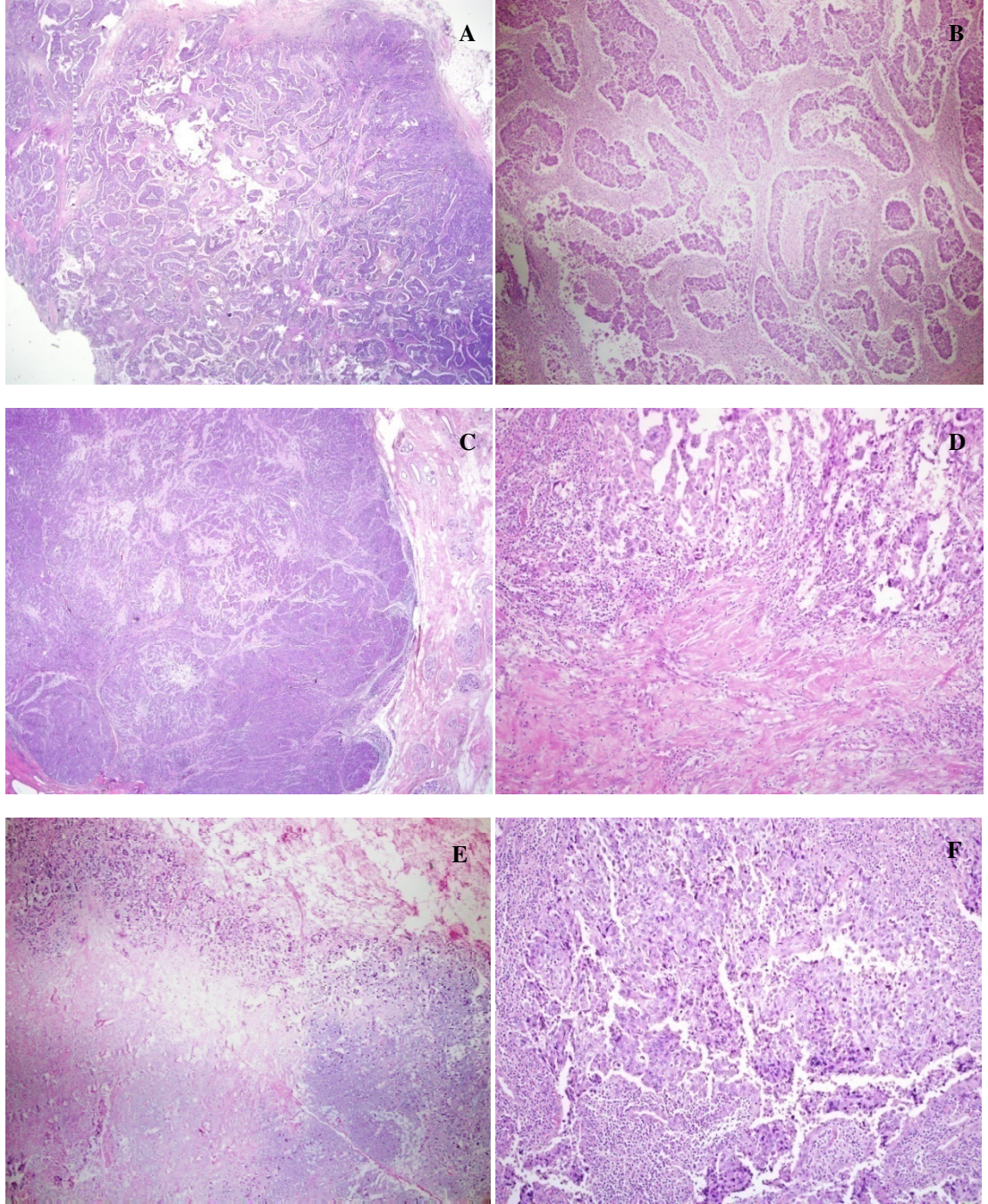
Bazal benzeri meme karsinomlarının 7 tanesinde skor 8, 40 tanesinde skor 9 olup, hepsinin histolojik derecesi 3'tür.

Bazal benzeri meme karsinomlarında ortalama mitoz sayısı 10 BBA'da 25 ± 9 , median değeri 24 olup en az 8, en fazla 60 mitoz sayılmıştır. Üç tümörde (%6.4) mitoz sayısı 8-14 (mitoz skoru:2), 44 tümörde (%93.6) 15 ve üzerindedir (mitoz skoru:3). Tümörlerin sadece 3'ünde (%6.4) tübül derecesi 2 olup, 44'ünde (%93.6) tübül derecesi 3'tür. Nükleer pleomorfizm derecesi sadece 1 BBMK'da 2 iken 46 tümörde (%97.9) nükleer pleomorfizm derecesinin 3 olduğu görülmüştür.

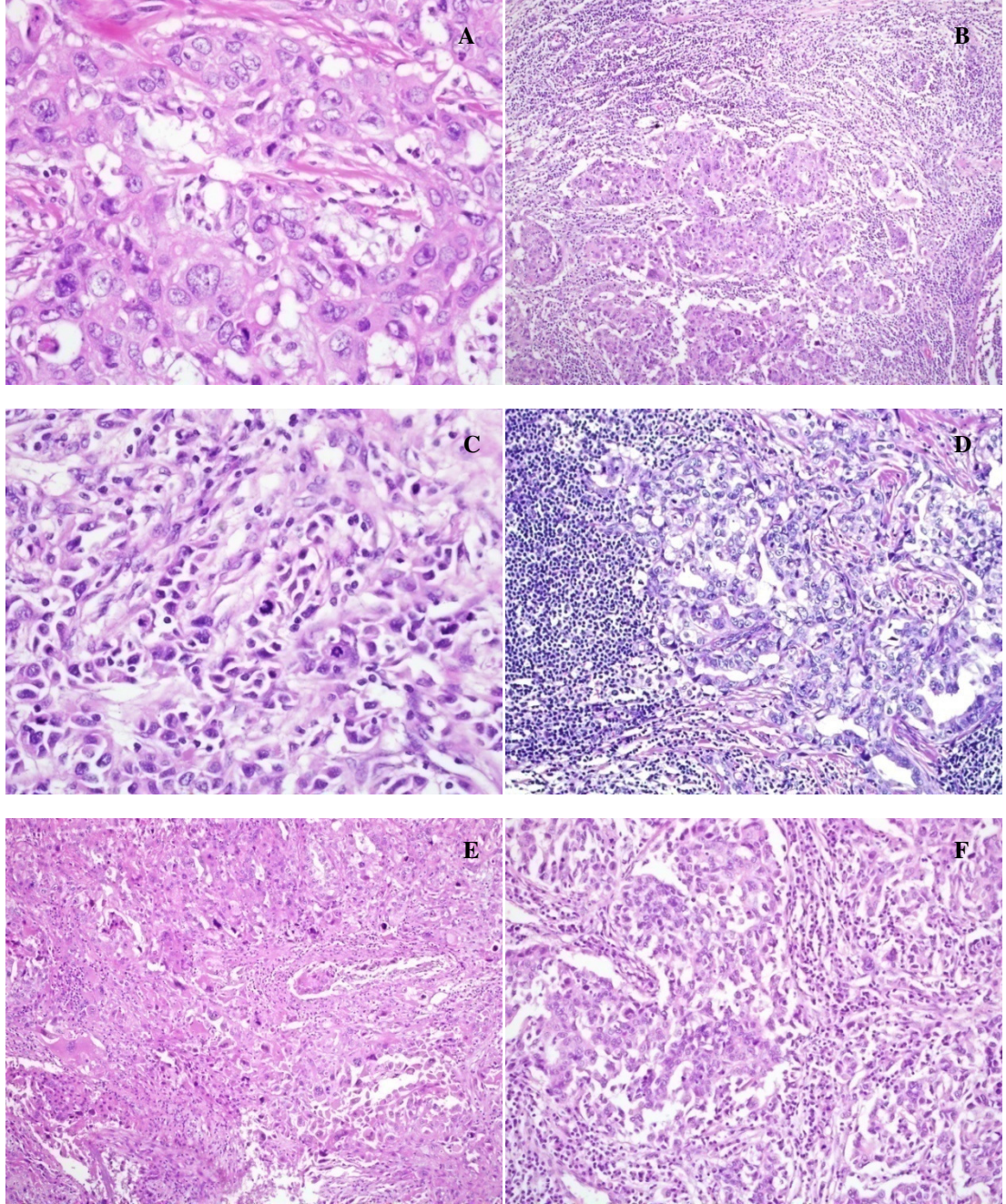
Tümörlerin 16'sında (%34) santral skar, 31'inde (%66) santral nekroz, 19'unda (%40.4) coğrafik nekroz izlenmiştir. Yirmi yedi tümörde (%42.6) eşlik eden KİS saptanmamıştır. Tümörlerin 27'si (%57.5) iter tarzda büyüme gösterirken 20'sinde (%42.5) infiltratif büyüme görülmüştür. Yirmi bir (%44.7) BBMK'da stromal lenfositik yanıt şiddetli, 18'inde (%38.3) orta derecede, 4'ünde (%8.5) hafif derecededir.

Kırk bir tümörde (%87.2) nükleol belirginliği ve veziküler kromatin varlığı saptanmıştır. Sitoplazma miktarlarına bakıldığında 17'sinde (%36.2) geniş, 15'inde (%31.9) orta miktarda ve 15'inde (%31.9) dar sitoplazma görülmüştür.

Bazal benzeri meme karsinomlarının morfolojik özellikleri Tablo 11'de özetlenmiştir. İncelenen morfolojik parametreleri içeren BBMK'ların hematoksilen eozin (HE) boyalı ışık mikroskopik görünümleri resim 1 ve 2'de gösterilmiştir.



Resim 1 (1A-1F): Bazal benzeri meme kansinonlarının morfolojik özellikleri. **A:**İter tarzda büyüme gösteren, santral nekroz alanları içeren tübül derecesi 3 olan İDK (HE, x12.5); **B:** Yaygın santral nekroz içeren İDK (HE, x100); **C:** İter tarzda büyüme gösteren fokal santral nekroz alanları içeren solid, stromadan fakir İDK (HE, x40); **D:** Geniş santral skar alanı ve orta derecede stromal lenfositik yanıt içeren İDK (HE, x200); **E:** Kıkırdak oluşumu ve yaygın coğrafik nekroz içeren iter tarzda büyüme gösteren metaplastik kansinon (matriks üreten kansinon) (HE, x40); **F:** Tübül oluşumunun gözlenmediği, şiddetli stromal lenfositik yanıt içeren, sinsidyal büyüme gösteren medüller kansinon (HE, x200)



Resim 2 (2A-2F): Bazal benzeri meme kansinolarının morfolojik özellikleri. **A:** Belirgin nükleollü, veziküler kromatinli tümör hücrelerinden oluşan, sık mitoz içeren nükleer derecesi 3 olan İDK (HE, X400); **B:** Şiddetli stromal lenfositik yanıt içeren belirgin nükleollü, geniş eozinofilik sitoplazmalı tümör hücrelerinden oluşan İDK (HE, X100); **C:** Dar eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleollü, sık mitoz içeren tümör hücrelerinden oluşan İDK (HE, X400); **D:** Sık mitoz içeren, veziküler kromatinli, belirgin nükleollü, tümör hücrelerinden oluşan şiddetli stromal lenfositik yanıt bulunduran İDK (HE, X200); **E:** Dev hücrelerin yaygın izlendiği, nükleer derecesi 3, geniş eozinofilik sitoplazmalı tümör hücrelerinden oluşan pleomorfik kansinom (HE, X100); **F:** Belirgin nükleollü, sinsidyal büyüme gösteren tümör hücrelerinden oluşan medüller kansinom (HE, X200)

İncelenen morfolojik özelliklerden histolojik derece, tübül derecesi, nükleer derece ve mitoz sayısı için BBMK'yı göstermedeki kesim değerleri Roc analizi ile hesaplanmıştır. Mitoz sayısı için kesim değeri >14/10BBA (=mitoz derecesi 3), nükleer pleomorfizm, tübül oluşturma ve histolojik derece için ise kesim değerlerinin derece 3 olduğu görülmüştür ($p<0.0001$ ve sırasıyla eğri altındaki alan 0.903, 0.761, 0.731, 0.851). İncelenen morfolojik özelliklerin tanısal performansları Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Bazal benzeri meme kansinomlarında morfolojik özelliklerin tanısal performansları

	GP	GN	YN	YP	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
Histolojik derece 3	47	318	0	135	%100	%70.2	%25.8	%100
Nükleer derece 3	46	245	1	208	%97.9	%54.1	%18.1	%99.6
Tübül derecesi 3	44	236	3	217	%93.6	%52.1	%16.9	%98.7
Mitoz derecesi 3	44	347	3	106	%93.6	%76.6	%29.3	%99.1
Nükleol belirginliği	41	273	6	180	%87.2	%60.3	%18.6	%97.8
Veziküler kromatin	41	315	6	138	%87.2	%69.5	%22.9	%98.1
Santral nekroz	31	380	16	73	%66	%83.9	%29.8	%96
KİS yokluğu	27	361	20	92	%57.4	%79.7	%22.7	%94.8
Sınırların iter tarzda olması	27	381	20	72	%57.4	%84.1	%27.3	%95
Coğrafik nekroz	19	401	28	52	%40.4	%88.5	%26.8	%93.5
Santral skar	16	312	31	141	%34	%68.9	%10.2	%91

GP: Gerçek pozitif, GN: Gerçek negatif, YN: Yalancı negatif, YP: Yalancı pozitif, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer

4.3 Bazal Benzeri Meme Karsinomlarının, BDMK ve Alt Grupları ile Kıyaslaması

Bazal benzeri ve bazal dışı meme karsinomları kıyaslandığında, BBMK daha erken yaşta görüldüğü ($p=0.04$) bulunmuştur. Yaşın her bir birim artışında BBMK olma olasılığı 0.97 oranında (GA: 0.94-0.99) azalmaktadır. Bazal benzeri meme karsinomlarının, histolojik derecesinin BDMK'ya göre daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir ($p<0.0001$). Tümör boyutu, lenf bezi metastazı, meme başı, deri ve fasya invazyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.47$, $p=0.51$, $p=0.53$, $p=0.16$, $p=0.77$). (Tablo 10)

Bazal benzeri meme karsinomu, BDMK ile morfolojik özellikler açısından kıyaslandığında, BBMK'larda mitoz sayısının ve nükleer pleomorfizmin daha fazla olduğu, daha solid yapıda olup daha az tübül oluşturduğu görülmüştür ($p<0.0001$) (Tablo 11).

Bazal benzeri meme karsinomlarının daha fazla santral nekroz ve coğrafik nekroz içerdiği, tümörlerin daha çok iter tarzda büyüdüğü ve tümöre daha az oranda KİS'in eşlik ettiği saptanmıştır ($p<0.0001$). Bazal benzeri meme karsinomlarında orta-şiddetli lenfositik stromal yanıt daha fazla izlenmiştir ($p<0.0001$). Yine BBMK'larda nükleol belirginliği ve nükleusun veziküler kromatin yapısında olması daha sık rastlanan özelliklerdir ($p<0.0001$) (Tablo 11).

Santral skar ve tümör hücrelerinin sitoplazma miktarı kıyaslandığında BBMK ile BDMK arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.68 ve p=0.27) (Tablo 11).

Tablo 10: Bazal benzeri meme karsinomu ile bazal dışı meme karsinomlarının demografik ve prognostik özelliklerinin kıyaslaması

	BBMK (n=47)	BDMK (n=453)	p
Yaş	49.3±12.9 (19-78) yıl	53.3±12.7 (27-86) yıl	p=0.04*
Tümör boyutu	Ort:2.8±1.4 (1-8 cm) Med: 2.5 cm	Ort:2.7±1.6 (0.4-20 cm) Med: 2.4 cm	p=0.47
pT1 (<2 cm)	12 (%26.5)	191 (%42.2)	p=0.07
pT2 (2-5 cm)	33 (%70.2)	242 (%53.4)	
pT3 (>5cm)	2 (%4.3)	20 (%4.4)	
Lenf bezi metastazı	Ortalama: 6	Ortalama: 5	p=0.51
pN0	20 (%45.5)	194 (%43.6)	p=0.39
pN1 (1-3)	16 (%36.4)	145 (%32.6)	
pN2 (4-9)	3 (%6.8)	71 (%16)	
pN3 (≥10)	5 (%11.4)	35 (%7.8)	
Histolojik derece			p<0.0001*
1	0 (%0)	143 (%31.6)	
2	0 (%0)	175 (%38.6)	
3	47 (%100)	135 (%29.8)	
MB invazyonu			p=0.53
Var	3 (%8.1)	31 (%7.4)	
Yok	34 (%91.9)	388 (%92.6)	
Deri invazyonu			p=0.16
Var	3 (%6.4)	12 (%2.6)	
Yok	44 (%93.6)	441 (%97.4)	
Fasya invazyonu			p=0.77
Var	4 (%9.3)	35 (%8.2)	
Yok	39 (%90.7)	391 (%91.8)	

Tablo 11: Bazal benzeri meme karsinomu ile bazal dışı meme karsinomlarının morfolojik özelliklerinin kıyaslaması

	BBMK (n=47)	BDMK (n=453)	p	Odds oranı	%95 GA
Mitoz sayısı	Ort:25±9,Med:24	Ort:10±8,Med:8	p<0.0001*	1.17	1.12-1.21
0-7	8-60	1- 48			
8-14	0	219 (%48.3)			
≥15	3 (%6.4)	128 (%28.3)			
	44 (%93.6)	106 (%23.4)			
Tübül derecesi			p<0.0001*	13.38	4.31-44.69
1	0 (%0)	36 (%8)			
2	3 (%6.4)	200 (%44.1)			
3	44 (%93.6)	217 (%47.9)			
Nükleer derece			p<0.0001*	42.80	5.92-309,27
1	0 (%0)	54 (%11.9)			
2	1 (%2.1)	191 (%42.2)			
3	46 (%97.9)	208 (%45.9)			
Santral skar			p=0.68		
Var	16 (%34)	141 (%31.1)			
Yok	31 (%66)	312 (%68.9)			
Santral nekroz			p<0.0001*	10.08	5.24-19.38
Var	31 (%66)	73 (%16.1)			
Yok	16 (%34)	380 (%83.9)			
Coğrafi nekroz			p<0.0001*	5.23	2.73-10.02
Var	19 (%40.4)	52 (%11.5)			
Yok	28 (%59.6)	401 (%88.5)			
Nükleol belirginliği			p<0.0001*	10.36	4.31-24.91
Var	41 (%87.2)	180 (%39.7)			
Yok	6 (%12.8)	273 (%60.3)			
Sitoplazma miktarı			p=0.27		
Dar	15 (%31.9)	176 (%38.8)			
Orta	15 (%31.9)	162 (%35.8)			
Geniş	17 (%36.2)	115 (%25.4)			
Veziküler kromatin			p<0.0001*	15.59	6.47-37.59
Var	41 (%87.2)	138 (%30.5)			
Yok	6 (%12.8)	315 (%69.5)			
Eşlik eden KİS			p<0.0001*	5.29	2.84-9.86
Var	20 (%42.6)	361 (%79.7)			
Yok	27 (%57.4)	92 (%20.3)			
Stromal lenfositik yanıt			p=0.89		
Yok	4 (%8.5)	170 (%37.5)	p<0.0001*	7.96	2.62-24.22
Hafif	4 (%8.5)	154 (%34)	p<0.0001*	27.04	8.71-83.92
Orta	18 (%38.3)	96 (%21.2)			
Şiddetli	21 (%44.7)	33 (%7.3)			
Tümör sınırları			p<0.0001*	7.14	3.80-13.42
İter tarzda	27 (%57.5)	72 (%15.9)			
İnfiltratif	20 (%42.5)	381 (%84.1)			

Ort: Ortalama, Med: Median değer, GA: Güven aralığı

Bazal dışı meme karsinomu alt gruplarının demografik ve prognostik faktör özellikleri Tablo 12’de, morfolojik özellikleri Tablo 13’te özetlenmiştir.

Tablo 12: Bazal dışı meme karsinomu alt gruplarının prognostik faktör özellikleri

	HR-cerbB2- SK5/6-EGFR- n=12	HR-cerbB2+ n=34	HR+cerbB2- n=267	HR+cerbB2+ n=140
Yaş	Ort: 54.5±16 yıl	Ort: 53.5±12 yıl	Ort: 54.3±13 yıl	Ort: 51.1±12 yıl
Tümör boyutu	Ort: 3.3±2.6	Ort: 3.3±1.4	Ort: 2.6±1.7	Ort: 2.6±1.4
pT1 (<2 cm)	5 (%41.7)	5 (%14.7)	124 (%46.4)	57 (%40.7)
pT2 (2-5 cm)	5 (%41.7)	26 (%76.5)	134 (%50.2)	77 (%55)
pT3 (>5cm)	2 (%16.6)	3 (%8.8)	9 (%3.4)	6 (%4.3)
Lenf bezi metastazı	Ort: 7	Ort: 5	Ort: 3	Ort: 2
pN0	6 (%50)	9 (%26.5)	124 (%47)	55 (%40.7)
pN1 (1-3)	3 (%25)	9 (%26.5)	84 (%31.8)	49 (%36.3)
pN2 (4-9)	1 (%8.3)	11 (%32.3)	34 (%12.9)	25 (%18.5)
pN3 (≥10)	2 (%16.7)	5 (%14.7)	22 (%8.3)	6 (%4.5)
Histolojik derece				
1	1 (%8.3)	3 (%8.8)	104 (%38.9)	35 (%25)
2	4 (%33.3)	12 (%35.3)	112 (%41.9)	47 (%33.6)
3	7 (%58.4)	19 (%55.9)	51 (%19.2)	58 (%41.4)
MB invazyonu				
Var	2 (%16.7)	7 (%20.6)	10 (%4.1)	12 (%9.3)
Yok	10 (%83.3)	27 (%79.4)	234 (%95.9)	117 (%90.7)
Deri invazyonu				
Var	0 (%0)	0 (%0)	9 (%3.4)	3 (%2.1)
Yok	12 (%100)	34 (%100)	258 (%96.6)	137 (%97.9)
Fasya invazyonu				
Var	2 (%16.7)	2 (%5.9)	25 (%10)	6 (%4.6)
Yok	10 (%83.3)	32 (%94.1)	224 (%90)	125 (%95.4)

Tablo 13: Bazal dışı meme karsinomu alt gruplarının morfolojik özellikleri

	HR-cerbB2- SK5/6-EGFR- n=12	HR- cerbB2+ n=34	HR+cerbB2- n=267	HR+cerbB2+ n=140
Mitoz sayısı	19±15	15±9	8±6	11±7
0-7	3 (%25)	7 (%20.6)	158 (%59.2)	51 (%36.4)
8-14	3 (%25)	10 (%29.4)	68 (%25.5)	47 (%33.6)
≥15	6 (%50)	17 (%50)	41 (%15.3)	42 (%30)
Tübül derecesi				
1	0 (%0)	0 (%0)	26 (%9.7)	10 (%7.1)
2	3 (%25)	16 (%47.1)	125 (%46.8)	56 (%40)
3	9 (%75)	18 (%52.9)	116 (%43.5)	74 (%52.9)
Nükleer derece				
1	0 (%0)	0 (%0)	40 (%14.9)	14 (%10)
2	5 (%41.7)	7 (%20.6)	131 (%49.1)	48 (%34.3)
3	7 (%58.3)	27 (%79.4)	96 (%36)	78 (%55.7)
Santral skar				
Var	4 (%33.3)	14 (%41.2)	78 (%29.2)	45 (%32.1)
Yok	8 (%66.7)	20 (%58.8)	189 (%70.8)	95 (%67.9)
Santral nekroz				
Var	3 (%25)	11 (%32.4)	35 (%13.1)	24 (%17.1)
Yok	9 (%75)	23 (%67.6)	232 (%86.9)	116 (%82.9)
Coğrafik nekroz				
Var	3 (%25)	10 (%29.4)	22 (%8.2)	17 (%12.1)
Yok	9 (%75)	24 (%70.6)	245 (%91.8)	123 (%87.9)
Nükleol belirginliği				
Var	7 (%58.3)	21 (%61.8)	81 (%30.3)	71 (%50.7)
Yok	5 (%41.7)	13 (%38.2)	186 (%69.7)	69 (%49.3)
Sitoplazma miktarı				
Dar	3 (%25)	6 (%17.7)	123 (%46.1)	44 (%31.4)
Orta	7 (%58.3)	10 (%29.4)	100 (%37.5)	45 (%32.2)
Geniş	2 (%16.7)	18 (%52.9)	44 (%16.4)	51 (%36.4)
Veziküler kromatin				
Var	7 (%58.3)	23 (%67.6)	58 (%21.7)	50 (%35.7)
Yok	5 (%41.7)	11 (%32.4)	209 (%78.3)	90 (%64.3)
KİS				
Var	9 (%75)	23 (%67.6)	211 (%79)	118 (%84.3)
Yok	3 (%25)	11 (%32.4)	56 (%21)	22 (%15.7)
Stromal lenfositik yanıt				
Yok	3 (%25)	4 (%11.8)	121 (%45.3)	42 (%30)
Hafif	3 (%25)	8 (%23.5)	91 (%34.1)	52 (%37.2)
Orta	4 (%33.3)	15 (%44.1)	47 (%17.6)	30 (%21.4)
Şiddetli	2 (%16.7)	7 (%20.6)	8 (%3)	16 (%11.4)
Tümör sınırları				
İter tarzda	6 (%50)	8 (%23.5)	29 (%10.9)	29 (%20.7)
İnfiltratif	6 (%50)	26 (%76.5)	238 (%89.1)	111 (%79.3)

Bazal benzeri meme karsinomları, BDMK'ların alt grupları ile prognostik faktörler açısından kıyaslandığında BBMK'ların HR+cerbB2- grubuna kıyasla daha genç yaşta görüldüğü saptanmıştır ($p=0.01$). Bazal benzeri meme karsinomlarının histolojik derecesinin hem HR+cerbB2-, hem de HR+cerbB2+ olan tümörlerden daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.0001$). HR-cerbB2-SK5/6-EGFR- ve HR-cerbB2+ gruplarıyla sayı yetersizliği nedeniyle istatistiksel kıyaslama yapılamamıştır ancak BBMK'ların hepsinin, HR-cerbB2-SK5/6-EGFR- tümörlerin %58'inin, HR-cerbB2+ tümörlerin ise %56'sinin histolojik derecesinin 3 olduğu dikkati çekmiştir. Tümör boyutu ve lenf bezi metastazı açısından BBMK ile hiç bir grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Morfolojik özelliklere bakıldığında, BBMK'larının, diğer 4 gruptaki tümörlere göre nükleer derecelerinin daha yüksek ve nükleol belirginliği olduğu, daha fazla veziküler kromatin ve santral nekroz içerdikleri görülmüştür.

Bazal benzeri meme karsinomlarının, HR-cerbB2+, HR+cerbB2- ve HR+cerbB2+ tümörlere kıyasla daha sık mitotik figür, daha az KİS içerdiği; tübül derecelerinin daha yüksek olduğu, ve daha sık iter tarzda büyüme gösterdiği saptanmıştır. HR-cerbB2-SK5/6-EGFR- tümörler ile bu parametreler açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Coğrafi nekroz, BBMK'larında, HR+cerbB2- ve HR+cerbB2+ tümörlere göre daha sıktır. Aynı ilişki diğer 2 grup için saptanamamıştır. Stromal lenfositik

yanıtın orta-şiddetli olması BBMK'larında HR+cerbB2- ve HR+cerbB2+ tümörlerden daha sık rastlanan bir bulgudur. Bazal benzeri meme kansinimleri ile diğler gruplar arasında santral skar açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bazal benzeri meme kansinimleri ile BDMK alt gruplarının kıyaslaması Tablo 14'te p değeri gösterilerek özetlenmiştir.

Tablo 14: Bazal benzeri meme kansinomu ile bazal dışı meme kansinomu alt gruplarının kıyaslaması

	BBMK ile HR-cerbB2-SK5/6- EGFR-	BBMK ile HR- cerbB2+	BBMK ile HR+cerbB2-	BBMK ile HR+cerbB2+
Yaş (BBMK'da ↓)	p= 0.2411	p= 0.1459	p= 0.0143 *	p= 0.4028
Tümör Boyutu	p= 0.4639	p= 0.1561	p= 0.3410	p= 0.2885
Lenf bezi metastazı	p= 0.6537	p= 0.5746	p= 0.7089	p=0.05
Histolojik derece (BBMK'da ↑)	SY	SY	p<0.0001 *	p < 0.0001 *
Nükleer derece (BBMK'da ↑)	p <0.0001 *	p= 0.006 *	p<0.0001 *	p < 0.0001 *
Tübül derecesi (BBMK'da ↑)	p= 0.0569	p<0.0001 *	p<0.0001 *	p < 0.0001 *
Mitoz sayısı (BBMK'da ↑)	p= 0.1213	p<0.0001 *	p < 0.0001 *	p < 0.0001 *
Nükleol Belirginliği (BBMK'da var)	p= 0.0218 *	p= 0.0076 *	p<0.0001 *	p < 0.0001 *
Veziküler Kromatin (BBMK'da var)	p= 0.0218 *	p= 0.0326 *	p<0.0001 *	p < 0.0001 *
Santral Skar (BBMK'da var)	p= 1	p= 0.51	p= 0.5050	p= 0.81
Santral Nekroz (BBMK'da var)	p= 0.0196 *	p= 0.0028 *	p<0.0001 *	p < 0.0001 *
Coğrafi Nekroz (BBMK'da var)	p= 0.5055	p= 0.31	p<0.0001 *	p < 0.0001 *
KİS (BBMK'da yok)	p= 0.0575	p= 0.0255 *	p<0.0001 *	p < 0.0001 *
Lenfositik yanıt (BBMK'da orta- şiddetli)	SY	SY	p<0.0001 *	p < 0.0001 *
Sınırlar (BBMK'da iter tarzda)	p= 0.6428	p= 0.0024 *	p<0.0001*	p < 0.0001 *

SY: İstatistiksel karşılaştırma yapmak için sayı yetersiz

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda BBMK'yı, BDMK'dan ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan morfolojik özellikler ayrılmıştır. Bu özellikler içerisinde BBMK için en fazla belirleyiciliği olan morfolojik özellikleri saptamak amacıyla çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Geriye dönük elemeli yöntem sonucunda sonuç modelde BBMK ile BDMK'yı ayırt etmede en fazla belirleyiciliği olan faktörler sırasıyla; mitoz, veziküler kromatin, tübül derecesinin yüksekliği, stromal lenfositik yanıtın şiddetli olması ve KİS'in olmaması şeklinde saptanmıştır (Tablo15).

Tablo 15: Bazal benzeri meme karsinomu üzerinde en fazla belirleyiciliği olan morfolojik özellikler

	Odds Oranı	Wald	p	%95 Güven Aralığı
Mitoz sayısı	1.098	15.633	<0.001	1.048-1.150
Veziküler kromatin	4.250	8.098	0.004	1.569-11.512
Tübül derecesi	5.361	6.420	0.011	1.463-19.647
Şiddetli stromal lenfositik yanıt	4.177	4.627	0.031	1.135-15.369
KİS (-)	2.344	4.274	0.039	1.045-5.255

4.4 İmmunhistokimyasal Bulgular

Toplam 500 tümöre immunhistokimyasal olarak vimentin, SK14, SK5/6 ve EGFR boyanmıştır. Sitokeratin 5/6, 257 (%51.4); EGFR, 75 (%15); vimentin, 68

(%13.6) ve SK 14, 48 (%9.6) tümörde değişen yüzdelerde ve yoğunlukta pozitiflik saptanmıştır. Kullanılan immunhistokimyasal boyaların tüm meme tümörlerinde pozitif veya negatif olarak birlikte bulunma oranları (konkordans) Tablo 16’da özetlenmiştir.

Tablo 16: Sitokeratin5/6, EGFR, Sitokeratin 14 ve EGFR’nin konkordans oranları

	EGFR	SK 5/6	SK 14
Vimentin	%79.4 (p=0.0003)	%54.2 (p=0.0007)	%84.4 (p<0.0001)
EGFR		%60 (p<0.0001)	%83 (p<0.0001)
SK 5/6			%55.4 (p<0.0001)

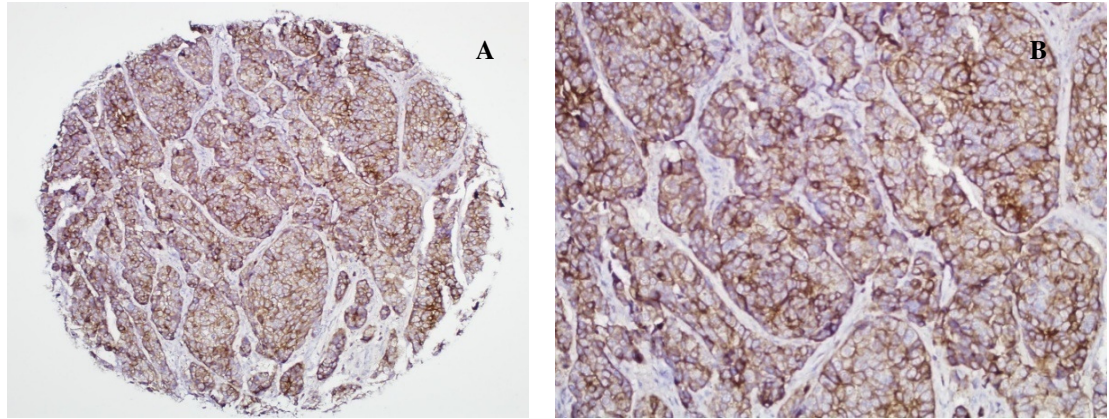
Çalışmamızda tanım gereği, tüm BBMK’larda SK5/6 ve/veya EGFR pozitifliği (Resim 3 ve 4). Kırkyedi BBMK’nın 22’sinde (%46.8) sadece SK5/6, 2’sinde (%4.3) sadece EGFR ekspresyonu saptanmıştır. Geriye kalan 23 tümörde hem SK 5/6 hem de EGFR pozitif olarak değerlendirilmiştir. Sitokeratin 14, BBMK’larının 13’ünde (%27.7) eksprese olmuştur (Resim 5). Vimentin ise 25 (%53.2) BBMK’da pozitifliği (Resim 6). Bazal benzeri meme karsinomlarında Sitokeratin 5/6, EGFR, SK14 ve vimentinin, dağılımı ve birbirleriyle ilişkisi Tablo 17’de, SK14 ve vimentinin tanısal performansları Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 17: Bazal benzeri meme karsinomlarında immunhistokimyasal belirteçlerin dağılımı

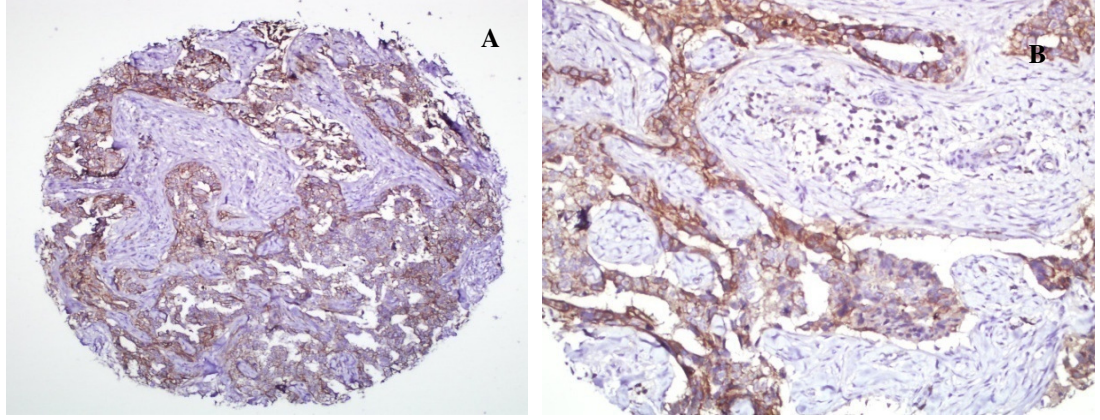
	SK 5/6 (n=22)	EGFR (n=2)	SK 5/6 + EGFR (n=23)	Toplam (n=47)
Yalnız	9	0	8	17
+ Vimentin	9	2	6	17
+ SK 14	1	0	4	5
+ Vimentin +SK 14	3	0	5	8

Tablo 18: Bazal benzeri meme karsinomlarında SK14 ve Vimentinin tanısal performansları

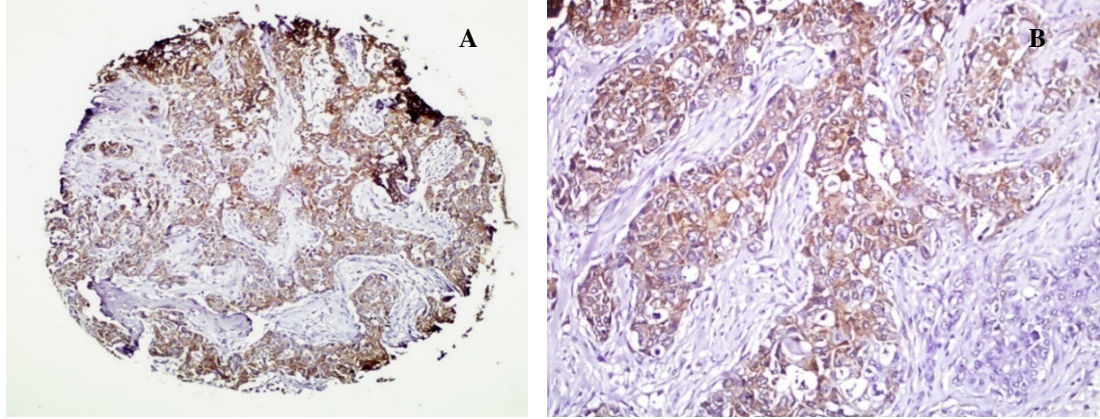
	GP	GN	YN	YP	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
SK 14	13	418	34	35	%27.7	%92.3	%27.1	%92.5
Vimentin	25	410	22	43	%53.2	%90.5	%36.8	%94.9



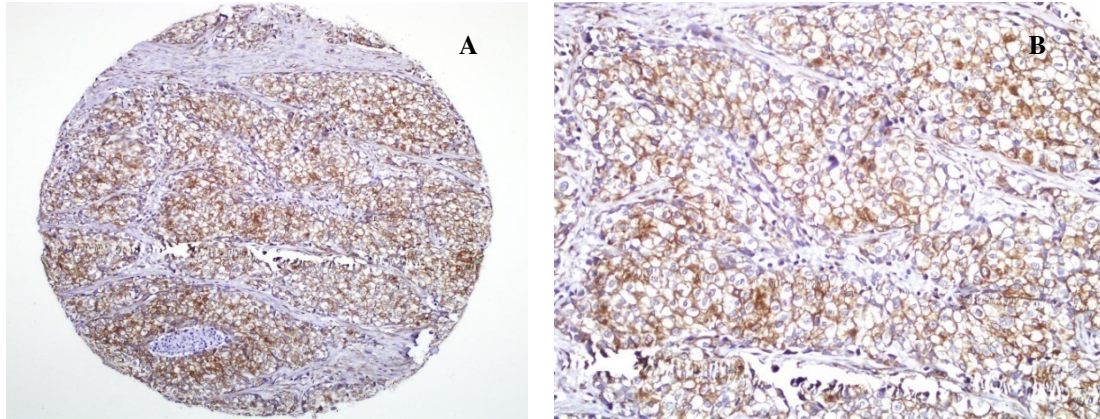
Resim 3: Bazal benzeri meme karsinomunda SK 5/6 ekspresyonu (A: X100, B: X200)



Resim 4: Bazal benzeri meme karsinomunda EGFR ekspresyonu (A: X100, B: X200)

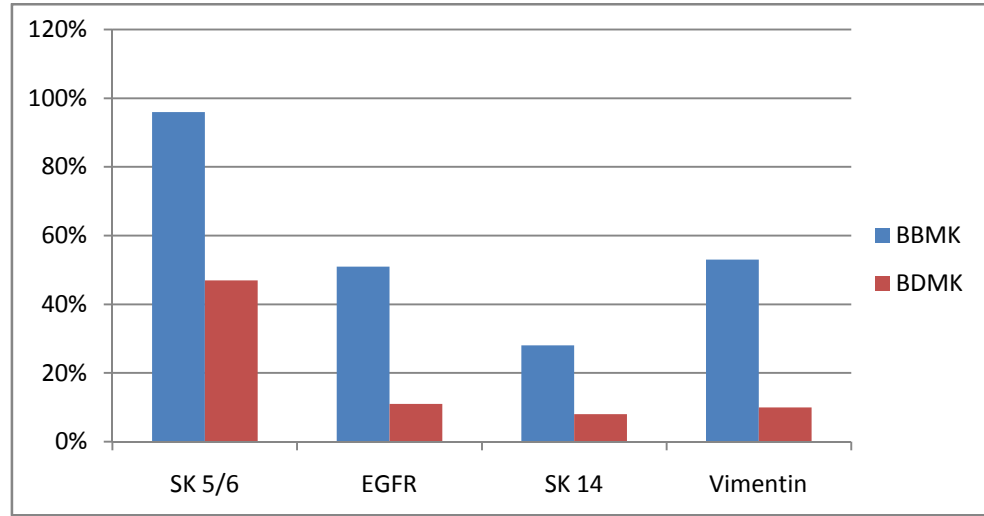


Resim 5: Bazal benzeri meme karsinomunda SK 14 ekspresyonu (A: X100, B: X200)



Resim 6: Bazal benzeri meme karsinomunda vimentin ekspresyonu (A: X100, B: X200)

Bazal dışı meme karsinomlarında, 212 (%46.8) tümörde SK5/6, 50 (%11) tümörde EGFR, 35 (%7.7) tümörde SK14 ve 43 (%9.5) tümörde vimentin pozitifliği görülmüştür. Bazal benzeri ve bazal dışı meme karsinomlarında immunhistokimyasal belirteçlerin dağılımı Grafik 4'te gösterilmiştir.



Grafik 4: Bazal benzeri ve bazal dışı meme karsinomlarında immunhistokimyasal belirteçlerin dağılımı

Bazal dışı meme karsinomlarının alt gruplarında immunhistokimyasal belirteçlerin dağılımı incelendiğinde her 4 belirtecin de (SK5/6, EGFR, SK14, vimentin) en yüksek oranda (sırasıyla %67.6, %35.3, %29.4, %23.5) HR-cerbB2+ tümörlerde eksprese olduğu görülmüştür. Bazal dışı meme karsinomlarının alt gruplarında immunhistokimyasal belirteçlerin dağılımı Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19: Bazal benzeri meme karsinomları, bazal dışı meme karsinomları ve alt gruplarında immunhistokimyasal belirteçlerin dağılımı

	SK5/6	EGFR	SK14	Vimentin
BBMK n=47	45 (%95.7)	25 (%51.3)	13 (%27.7)	25 (%53.2)
BDMK n=453	212 (%46.8)	50 (%11)	35 (%7.7)	43 (%9.5)
HR+cerbB2- n=267	130 (%48.7)	28 (%10.5)	15 (%5.6)	20 (%7.5)
HR+cerbB2+ n=140	59 (%42.1)	10 (%7.1)	9 (%6.4)	13 (%9.3)
HR-cerbB2+ n=34	23 (%67.6)	12 (%35.3)	10 (%29.4)	8 (%23.5)
HR-cerbB2- SK5/6-, EGFR- n=12	0	0	1 (%8.3)	2 (16.7)
Toplam	257 (%51)	75 (%15)	48 (%9.6)	68 (%13.6)

Bazal benzeri meme karsinomlarını, BDMK'dan ayırt etmede vimentin ve SK 14 pozitifliğinin etkili olduğu bulunmuştur ($p<0.0001$). Bazal benzeri meme karsinomu olma ihtimali vimentin pozitif tümörlerde negatif olanlara kıyasla 10.8 kat (%95 güven aralığı 5.6-20.8); SK14 pozitif tümörlerde ise negatif olanlara kıyasla 4,5 kat (%95 güven aralığı 2.2-9.4) fazla olduğu saptanmıştır. Vimentin pozitifliğinin, BBMK'nın, BDMK tüm alt gruplarından ayırt edilmesinde etkili olduğu görülmüştür. Sitokeratin 14 pozitifliğinin ise BBMK'yı sadece HR+cerbB2- ve HR+cerbB2+ tümörlerden ayırt etmede anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.0001$). Vimentin ve

SK14 pozitifliğinin BBMK ile BDMK ve alt grupları ile kıyaslaması Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20: Vimentin ve SK 14 pozitifliğinin bazal benzeri meme kansinimleri ile bazal dışı meme kansinimleri ve alt grupları arasında kıyaslaması

	Vimentin pozitifliği	SK 14 pozitifliği
BBMK ile BDMK	p<0.0001* Odds oranı:10.83 GA: 5.63-20.82	p<0.0001* Odds oranı:4.56 GA: 2.20-9.44
BBMK ile HR-cerbB2-SK5/6-EGFR-	p= 0.0277*	p= 0.2598
BBMK ile HR- cerbB2+	p= 0.0073*	p= 0.8630
BBMK ile HR+cerbB2-	p<0.0001*	p<0.0001*
BBMK ile HR+cerbB2+	p < 0.0001*	p<0.0001*

5. TARTIŞMA

Meme kanserleri klinik, morfolojik ve biyolojik özellikleri ile belirgin olarak çeşitlilik gösteren bir grup hastalıktan oluşmaktadır. Günümüzde meme kanserinin sistemik tedavisini ve prognozunu belirlemek için tümör boyutu, lenf bezi evresi, histolojik derece, vasküler invazyon, histolojik tip, ER, PR, HER2 durumu, hastanın yaşı ve menapoz durumu gibi çeşitli klinikopatolojik parametreler kullanılmaktadır(68). Fakat bu parametreler kimi zaman bireyler arasındaki farkları saptamakta yetersiz olmaktadır. Aynı şekilde, benzer morfolojik ve immunhistokimyasal özellikler içeren tümörlerin de tedaviye yanıtları ve sağ kalımları farklı olabilmektedir. Tüm bunlar meme tümörlerinin biyolojik özellikleri ve genetik profillerindeki çeşitliliği yansıtmaktadır (68).

Mikroarray tabanlı global gen ekspresyon profili, gen ekspresyon paternlerine göre meme tümörlerini, biyolojik ve klinik özellikleri farklı gruplardan oluşan sınıflamasına olanak sağlamaktadır. Bu sınıflamanın öncüleri olan Perou ve ark ile Sorlie ve ark global gen ekspresyon profilleri ve normal hücre karşılıklarına benzerliğine göre meme tümörlerini luminal A, luminal B, HER2+, normal meme benzeri ve bazal benzeri olarak gruplandırmış ve ardından yapılan birçok çalışma da bu sonuçları onaylamıştır. Bu gruplar arasında patoloğların ve onkoloğların en çok dikkatini çeken, kötü prognozları ve spesifik tedavileri olmaması nedeniyle bazal benzeri sınıftır (5-6, 63, 79-80).

Bazal benzeri meme karsinomlarını tanımada altın standart halen GEP olmasına rağmen; yüksek maliyeti, taze veya dondurulmuş dokuya ihtiyaç duyulması ve rutin uygulamada elverişsizliği nedeniyle birçok araştırmacı bu tekniğin yerini tutabilecek immunhistokimyasal paneller önermektedir (68). Bugüne kadar, intrinsek gen listesini tekrarlayan sadece tek bir immunhistokimyasal panel, ekspresyon arraylerini doğrulayabilmiştir. Nielsen ve ark tarafından önerilen bu panel ER, HER2, SK5/6 ve EGFR'den oluşmakta ve BBMK'ları %76 duyarlılık, %100 özgüllük ile tanımlayabilmektedir (49). Yakın zamanda önce Carey ve ark (8) ile Kim ve ark (47), ardından Cheang ve ark (81) bu panele PR'yi eklemiş ve BBMK'yı SK5/6 ve/veya EGFR eksprese eden ER, PR ve HER2 ekspresyonunun görülmediği meme tümörleri olarak tanımlamıştır. Literatürde halen BBMK'yı tanımlayacak immunhistokimyasal belirteçlerden oluşan bir panel ve bu belirteçlerin kesim değerleri üzerinde uluslararası fikir birliği bulunmamaktadır (2, 68). Bu nedenle, çalışmamızda BBMK'nın nispeten yeni tanımlanmış bir antite olmasını da göz önüne alarak, duyarlılığı arttırmak amacıyla en geniş immunhistokimyasal panel olan SK5/6 ve/veya EGFR pozitifliğine ER, PR ve cerbB2 ekspresyonunun eşlik etmemesi BBMK olarak tanımlanmıştır.

Bazal benzeri meme karsinomu sıklığının, çalışmalara katılan hasta sayısı, BBMK tanı yöntemi ve ırklar arasında değişiklik gösterdiği bildirilmektedir. Gen ekspresyon profilini temel alan çalışmalarda BBMK sıklığı %14 ile %27 arasında

değişmektedir (5-6, 50, 82). İmmunhistokimyasal yöntemler ile tanımlanan BBMK'ların sıklığı genellikle benzer olup eğer hasta grubu olarak histolojik derecesi 3 olan tümörler seçildiyse %8-25 (46, 60); üçlü negatif tümörler seçildiyse %56 (83) oranındadır. Tüm çalışmalar göz önünde tutulduğunda, meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinin BBMK olduğu düşünülmektedir (4). Beş yüz tümörün incelendiği çalışmamızda BBMK sıklığı %9.4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda saptanan BBMK sıklığının, literatürde tanımlanan oranların alt sınırına yakın olduğu izlenmektedir. Bu farkın, seçtiğimiz immunhistokimyasal tanı kriterlerinden veya hastalığın ırklar arasında gözlenen varyasyonundan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Bazal benzeri immunfenotipi olan hastaların tanı anında BBMK'lara göre daha genç yaşta ve daha sıklıkla premenapozal dönemde olduğu bildirilmektedir. Calza ve ark ile Carey ve ark, GEP ile saptadıkları BBMK'ların yaş ortalamalarını sırasıyla 46 ve 59 olarak bulmuşlardır (8, 50). Çalışmamızda BBMK olan en genç vaka 19, en yaşlısı ise 78 yaşında olduğu görülmüştür. Bazal benzeri meme karsinomlarında yaş ortalaması 49.3 yıl olarak saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak BBMK'nın BBMK'ya kıyasla daha genç yaşta görüldüğü bulunmuştur (p=0.04).

Çalışmamızda bilateral meme tümörü veya aynı memede birden fazla odakta tümörü olan vakalar ayrı tümör olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan eş zamanlı bilateral mastektomisi olan 2 vakada bir memedeki tümör BBMK iken diğer tümör bu fenotipi göstermemiştir. Memesinde 4 ayrı odakta tümör bulunduran bir başka vakada ise 2 odakta BBMK saptanmış olup diğer 2 odakta tümörün BDMK olduğu görülmüştür. Literatürde buna benzer vakalara rastlanmamıştır. Bu durum BBMK karsinogenezinde kök hücre hipotezini destekleyen bir bulgu olarak yorumlanmıştır. Ancak bu hipotezi destekleyecek, kök hücre yüzey belirteçlerini de içeren ayrıntılı çalışmalar yapılmalıdır.

Bazı çalışmalar, yüksek proliferatif kapasiteleriyle uyumlu olarak, BBMK'ların BDMK'lara kıyasla tümör boyutlarının daha büyük olduğunu bildirmektedir (47, 55, 84-85). Seewaldt ve ark, BBMK'ların alışılmışın dışında hızlı büyüdüğünü, bu yüzden rutin mamografi ile takip sürelerinin yeterli olamayabileceğini söylemektedir (86). Fakat bazal benzeri fenotip ile tümör boyutu arasında ilişki saptayamayan çalışmalar da vardır (54, 57-58). Benzer şekilde GEP ile tanımlanan BBMK'larda da tümör boyutu ile ilişkinin ya zayıf olduğu ya da olmadığı gösterilmiştir (50, 80). Çalışmamızda BBMK'larda tümör boyutu 1-8 cm arasında değişmekte olup ortalama 2.8 cm olarak bulunmuş ve BDMK ile kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.47$).

Bazal benzeri meme karsinomlarının lenfatik yoldan ziyade hematojen yol ile yayılım gösterdiği, başta beyin ve akciğer olmak üzere visseral organ metastazlarına eğilimi olduğu düşünülmektedir (68, 87). Hicks ve ark ile Gaedcke ve ark, santral sinir sistemi metastazı yapan meme tümörlerin çoğunun ER ve PR ekspresyonu göstermediğini, ya bazal benzeri fenotip ya da HER2+ alt tipinde olduğunu bulmuştur. Aynı zamanda bu tümörlerin daha az sıklıkla kemik ve lenf bezi metastazı yaptığını saptamıştır (81, 88-89). Buna karşın bazı yazarlar, BBMK ile lenf bezi metastazı arasında tariflenene benzer bir ilişki gösterememiştir (50, 58). Çalışmamızda vakaların uzak metastazları değerlendirilememiş ancak BBMK’da, BDMK ile kıyaslandığında lenf bezi metastazı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.51$).

Bazal benzeri meme karsinomlarının büyük kısmı (% 68-78) İDK’dır (8, 47, 55, 83, 90). Fadare ve ark, İLK’ların da BBMK’ların alt grubu olabileceğini söylemektedir (91). Adenoid kistik karsinom, sekretuar karsinom, tübüler karsinom gibi memenin düşük dereceli bazı tümörlerinin de BBMK grubunda olduğunu bildiren yayınlar vardır (55, 92-93). Bu düşük dereceli lezyonların karakteristik morfolojik özellikleri olması, BBMK’dan farklı moleküler özellikler içermeleri ve iyi prognozları nedeniyle, BBMK grubunda yer alması tartışmalı bir durumdur. Bu tümörlere ayrı bir sınıflama gerekebileceği söylenmektedir (68). Geniş vaka

serilerinin incelendiği çalışmalarda, daha az oranda invaziv papiller karsinom ve müsinöz karsinomun da bazal benzeri fenotip gösterdiği saptanmıştır (47, 55).

İyi prognostik özellikleri ile bilinen medüller karsinomun da hem GEP hem İHK panellerinde bazal benzeri fenotipe sahip olduğu gösterilmiştir (94-95). Bertucci ve ark, 22 medüller karsinom vakasının %95'inin gen ekspresyon profilinin bazal-benzeri alt tipte olduğunu saptamıştır (94). Rodriguez-Pinilla ve ark da, 35 atipik medüller karsinom vakasında %63 oranında bazal-benzeri fenotip olduğunu bulmuştur (96).

Fulford ve ark, histolojik derecesi 3 olan İDK'ları inceledikleri çalışmalarında işsi hücreler veya skuamoz hücreler gibi metaplastik elemanların varlığının bazal benzeri fenotipi tahmin etmede bağımsız faktörler olduğunu bulmuştur (57). Metaplastik karsinomları inceleyen çalışmalarda, Reis-Filho ve ark, 65 metaplastik karsinom vakasının 59'unda (%91) bazal benzeri fenotip olduğunu göstermiş (97); Weigelt ve ark da 20 metaplastik karsinomun %95'inin gen profil analizi sonucunda bazal benzeri meme kanseri spektrumunda yer aldığını bulmuştur (98).

Beş yüz tümörü incelediğimiz çalışmamızda, 47 adet BBMK'da en sık görülen histolojik tipin %76.7 ile İDK olduğu bulunmuştur. Diğer histolojik tiplerden medüller karsinom (%10.6), metaplastik karsinom (%10.6) ve pleomorfik karsinomda (%2.1) bazal-benzeri immunfenotip gösterilebilmiştir.

Serimizde yer alan 5 medüller karsinomun hepsinde bazal benzeri immunfenotip saptanmıştır. Atipik medüller karsinom olan bir vaka BDMK grubunda yer almıştır. Medüller karsinomda %100 bazal-benzeri fenotip saptanmasının, daha fazla vakanın incelendiği GEP sonuçlarıyla uyumlu olduğu düşünülmüştür. Toplam 9 metaplastik karsinomun ise 5'inde (%56) bazal benzeri immunfenotip saptanmıştır.

Bazal benzeri meme karsinomları, agresif seyirlerinin bir göstergesi olarak yüksek histolojik dereceye sahiptir. Literatürde BBMK'ların %75-100 oranında histolojik derecelerinin 3 olduğu gösterilmiştir (8, 47, 50-51, 55, 81). Çalışmamızda da tüm BBMK'ların histolojik derecesi 3 olarak bulunmuştur. Bazal benzeri meme karsinomunu tanıma da histolojik derecenin 3 olmasının %100 duyarlılık ve %70.2 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır.

Histolojik derecenin bileşenlerinden olan tübül derecesi BBMK'ların %93.6'sında, nükleer pleomorfizm ise %97.9'unda derece 3 olup BDMK ile kıyaslandığında BBMK'da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). Bazal benzeri meme karsinomlarını göstermede tübül derecesi ve nükleer derece için kesim değeri bulmak amacıyla yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alanlar sırasıyla 0.731 ve 0.761 olarak saptanmıştır ($p<0.0001$). Analiz sonucunda BBMK'yı göstermede nükleer derecenin 2'den büyük olmasının %97.9 duyarlılık ve %54.1

özgüllüğe, tübül derecesinin 2'den büyük olmasının ise %93.6 duyarlılık ve %52.1 özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. Nükleer pleomorfizmde her 1 derece artışın 42.8 kat (GA: 5.92-309.27), tübül derecesinde her 1 derece artışın ise 13.4 kat (GA: 4.31-44.69) BBMK olasılığını arttırdığı dikkati çekmiştir. Bu sonuçlar BBMK'ların sıklıkla solid yapıda, nükleer pleomorfizmi yüksek tümörler olduğunu desteklemektedir.

Bazal benzeri meme karsinomlarında hızlı büyümeleri ile ilişkili olarak mitoz sayısı ve Ki-67 proliferasyon indeksi yüksektir (8, 47, 55). Livasy ve ark, GEP ile tanımladıkları BBMK'larda mitoz sayısının 10 BBA'da 25'ten fazla olduğunu bulmuştur (51). Fulford ve ark ise, çoklu değişkenli analizde 10 BBA'da 40'tan fazla mitozun BBMK ile kuvvetle ilişkili olduğunu göstermiştir (57). Çalışmamızda BBMK'da mitoz sayısı 8-60/10 BBA arasında değişmekte olup ortalama mitoz sayısı 25 olarak bulunmuştur. Bazal dışı meme karsinomları ile kıyaslandığında BBMK'da mitoz sayısının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.0001$). Tekli lojistik analiz sonuçlarında mitoz sayısında her bir artışın BBMK olasılığını 1.17 kat artırdığı saptanmıştır (GA:1.12-1.21). Bazal benzeri meme karsinomlarını göstermede mitoz sayısı için kesim değeri bulmak amacıyla yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan 0.903 olarak saptanmıştır. Analiz sonucunda BBMK'yı göstermede mitoz sayısının 14'ten büyük olmasının %93.6 duyarlılık ve %76.6 özgüllük değerine sahip olduğu görülmüştür.

Bazal benzeri meme karsinomlarının morfolojileri her ne kadar heterojen olsa da bazı özellikler BBMK'larda daha sık görülmektedir. Literatürde BBMK'ların morfolojik özelliklerini ayrıntılı olarak inceleyen çalışma sayısı az olmakla birlikte BBMK için sıklıkla tanımlanan morfolojik özellikler tümörlerin çevre parankime doğru iter tarzda büyümesi, geniş coğrafik veya komedo nekroz alanları içermesi, stromadan fakir olması, stromal lenfositik infiltrasyonun eşlik etmesi, yüksek nükleus sitoplazma oranı, veziküler kromatinli belirgin nükleollü hücrelerden oluşması ve sık apoptotik cisim içermesidir (57-58, 84).

Livasy ve ark, GEP ile tanımlanmış BBMK'larda çeşitli morfolojik özellikleri incelemiştir. Çalışma sonucunda BBMK'ların %87'sinde belirgin nükleol, %74'ünde coğrafik nekroz, %65'inde veziküler kromatin, %61'inde iter tarzda büyüme, %56'sında tümörde stromal lenfositik infiltrasyon olduğu saptanmıştır. Hiç bir tümörde santral fibrotik alan ve apokrin farklılaşma görmemişlerdir. Coğrafik nekroz, iter tarzda büyüme, stromal lenfositik yanıt ve atipik medüller özelliklerin bazal benzeri alt tiple ilişkili olduğu gösterilmiştir (51).

Chivukula ve ark, BBMK için tanımlanan morfolojik kriteri kor biyopsilerde incelemiştir. Solid büyüme paterni, nükleer derecenin 3 olması, belirgin lenfositik infiltrasyon ve KİS'in %5'ten az olmasının kor biyopsilerde en çok tutarlılık gösteren özellikler olduğunu bulmuştur. Vakaların yarısında coğrafik nekroz varken, lenfovasküler invazyon ve skuamoz farklılaşma az sayıda vakada görülmüştür. Bu sonuçlarla solid büyüme paterni, yüksek nükleer derece, belirgin stromal lenfositik

yanıt ve coğrafik nekrozun kor biyopsilerde BBMK'yı tanımda kullanılabilecek kesin kriterler olduğunu söylemektedir (99).

Çalışmamızda literatürde tariflenen yapısal morfolojik özelliklerden santral skar, santral nekroz, coğrafik nekroz, iter tarzda büyüme, stromal lenfositik yanıt ve KİS varlığı değerlendirilmiştir. Bu parametrelerden sadece santral skarın BBMK'yı BDMK'dan ayırmada istatistik olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0.68$).

Çalışmamızda, BBMK'da en sık rastlanan yapısal morfolojik özellik %83 ile stromal lenfositik yanıtın orta-şiddetli olmasıdır. Takiben santral nekroz (%66), tümörün iter tarzda büyümesi (%57.5), KİS'in eşlik etmemesi (%57.4) ve coğrafik nekroz varlığı (%40.4) gelmektedir. Her 5 özelliğin de, BDMK ile kıyaslandığında BBMK'da daha sık olduğu bulunmuştur ($p<0.0001$). Bazal benzeri karsinom olasılığı şiddetli stromal lenfositik yanıt varlığında 27.04 kat (GA: 8.71-83.92), santral nekrozun varlığında 10.08 kat (GA: 5.24-19.38), tümör iter tarzda büyüme gösteriyorsa 7.14 kat (GA: 3.80-13.42), coğrafik nekroz varlığında 5.23 kat (GA:2.73-10.02), ve KİS eşlik etmiyorsa 5.29 kat (GA: 2.84-9.86) artmaktadır. Bazal benzeri meme tümörlerine KİS'in eşlik etmemesini Haupt ve ark'ları bu tümörlerin hızlı büyümesine ve çoğu zaman köken aldıkları KİS komponentini oblitere etmelerine bağlamaktadır(2)

Bazal benzeri meme karsinomları için literatürde tanımlanan sitolojik özelliklerden, bu çalışmada, tümör hücre nükleuslarında veziküler kromatin yapısı ve

nükleol belirginliği ile tümör hücrelerinin sitoplazma miktarları incelenmiştir. Bazal benzeri meme karsinomlarını BDMK'dan ayırmada yalnız sitoplazma miktarının istatistik olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0.27$).

Çalışmamızda BBMK'larda veziküler kromatin ve nükleol belirginliği %87.2 oranında saptanmış olup her iki parametrenin de BBMK'da BDMK'ya kıyasla daha sık görüldüğü bulunmuştur ($p<0.0001$). Bazal benzeri meme karsinomu olasılığını veziküler kromatin varlığı 15.59 kat (GA: 6.47-37.59), belirgin nükleolün olması 10.36 kat (GA: 4.31-24.91) arttırdığı görülmüştür.

Çalışmamızda incelenen morfolojik bulgulardan, BBMK'yı tanımlamada duyarlılığı en yüksek özellikler nükleer derecenin 3 (%97.9), tübül derecesinin 3 (%93.6), mitoz sayısının 14'ten fazla (%93.6) olmasıdır. Dolayısıyla bu parametrelerin bileşimi olan histolojik derecenin 3 olması da %100 duyarlılığa sahiptir. Takiben nükleol belirginliği (%87.2), veziküler kromatin (%87.2) ve santral nekroz varlığı (%66) gelmektedir. Özgüllüğü en yüksek morfolojik bulgular ise coğrafik nekroz (%88.5), iter tarzda büyüme (%84.1) ve santral nekroz (%83.9) olarak saptanmıştır. Değerlendirilen tüm morfolojik özelliklerin pozitif prediktif değerleri %30'un altında olup, negatif prediktif değerleri %90'ın üzerindedir. Bu bulgu tanımlanan morfolojik özelliklerin olmamasının BBMK'yı dışlayabileceğini göstermektedir.

Fulford ve ark, histolojik derecesi 3 olan tümörlerde SK14 pozitifliği ile tanımladıkları bazal benzeri fenotipi içeren meme tümörlerinin morfolojik özelliklerini incelemiştir. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu, bazal benzeri fenotipin santral skar oluşumu, tümör nekrozu, iğsi hücre veya skuamoz metaplazi varlığı, artmış mitoz sayısı ve nükleus sitoplazma oranı ile yüksek oranda anlamlılık gösteren ilişkisi olduğunu saptamışlardır (57). Çalışmamızda incelenen morfolojik özelliklerin çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda ise BBMK'yı tespit etmede en fazla belirleyici parametreler sırasıyla mitoz sayısı (odds oranı:1.098, GA:1.048-1.150) veziküler kromatin (odds oranı:4.250, GA:1.569-11.512), tübül derecesi (odds oranı:5.361, GA:1.463-19.647), şiddetli lenfositik yanıt (odds oranı:4.177, GA:1.135-15.369) ve KİS yokluğu (odds oranı:2.344, GA:1.045-5.255) olarak saptanmıştır.

Çoğu çalışma BBMK'ların hem genetik hem de klinikopatolojik olarak ayrı bir kanser tipi olduğunu doğrulasa da, özellikle son zamanlarda çıkan yayınlar bu bilgiye kuşkuyla yaklaşmakta, morfolojik ve prognostik kimi özelliklerin tanımlanan diğer moleküler alt gruplardan farklılık göstermediğini öne sürmektedir (47, 60, 100). Livasy ve ark, BBMK'ların, luminal tümörler ile kıyaslandığında hemen hemen tüm histolojik parametreler açısından farklılık gösterdiğini ancak HER2+ tümörler ile ortak özellikleri olduğunu saptanmıştır (51).

Çalışmamızda HR+ olan iki alt grupta (HR+cerbB2- ve HR+cerbB2+) değerlendirilen tüm parametreler içerisinde sadece tümör boyutu, lenf bezi metastazı ve santral skar açısından BBMK'lar ile anlamlı farklılık olmadığı görülmüş; BBMK'dan morfolojik olarak en farklı grubun HR eksprese eden tümörler olduğu saptanmıştır.

Meme tümörlerinin sınıflamasındaki HER2+ tümörlerin yüksek proliferasyon kapasitesine sahip oldukları, az farklılaştıkları, agresif seyirli oldukları bilinmektedir. Bu grupta yer alan tümörler BBMK'lara benzer şekilde daha erken yaşta görülmekte, tümör boyutu daha büyük olup daha sık nekroz içermektedir (101). Livasy ve ark, BBMK ile HER2+ tümörlerin başta yüksek histolojik dereceye sahip olma ve coğrafik nekroz içirme açısından birbirleriyle örtüşen histolojik özellikleri olduğunu söylemektedir(51). Kim ve ark, HER2+ tümörlerin BBMK'dan daha kötü prognozlu olduklarını göstermiştir (47). Çalışmamızda, HR-cerbB2+ tümörler BBMK ile kıyaslandığında; yaş, tümör boyutu, lenf bezi metastazı, santral skar ve coğrafik nekroz açısından anlamlı fark bulunmamış ancak incelediğimiz 12 morfolojik parametrenin 8'inin BBMK'yı destekleyen özellikler olduğu görülmüştür. Bunlar; iter tarzda büyüme ($p=0.0024$), santral nekroz ($p=0.0028$), KİS'in eşlik etmemesi ($p=0.0255$), veziküler kromatin ($p=0.032$), nükleol belirginliği ($p=0.0076$), mitoz sayısının fazlalığı ($p<0.0001$), tübül derecesi ($p<0.0001$) ve nükleer derecenin yüksek olmasıdır ($p=0.006$).

Literatürde bir diğer tartışmalı nokta da bazal benzeri fenotipin üçlü negatif (ER, PR, HER2 -) tümörler ile eş anlamlı kullanılmasıdır. Çoğu BBMK üçlü negatif olsa da, tüm üçlü negatif tümörler bazal benzeri fenotip göstermemektedir(45, 52, 102). Bertucci ve ark, GEP ile meme tümörlerini inceledikleri çalışmalarında 172 üçlü negatif tümörün %71'inin bazal benzeri fenotipte olduğunu; GEP ile bazal-benzeri olarak sınıflandırılan 160 tümörün ise %77'sinin üçlü negatif olduğunu saptamıştır(103). Sasa ve ark da, çalışmalarında, 77 üçlü negatif tümörün %60'ının bazal benzeri fenotip gösterdiğini bulmuşlardır. Bazal benzeri meme tümörlerini, bazal belirteçlerin eksprese olmadığı üçlü tümörler ile kıyaslamış ve BBMK'larda tümör çapının daha büyük, nükleer derecenin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Lenf bezi metastazı, vasküler invazyon, eşlik eden KİS ve yaş açısından anlamlı fark saptamamışlardır (104).

Çalışmamızda kullandığımız tanımlama gereği tüm BBMK'lar üçlü negatiftir. Serimizdeki toplam 59 üçlü negatif tümörün ise 47'si (%79.7) bazal benzeri fenotip göstermektedir. Bazal benzeri meme karsinomları, 'üçlü negatif, SK5/6 ve EGFR (-)' tümörler ile kıyaslandığında BDMK alt gruplarından en çok bu grupta benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Yaş dağılımları, tümör boyutu, lenf bezi metastazı; morfolojik özelliklerden tübül oluşumu, yüksek mitoz sayısı, coğrafik nekroz varlığı, santral skar içermesi, KİS'in eşlik etmemesi ve iter tarzda büyümesi 'üçlü negatif, SK5/6 ve EGFR (-)' grup ile BBMK arasında benzerlik göstermiştir. Nükleer pleomorfizmin ($p<0.0001$), nükleol belirginliğinin ($p= 0.0218$), veziküler kromatin

($p= 0.0218$) ve santral nekrozun ($p= 0.0196$) ise BBMK'da daha sık görüldüğü saptanmıştır.

Mikroarray teknolojisi ile bazal benzeri fenotip tanımlanmadan önce de karakteristik morfolojik özellikleri olan bir grup meme tümörünün myoepitelyal farklılaşma içerdiği, bazal keratin eksprese ettiği; bu ekspresyonun erken rekürrens ve beyin metastazı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(59, 105-109). Gen ekspresyon profili çalışmalarında bazal benzeri alt tipin gösterilmesiyle çoğu yayında BBMK'lar immunhistokimyasal olarak tanımlanmaya başlanmıştır.

Bazı yazarlar BBMK'yı tanımlarken bir veya daha fazla bazal keratini kullanmakta (54, 57-58, 60, 110) ya da diğer bazal belirteçlerin immunpozitifliğini (8, 46, 49, 85, 96, 111-112) eklemektedir. Bazal benzeri meme karsinomları, bazal keratinler ile sıklıkla fokal boyanma göstermekte olmasına karşın pozitif immunreaksiyonu tanımlayacak şiddet ve yüzde için fikir birliği yoktur. Bunun yanı sıra BBMK'yı tanımlamada hangi bazal keratinlerin kullanılması gerektiği veya myoepitelyal belirteçler ile de immunreaktivitenin gerekliliği netleşmemiştir. Ayrıca bazal keratin pozitifliği olan vakaların HR ve/veya c-erbB2 ekspresyonuna bakılmaksızın BBMK olarak adlandırılmasının GEP ile tanımlanmış bazal benzeri tümörleri ne oranda yansıttığı kesinleşmemiştir.

Çalışmamızda vakalara SK5/6, EGFR, vimentin ve SK14 boyanmış olup BBMK'yı tanımlarken metinde açıklanan nedenlerden dolayı öncelikle SK5/6 ve/veya EGFR pozitifliği kriter olarak alınmıştır. Vimentin ve SK 14'ün BBMK'yı tanımlamadaki yeri araştırılmıştır.

Sitokeratin 5/6 yüksek molekül ağırlıklı bazal keratinlerden olup çalışmalarda en sık kullanılan, özellikle lenf bezi metastazı olmayan hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülen bir belirteçtir. El-Rehim ve ark ise, meme tümörlerinde luminal ve bazal SK ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında SK 5/6 pozitifliğini %17.6 olarak bulmuştur (90). Bazal benzeri meme karsinomlarının GEP ile tanımlandığı iki çalışmada, BBMK'larda SK 5/6 pozitifliğinin %61 olduğu bildirilmiştir (49, 51). Üçlü negatif tümörlerde ise bazal keratin ekspresyonu %50-80 olduğu gösterilmiştir (8, 53, 81, 102-104). Çalışmamızda SK 5/6'nın BBMK'larda %95.7, tüm BDMK'larda %46.8, HR-cerbB2+ grupta %67.6, HR+cerbB2- grupta %48.7, HR+cerbB2+ grupta ise %42.1 ve üçlü negatif tümörlerde %76.3 oranında pozitif olduğu görülmüştür. Ana amacı BBMK'larını göstermek olan çalışmamızda SK5/6'nın BDMK'da beklenenden fazla eksprese olma nedenleri SK5/6 pozitifliğini tanımlayacak kesim değeri kullanmamamız ve boyanma sırasında oluşabilecek teknik sorunlar olabileceği düşünülmüştür. Yine de SK5/6'nın BDMK'larda yüksek pozitifliği dikkat çekicidir ve BBMK'yı tanımlamada tek başına SK5/6 pozitifliğinin yanlış sonuçlar doğurabileceğini düşündürmektedir.

EGFR, cerbB2 gibi, insan epidermal büyüme faktör reseptörü (human epidermal growth factor receptor, HER) ailesinin bir üyesi olup HER1 olarak da bilinmektedir. Meme tümörlerinde EGFR artmış ekspresyonu %7-36 olarak tanımlanmıştır (113). Mikroarray analizleri EGFR ekspresyonunun BBMK'ların patogeneğinde yer alabileceğini söylemektedir (114). Bazal benzeri meme karsinomlarında EGFR'nin, %45-72 oranında pozitif olduğu saptanmıştır (47, 49, 51, 83). Sasa ve ark, BBMK'da bazal belirteçlerin eksprese olmadığı üçlü negatif tümörlere kıyasla EGFR ekspresyonun daha fazla olduğunu bulmuşlardır (104). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, EGFR, tüm meme tümörlerinde %15, BBMK'da %53.2, BDMK'da %11, HR-cerbB2+ grupta %35.3, HR+cerbB2- grupta %10.5 ve HR+cerbB2+ grupta ise %7.1 oranında eksprese olmaktadır.

Sitokeratin 14, SK 5 ile kompleks oluşturması, memede bazal/myoepitelyal hücrelerde pozitif saptanması, SK 17'den daha güvenilir boyanma paterni olması, SK 5/6 pozitifliği ile beraber bir kısım meme tümörlerinde pozitif olması ve kötü seyir ile ilişkili olması nedeniyle her ne kadar orijinal GEP çalışmalarında bazal belirteç olarak tanımlanmamış olsa da bazı yazarlar İHK paneline SK 14'ün eklenmesinin BBMK tanımlamasının değerini arttıracaklarını düşünmektedir. Bu çalışmalarda ER-, PR-, HER2- ve SK5/6 + ve/veya SK14 + ve/veya EGFR + den oluşan 6 belirteci içeren panelin kullanılması önerilmektedir (55, 62, 68).

Çalışmamızda SK14 ile SK5/6 %55.4, SK14 ile EGFR %83 oranında konkordans göstermekte olup bu birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Sitokeratin 14'ün BDMK'larda %7.7, BBMK'larda %27.7 pozitif olduğu saptanmıştır. Bazal benzeri meme karsinomlarını tanımadaki özgüllüğü %92.3 olarak hesaplanmıştır. Çalışmada incelediğimiz morfolojik özelliklerde olduğu gibi SK14'ün de negatif prediktif değerinin yüksek (%92.5) olduğu görülmüştür. Bazal benzeri meme karsinomlarında BDMK ile kıyaslandığında SK14 pozitifliğinin anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.0001$). Sitokeratin 14 pozitif tümörlerde negatif olanlara kıyasla BBMK olma olasılığının 4.5 kat arttığı görülmüştür (%95 güven aralığı 2.2-9.4). Bazal dışı meme karsinomu alt gruplarına bakıldığında SK14'ün, BBMK'yı HR+ olan gruplardan ayırmada anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.0001$). Bazal benzeri meme karsinomu tanımlamamıza SK14'ün de eklenmesi durumunda; SK5/6 ve EGFR negatif fakat morfolojik olarak BBMK'yı düşündüren özellikler içeren (nükleer derecesi, tübül derecesi, histolojik derecesi 3, mitoz sayısı 48 olan, santral skar içeren ve iter tarzda büyüme gösteren) 1 adet metaplastik karsinom (matriks üreten karsinom) vakası da bazal benzeri fenotipte yer alacağı dikkat çekmektedir.

Vimentin normal meme dokusunda stromal bağ dokusu, damar duvarı, sinirlerin yanı sıra duktus ve lobüllerdeki myoepitelyal hücrelerde eksprese olmaktadır. Meme tümörlerinde ise %7.7 ile %21.2 arasında vimentin pozitifliği bildirilmiştir. Meme tümörlerinde vimentin ekspresyonu, dediferansiasyonun sonucu

olarak epitelyal mezenkimal geçiş ve vimentin eksprese eden tümör hücrelerinin kök hücrelerden köken almasıyla açıklanmaktadır. Vimentin ve sitokeratinlerin beraber pozitifliğinin, tümör hücreleri ile ekstraselüler matriks etkileşimine olanak sağladığı dşnlmektedir. Vimentin ekspresyonu HR durumuyla ters ilişki göstermekte, lenf bezi metastazı olmayan hastalarda sağ kalımı olumsuz etkilemektedir. Ayrıca vimentin eksprese eden tümörlerin geniş nekroz alanı içerdiği, yüksek histolojik dereceli, yüksek proliferasyon indeksine sahip ve ER'nin negatif olduğu gösterilmiştir (51, 115-117).

Livasy ve ark, GEP'le tanımladıkları BBMK'larda vimentin ekspresyonunu %94 oranında bulmuştur (51). Çalışmamızda ise BBMK'da vimentin pozitifliği %53.2, tüm meme tümörlerinde %13.6 ve BDMK'da %9.5 oranında izlenmektedir. Bazal dışı meme karsinomlarının alt grupları içerisinde en fazla HR-cerbB2+ grupta vimentin ekspresyonu olduğu saptanmıştır. Bu vimentin ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkisini destekler niteliktedir. Vimentin SK5/6 ile %54.2 EGFR ile %79.4 oranında konkordans göstermekte olup; bu birliktelikler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.0001$). Vimentinin BBMK'yı tanımadaki özgüllüğünün (%90.5) ve negatif prediktif değerinin (%94.9) yüksek olduğu saptanmıştır. Vimentin pozitifliğinin BBMK olasılığını 10.8 kat arttığı (GA: 5.63-20.82) ve BBMK'yı BDMK'nın tüm alt gruplarından ayırmada anlamlı olduğu bulunmuştur.

Bazal benzeri meme karsinomu tanımlamasında kullanılan immunhistokimyasal panele vimentinin eklenmesi İDK morfolojisinde 2 tümörün

daha bazal benzeri fenotip altında sınıflanmasına neden olmaktadır. Bu 2 tümörden birinin yapısal morfolojik özellikleri, diğerinin ise sitolojik özellikleri ve histolojik derecesi BBMK'ya benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda kullanılan tüm immunhistokimyasal belirteçler bazal dışı meme karsinomu alt gruplarında, en fazla HR-cerbB2+ tümörlerde olmak üzere, değişen oranlarda eksprese olmaktadır. Bu bulgu BBMK'yı immunhistokimyasal paneller ile tanımlarken HR ve cerbB2'ye de yer verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Beş yüz meme karsinomunun incelediğimiz çalışmamızda çeşitli kısıtlılıklar da mevcuttur. Hastaların prognozları ile ilişkili, hastalıksız sağ kalım ve ortalama sağ kalım süreleri çalışma kapsamında incelenmemiştir. Gelecekte, çalışmamızda tariflediğimiz BBMK'ların, prognozlarının BDMK ve alt grupları ile kıyaslanarak da incelenmesi klinisyenlere ve yeni çalışmalara yol gösterici olacaktır.

Bazal benzeri meme karsinomu tanımlamasında kullanılan immünhistokimyasal belirteçler için pozitiflik kriterleri açısından literatürde fikir birliği bulunmamakta olup, bu konudaki veriler birbirleriyle uyumsuzluk göstermektedir. Daha spesifik bir grup belirlenmesi amacıyla en katı kriterlerinin kullanıldığı çalışmamızda daha esnek kriterler ile hasta sayısının artacağı ön görülmektedir.

Bazal benzeri meme karsinomlarının gösterilmesinde altın standart olarak değerlendirilen GEP yöntemi çalışmamızda kullanılmamıştır. İleride GEP yöntemi kullanılarak planlanacak çalışmalarda ER, PR, cerbB2, SK 5/6 ve EGFR için daha net pozitiflik kriterleri saptanabileceği ve diğer immünohistokimyasal belirteçler ile daha yüksek istatistiksel oranlar ile BBMKG'ları gösterebilecek, duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek panellerin oluşturulabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde BBMKG'larda görülen bir grup morfolojik özelliğın de GEP ile tanıları kesinlik kazanmış meme tümörlerinde incelenmesi, bu morfolojik özelliklerin BBMKG'ya özgü mü yoksa histolojik derecesi yüksek olan tümörlerde görülen ortak bulgular mı olduğu netlik kazanacaktır.

Günümüze kadar Türkiye'de BBMKG'larının görülme sıklığı ve immünohistokimyasal boyanma paternleri konusunda yayınlanmış bir çalışma bulunmamamaktadır. Bu konuda daha yüksek hasta sayıları ile gerçekleştirilecek çok merkezli çalışmaların, ırklararası meme tümörü farklılıklarının gösterilmesinde ve tedavi planlamasında fayda sağlayacağı öngörülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümünde 2006-2009 yılları arasında tanı almış 500 meme karsinomlu vakada BBMK sıklığı %9.4 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürde tanımlanan sıklığın alt değerine yakın olup, çalışmamızda BBMK'nın nispeten daha az izlenmesi, kullandığımız özgül immunhistokimyasal panel veya Türk toplumunda görülme insidansının düşük olabileceğiyle açıklanmaya çalışılmıştır.
2. Aynı hastada birden fazla odakta (aynı meme veya karşı meme) meme tümörü izlenmesi durumunda bir kısmının BBMK ile uyumlu morfolojik ve immunhistokimyasal özellikler gösterirken, diğerlerinin göstermediği dikkati çekmektedir. Bunun nedeninin tümörlerde karsinogenez mekanizmaları ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.
3. Bazal benzeri meme karsinomlarının ortalama 49 yıl ile BDMK'lardan daha genç yaşta görüldüğü saptanmıştır.
4. Tümör boyutu ve lenf bezi metastazı, meme başı, meme derisi ve fasya invazyonu gibi, tümörlerin yayılım paternini gösteren parametreler açısından BBMK ile BDMK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
5. Bazal benzeri meme karsinomlarında en sık görülen histolojik tümör tipinin, literatür ile uyumlu olarak İDK olduğu bulunmuştur.
6. Medüller karsinom ve metaplastik karsinomun yüksek oranda bazal benzeri fenotip gösterdiği saptanmıştır.

7. Bazal benzeri meme karsinomlarının hepsinin histolojik derecesinin 3 olduğu görölmüştür.
8. Bazal benzeri meme karsinomlarının sıklıkla solid olduğu (tübü l derecesi 3) ve yaygın nükleer pleomorfizm (nükleer derece 3) gösterdiği dikkati çekmiştir.
9. Bazal benzeri meme karsinomlarında, BDMK'lara oranla mitoz sayısının daha yüksek olduğu saptanmıştır (ortalama 25 mitoz/10BBA). Bazal benzeri meme karsinomları için en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerini veren mitoz sayısının 14 olduğu (kesim değer i) ve bunun da Modifiye Scarff-Bloom-Richardson metodunda skor 3'e karş ılık geldiği dikkati çekmektedir.
10. Bazal benzeri meme karsinomlarını BDMK'dan ayırmada yardımcı olabilecek yapısal morfolojik bulguların, santral ve/veya coğrafik nekroz, orta-şiddetli stromal lenfositik yanıt varlığı, tümörlerin çevre parankime doğru iter tarza büyümesi ve tümöre KİS'in eşlik etmemesi olduğu saptanmıştır.
11. Bazal benzeri meme karsinomlarını BDMK'dan ayırmada yardımcı olabilecek sitolojik özelliklerin, tümör hücrelerinin veziküler kromatin ve belirgin nükleol içermeleri olduğu görölmüştür.
12. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinin sonucunda BBMK için en fazla belirleyiciliği olan morfolojik özellikler sırasıyla; mitoz sayısı, veziküler kromatin, tübü l derecesinin yüksekliği, stromal lenfositik yanıtın şiddetli olması ve KİS'in olmaması şeklinde saptanmıştır.

13. Bazal benzeri meme karsinomlarının morfolojik, prognostik ve immunhistokimyasal özellikler açısından en fazla farklılık gösterdiği grubun HR + olan tümörler, en fazla benzerlik gösterdiği grubun ise HR-cerbB2-, SK5/6-, EGFR- tümörler olduğu dikkati çekmektedir.
14. Bazal benzeri meme karsinomlarının üçlü negatif tümörlerin %79.7'sini oluşturduğu bulunmuştur.
15. Bazal dışı meme karsinomlarında SK 5/6 ekspresyonu literatürde bildirilenden daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Tek başına SK5/6 ekspresyonunun BBMK'yı tanımlamada yanlış sonuçlara neden olabileceği düşünülmüştür.
16. Her ne kadar GEP çalışmalarında, bazal benzeri meme karsinomları için belirteç olarak tanımlanmamış olsa da, SK14'ün immunhistokimyasal olarak BBMK ile uyumlu tümörleri, %27.7 duyarlılık, %92.3 özgüllük ile saptadığı görülmüştür. Bazal dışı meme karsinomları ile kıyaslandığında, BBMK'da SK14 pozitifliğinin anlamlı olduğu bulunmuş, bazal benzeri fenotipin immunhistokimyasal tanımlamasında kullanılabileceği düşünülmüştür.
17. Vimentin pozitifliğinin BBMK olasılığını 10.8 kat arttığı ve BBMK'yı BDMK'nın tüm alt gruplarından ayırmada anlamlı olduğu bulunmuştur.
18. Çalışmamızda kullanılan tüm immunhistokimyasal belirteçlerin (SK5/6, EGFR, SK14 ve vimentin) bazal dışı meme karsinomu alt gruplarında, en yüksek oranda HR-cerbB2+ tümörler olmak üzere, değişen yüzdelerde eksprese olduğu görülmüştür. Bu bulgu, BBMK'yı immunhistokimyasal

paneller ile tanımlarken HR ve cerbB2'ye de yer verilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

19. İncelenen morfolojik özellikler değişen oranlarda, BDMK'larda da görülse de özellikle hormon reseptörleri ve cerbB2 negatifliğinde, bu özelliklerin varlığı BBMK olasılığını akla getirmesi ve spesifik bazal belirteçler ile boyama yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.
20. Bu çalışmada incelenen morfolojik özellikler ve immunhistokimyasal parametreler, her ne kadar BBMK ile BDMK arasında anlamlı farklılık gösterse de, düşük PPD ve duyarlılık yüzdeleriyle BBMK'ları göstermede yetersiz kalabileceği düşünülmüştür. Ancak bu özelliklerin, yüksek NPD ve özgüllük yüzdeleri nedeniyle BBMK'ları ekarte edilmesinde yön gösterici olabileceği sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009 Jul-Aug;59(4):225-49.
2. Haupt B, Ro JY, Schwartz MR. Basal-like breast carcinoma: a phenotypically distinct entity. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Jan;134(1):130-3.
3. Seal MD, Chia SK. What is the difference between triple-negative and basal breast cancers? *Cancer J*. 2010 Jan-Feb;16(1):12-6.
4. Fadare O, Tavassoli FA. The phenotypic spectrum of basal-like breast cancers: a critical appraisal. *Adv Anat Pathol*. 2007 Sep;14(5):358-73.
5. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
6. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10869-74.
7. Tang P, Skinner KA, Hicks DG. Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis: are we ready? *Diagn Mol Pathol*. 2009 Sep;18(3):125-32.
8. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2492-502.

9. Kumar V AAK, Fausto N., Aster J. C, editor. Pathologic Basis of Disease. 8 ed. Philadelphia: Saunders; 2010.
10. Tavassoli FA, Devilee P, editors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
11. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. J Clin Oncol. 2008 May 20;26(15):2568-81.
12. Gusterson BA, Ross DT, Heath VJ, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. Breast Cancer Res. 2005;7(4):143-8.
13. Su L, Morgan PR, Lane EB. Expression of cytokeratin messenger RNA versus protein in the normal mammary gland and in breast cancer. Hum Pathol. 1996 Aug;27(8):800-6.
14. Bocker 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. Lab Invest. 2002 Jun;82(6):737-46.
15. Russo J, Balogh GA, Russo IH. Full-term pregnancy induces a specific genomic signature in the human breast. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Jan;17(1):51-66.
16. Bradbury AR, Olopade OI. Genetic susceptibility to breast cancer. Rev Endocr Metab Disord. 2007 Sep;8(3):255-67.

17. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jan 19;354(3):270-82.
18. 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. *Clin Cancer Res*. 2008 Jan 15;14(2):370-8.
19. Campbell LL, Polyak K. Breast tumor heterogeneity: cancer stem cells or clonal evolution? *Cell Cycle*. 2007 Oct 1;6(19):2332-8.
20. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. In: Rosai J, editor. *Breast*. 9 ed: Mosby; 2004. p. 1764-876.
21. Singletary SE, Patel-Parekh L, Bland KI. Treatment trends in early-stage invasive lobular carcinoma: a report from the National Cancer Data Base. *Ann Surg*. 2005 Aug;242(2):281-9.
22. Hanby AM, Hughes TA. In situ and invasive lobular neoplasia of the breast. *Histopathology*. 2008 Jan;52(1):58-66.
23. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1992 Jun;20(6):479-89.
24. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW. Invasive lobular carcinomas of the breast--the prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer*. 1989 Oct;60(4):605-9.

25. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 May;17(5):1442-8.
26. Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, Alexander FE, Huggins A, Muir BB, et al. Comparative pathology of breast cancer in a randomised trial of screening. *Br J Cancer*. 1991 Jul;64(1):108-13.
27. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ, Lee D, Stewart HJ. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology*. 1983 Jul;7(4):525-36.
28. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol*. 1990 Mar;21(3):333-8.
29. Rapin V, Contesso G, Mouriessse H, Bertin F, Lacombe MJ, Piekarski JD, et al. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer*. 1988 Jun 15;61(12):2503-10.
30. Pedersen L, Larsen JK, Christensen IJ, Lykkesfeldt A, Holck S, Schiodt T. DNA ploidy and S-phase fraction in medullary carcinoma of the breast--a flow cytometric analysis using archival material. *Breast Cancer Res Treat*. 1994;29(3):297-306.
31. Somerville JE, Clarke LA, Biggart JD. c-erbB-2 overexpression and histological type of in situ and invasive breast carcinoma. *J Clin Pathol*. 1992 Jan;45(1):16-20.

32. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, et al. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer*. 1996 Feb 15;77(4):697-709.
33. Marchetti A, Buttitta F, Pellegrini S, Campani D, Diella F, Cecchetti D, et al. p53 mutations and histological type of invasive breast carcinoma. *Cancer Res*. 1993 Oct 1;53(19):4665-9.
34. Scopsi L, Andreola S, Pilotti S, Bufalino R, Baldini MT, Testori A, et al. Mucinous carcinoma of the breast. A clinicopathologic, histochemical, and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol*. 1994 Jul;18(7):702-11.
35. Rasmussen BB, Rose C, Thorpe SM, Andersen KW, Hou-Jensen K. Argrophilic cells in 202 human mucinous breast carcinomas. Relation to histopathologic and clinical factors. *Am J Clin Pathol*. 1985 Dec;84(6):737-40.
36. Merino MJ, Livolsi VA. Signet ring carcinoma of the female breast: a clinicopathologic analysis of 24 cases. *Cancer*. 1981 Oct 15;48(8):1830-7.
37. Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, Barton B, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). VI. Invasive papillary cancer. *Am J Clin Pathol*. 1980 Mar;73(3):313-22.
38. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH, 2nd, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study. *Hum Pathol*. 1999 Dec;30(12):1459-63.

39. Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol*. 1993 Nov;6(6):660-2.
40. Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Jun;133(6):893-907.
41. Masood S, Rosa M. The challenge of apocrine proliferations of the breast: a morphologic approach. *Pathol Res Pract*. 2009;205(3):155-64.
42. O'Malley FP, Bane A. An update on apocrine lesions of the breast. *Histopathology*. 2008 Jan;52(1):3-10.
43. Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. *Am J Clin Pathol*. 1990 Oct;94(4):371-7.
44. Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol*. 2006 Oct;59(10):1079-83.
45. Korsching E, Jeffrey SS, Meinerz W, Decker T, Boecker W, Buerger H. Basal carcinoma of the breast revisited: an old entity with new interpretations. *J Clin Pathol*. 2008 May;61(5):553-60.
46. Matos I, Dufloth R, Alvarenga M, Zeferino LC, Schmitt F. p63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas. *Virchows Arch*. 2005 Oct;447(4):688-94.

47. Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol.* 2006 Sep;37(9):1217-26.
48. Bryan BB, Schnitt SJ, Collins LC. Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. *Mod Pathol.* 2006 May;19(5):617-21.
49. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004 Aug 15;10(16):5367-74.
50. Calza S, Hall P, Auer G, Bjohle J, Klaar S, Kronenwett U, et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res.* 2006;8(4):R34.
51. 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. *Mod Pathol.* 2006 Feb;19(2):264-71.
52. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res.* 2007;9(5):R65.
53. Dabbs DJ, Chivukula M, Carter G, Bhargava R. Basal phenotype of ductal carcinoma in situ: recognition and immunohistologic profile. *Mod Pathol.* 2006 Nov;19(11):1506-11.

54. Laakso M, Loman N, Borg A, Isola J. Cytokeratin 5/14-positive breast cancer: true basal phenotype confined to BRCA1 tumors. *Mod Pathol.* 2005 Oct;18(10):1321-8.
55. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, Paish C, Green AR, Powe DG, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol.* 2006 Mar;208(4):495-506.
56. Siziopikou KP, Cobleigh M. The basal subtype of breast carcinomas may represent the group of breast tumors that could benefit from EGFR-targeted therapies. *Breast.* 2007 Feb;16(1):104-7.
57. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillett CE, Lakhani SR, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology.* 2006 Jul;49(1):22-34.
58. Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, Steele D, Ashworth A, Lakhani SR, et al. Basal-like breast carcinomas: clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol.* 2006 Jul;59(7):729-35.
59. van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Haas P, Kallioniemi O, Kononen J, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol.* 2002 Dec;161(6):1991-6.
60. Potemski P, Kusinska R, Watala C, Pluciennik E, Bednarek AK, Kordek R. Prognostic relevance of basal cytokeratin expression in operable breast cancer. *Oncology.* 2005;69(6):478-85.

61. Parry S, Savage K, Marchio C, Reis-Filho JS. Nestin is expressed in basal-like and triple negative breast cancers. *J Clin Pathol*. 2008 Sep;61(9):1045-50.
62. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res*. 2005 Jul 15;11(14):5175-80.
63. Bergamaschi A, Kim YH, Wang P, Sorlie T, Hernandez-Boussard T, Lonning PE, et al. Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene-expression subtypes of breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006 Nov;45(11):1033-40.
64. Wang ZC, Lin M, Wei LJ, Li C, Miron A, Lodeiro G, et al. Loss of heterozygosity and its correlation with expression profiles in subclasses of invasive breast cancers. *Cancer Res*. 2004 Jan 1;64(1):64-71.
65. Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, Springall RJ, Ryder K, Steele D, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene*. 2007 Mar 29;26(14):2126-32.
66. Beger C, Pierce LN, Kruger M, Marcusson EG, Robbins JM, Welch P, et al. Identification of Id4 as a regulator of BRCA1 expression by using a ribozyme-library-based inverse genomics approach. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jan 2;98(1):130-5.
67. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 15;11(16):5678-85.

68. Rakha E, Reis-Filho JS. Basal-like breast carcinoma: from expression profiling to routine practice. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Jun;133(6):860-8.
69. Yoshimoto M, Sakamoto G, Ohashi Y. Time dependency of the influence of prognostic factors on relapse in breast cancer. *Cancer*. 1993 Nov 15;72(10):2993-3001.
70. Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer*. 1998 Dec 15;83(12):2502-8.
71. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer*. 1991 Nov 15;68(10):2142-9.
72. Patey DH, Scarff RW. The position of histology in the prognosis of carcinoma of breast. *Lancet*. 1928;1:801-4.
73. 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):403-10.
74. Jimenez RE, Wallis T, Visscher DW. Centrally necrotizing carcinomas of the breast: a distinct histologic subtype with aggressive clinical behavior. *Am J Surg Pathol*. 2001 Mar;25(3):331-7.
75. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.

76. Wertheim U, Ozzello L. Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1980 Dec;4(6):543-9.
77. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol*. 1997 Aug;15(8):2894-904.
78. Laakso M, Tanner M, Nilsson J, Wiklund T, Erikstein B, Kellokumpu-Lehtinen P, et al. Basoluminal carcinoma: a new biologically and prognostically distinct entity between basal and luminal breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Jul 15;12(14 Pt 1):4185-91.
79. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Feb 15;98(4):262-72.
80. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006;7:96.
81. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2008 Mar 1;14(5):1368-76.
82. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 2;100(18):10393-8.

83. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2007 Jan 1;109(1):25-32.
84. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, Straume O, Chappuis PO, Begin LR, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res*. 2004 Feb 1;64(3):830-5.
85. Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Honrado E, Moreno-Bueno G, Hardisson D, Calero F, et al. Vimentin and laminin expression is associated with basal-like phenotype in both sporadic and BRCA1-associated breast carcinomas. *J Clin Pathol*. 2007 Sep;60(9):1006-12.
86. Seewaldt VL, Scott V. Images in clinical medicine. Rapid progression of basal-type breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Mar 29;356(13):e12.
87. Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, Flickinger JC, Onisko A, Ahrendt G, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol*. 2009;2(5):444-55.
88. Hicks DG, Short SM, Prescott NL, Tarr SM, Coleman KA, Yoder BJ, et al. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am J Surg Pathol*. 2006 Sep;30(9):1097-104.
89. Gaedcke J, Traub F, Milde S, Wilkens L, Stan A, Ostertag H, et al. Predominance of the basal type and HER-2/neu type in brain metastasis from breast cancer. *Mod Pathol*. 2007 Aug;20(8):864-70.

90. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Bell J, Blamey RW, Robertson JF, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):661-71.
91. Fadare O, Wang SA, Hileeto D. The expression of cytokeratin 5/6 in invasive lobular carcinoma of the breast: evidence of a basal-like subset? *Hum Pathol.* 2008 Mar;39(3):331-6.
92. Azoulay S, Lae M, Freneaux P, Merle S, Al Ghuzlan A, Chnecker C, et al. KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basal-like carcinoma associated with a favorable outcome. *Mod Pathol.* 2005 Dec;18(12):1623-31.
93. Lae M, Freneaux P, Sastre-Garau X, Chouchane O, Sigal-Zafrani B, Vincent-Salomon A. Secretory breast carcinomas with ETV6-NTRK3 fusion gene belong to the basal-like carcinoma spectrum. *Mod Pathol.* 2009 Feb;22(2):291-8.
94. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Charafe-Jauffret E, Mamessier E, Adelaide J, et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res.* 2006 May 1;66(9):4636-44.
95. Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L, Lakhani SR, Penault-Llorca F, Denoux Y, et al. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J Pathol.* 2005 Nov;207(3):260-8.
96. Rodriguez-Pinilla SM, Rodriguez-Gil Y, Moreno-Bueno G, Sarrio D, Martin-Guijarro Mdel C, Hernandez L, et al. Sporadic invasive breast carcinomas with medullary features display a basal-like phenotype: an immunohistochemical and gene amplification study. *Am J Surg Pathol.* 2007 Apr;31(4):501-8.

97. Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, Savage K, Simpson PT, Nesland JM, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology*. 2006 Jul;49(1):10-21.
98. Weigelt B, Kreike B, Reis-Filho JS. Metaplastic breast carcinomas are basal-like breast cancers: a genomic profiling analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Sep;117(2):273-80.
99. Chivukula M, Striebel JM, Ersahin C, Dabbs DJ. Evaluation of morphologic features to identify "basal-like phenotype" on core needle biopsies of breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2008 Oct;16(5):411-6.
100. Moinfar F. Is 'basal-like' carcinoma of the breast a distinct clinicopathological entity? A critical review with cautionary notes. *Pathobiology*. 2008;75(2):119-31.
101. Fernandes RC, Bevilacqua JL, Soares IC, Siqueira SA, Pires L, Hegg R, et al. Coordinated expression of ER, PR and HER2 define different prognostic subtypes among poorly differentiated breast carcinomas. *Histopathology*. 2009 Sep;55(3):346-52.
102. Diaz LK, Cryns VL, Symmans WF, Sneige N. Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice. *Adv Anat Pathol*. 2007 Nov;14(6):419-30.
103. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer*. 2008 Jul 1;123(1):236-40.

- 104.Sasa M, Bando Y, Takahashi M, Hirose T, Nagao T. Screening for basal marker expression is necessary for decision of therapeutic strategy for triple-negative breast cancer. *J Surg Oncol*. 2008 Jan 1;97(1):30-4.
- 105.Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell*. 1982 Nov;31(1):11-24.
- 106.Dairkee SH, Mayall BH, Smith HS, Hackett AJ. Monoclonal marker that predicts early recurrence of breast cancer. *Lancet*. 1987 Feb 28;1(8531):514.
- 107.Malzahn K, Mitze M, Thoenes M, Moll R. Biological and prognostic significance of stratified epithelial cytokeratins in infiltrating ductal breast carcinomas. *Virchows Arch*. 1998 Aug;433(2):119-29.
- 108.Tsubura A, Okada H, Senzaki H, Hatano T, Morii S. Keratin expression in the normal breast and in breast carcinoma. *Histopathology*. 1991 Jun;18(6):517-22.
- 109.Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F, Fukutomi T, Hirohashi S. Large, central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. *Am J Surg Pathol*. 2000 Feb;24(2):197-202.
- 110.Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Lee AH, Ellis IO. Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression. *Histopathology*. 2007 Mar;50(4):434-8.

- 111.Livasy CA, Perou CM, Karaca G, Cowan DW, Maia D, Jackson S, et al. Identification of a basal-like subtype of breast ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol*. 2007 Feb;38(2):197-204.
- 112.Paredes J, Lopes N, Milanezi F, Schmitt FC. P-cadherin and cytokeratin 5: useful adjunct markers to distinguish basal-like ductal carcinomas in situ. *Virchows Arch*. 2007 Jan;450(1):73-80.
- 113.Pintens S, Neven P, Drijckoningen M, Van Belle V, Moerman P, Christiaens MR, et al. Triple negative breast cancer: a study from the point of view of basal CK5/6 and HER-1. *J Clin Pathol*. 2009 Jul;62(7):624-8.
- 114.Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*. 2008 Jan;52(1):108-18.
- 115.Domagala W, Lasota J, Bartkowiak J, Weber K, Osborn M. Vimentin is preferentially expressed in human breast carcinomas with low estrogen receptor and high Ki-67 growth fraction. *Am J Pathol*. 1990 Jan;136(1):219-27.
- 116.Domagala W, Lasota J, Dukowicz A, Markiewski M, Striker G, Weber K, et al. Vimentin expression appears to be associated with poor prognosis in node-negative ductal NOS breast carcinomas. *Am J Pathol*. 1990 Dec;137(6):1299-304.
- 117.Chen MH, Yip GW, Tse GM, Moriya T, Lui PC, Zin ML, et al. Expression of basal keratins and vimentin in breast cancers of young women correlates with adverse pathologic parameters. *Mod Pathol*. 2008 Oct;21(10):1183-91.

8. ÖZET

MEME TÜMÖRLERİNDE BAZAL FENOTİPİN MORFOLOJİK, İMMUNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ

Kadınlarda en sık görülen tümör grubunu oluşturan meme kansinimleri son yıllarda gen ekspresyon profillerine göre moleküler düzeyde sınıflandırılmaya çalışılmaktadır. Morfolojik ve immunhistokimyasal bulguları ile kötü prognostik özellikleri ve spesifik tedavi seçeneklerinin olmaması göz önünde bulundurulduğunda, ‘bazal-benzeri’ meme kansinimleri, tüm meme kanserleri içerisinde ön plana çıkmaktadır.

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında son 4 yıl içerisinde tanı almış toplam 500 meme kansinomu olgusu incelenmiştir. Amacımız, bu olgular içerisinde bazal benzeri meme kansinomunun sıklığını, patolojik prognostik faktörler ile ilişkisini, morfolojik özelliklerini ve bu morfolojik özelliklerin hangi oranda bazal benzeri fenotipi tahmin etmede yol gösterici olduğunu araştırmaktır. Bu amaçla, tüm tümör olgularının histopatolojik prognostik özellikleri (hasta yaşı, tümör boyutu, lenf bezi metastazı durumu, meme başı, deri, fasya invazyonu, histolojik tümör tipi ve histolojik derece), yapısal morfolojik özellikleri (santral skar, santral nekroz, coğrafik nekroz, stromal lenfositik yanıt, kansinoma in situ varlığı, tümörün infiltrasyon paterni, tübül gland oluşumu ve mitoz sayısı) ve sitolojik özellikleri (nükleol belirginliği, kromatin paterni, nükleer pleomorfizm, sitoplazma miktarı) incelenmiştir. Ayrıca tüm olgulara ait seçilmiş tümör bloklarında

immunhistokimyasal olarak, SK14, SK5/6, vimentin, EGFR ekspresyonları ve FISH metodu ile Her-neu2 gen amplifikasyonları değerlendirilmiştir.

Üçlü negatif tümörlerde, SK5/6 ve/veya EGFR pozitifliği ile “bazal benzeri meme karsinomu” olarak sınıflandırılan olgularımızın, %9.4’ü bu tanıma göre bazal benzeri meme karsinomu olarak değerlendirilmiştir. Bu olgularda en sık görülen histolojik tipin invaziv duktal karsinom olduğu saptanmış olup, medüller ve metaplastik karsinomların da bazal benzeri fenotip gösterebildikleri dikkati çekmiştir. Tümörlerde sık mitoz varlığı, tübül ve nükleer derece yüksekliği, santral-coğrafik nekroz varlığı, iter tarzda büyüme paterni, orta-şiddetli stromal lenfositik yanıt varlığı, karsinoma in situ saptanmaması, belirgin nükleol ve veziküler kromatin paterni, bazal benzeri meme karsinomunu destekleyen morfolojik özellikler olarak belirlenmiştir. Bazal benzeri meme karsinomlarının, bazal dışı karsinomlara göre, daha erken yaşta görüldüğü ve hepsinin histolojik derecesinin 3 olduğu saptanmıştır. Tümör boyutu, lenf bezi metastazı, meme başı, deri ve fasya invazyonu açısından bazal dışı meme karsinomları ile aralarında fark bulunmamıştır.

İmmünohistokimyasal olarak, sitokeratin 14 ve vimentin pozitifliğinin bazal benzeri meme karsinomu tanısını destekleyebilecek belirteçler olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda, bazal benzeri meme karsinomlarının morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri açısından en çok benzediği grubun SK5/6 ve EGFR

ekspresyonu göstermeyen üçlü negatif tümörler olduğu görülmüştür. Buna karşın, hormon reseptörü pozitif olan tümörler ile aralarındaki fark her iki açıdan da oldukça çarpıcıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada bazal benzeri meme karsinomları için karakteristik olmayan ancak tanıya yol gösterici olan bir grup morfolojik özellik izlenmiştir. Bu özellikleri gösteren tümörlerde, CK14 ve vimentini de içerecek şekilde birden fazla bazal belirteç kullanılarak immunhistokimyasal inceleme yapılmasının tanıyı kesinleştirmede yardımcı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Meme tümörleri, Bazal benzeri meme karsinomları, immün fenotip.

9. SUMMARY

MORPHOLOGICAL, IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF BASAL LIKE BREAST CARCINOMAS AND THEIR CORRELATION WITH PROGNOSTIC FACTORS

Breast carcinomas, which are the most frequent neoplasia in women, have been trying to be classified according to their gene expression profiles. Basal like carcinomas are the most prevalent group, due to their morphological and immunohistochemical characteristics, poor prognosis and unresponsive therapeutic features.

Five hundred breast carcinomas, diagnosed at Pathology Department of Gazi University Medical School, were included in this study. Our aim was to determine the frequency of basal like breast carcinomas and to define their morphological features. The histopathological prognostic characteristics of the tumors and the value of morphological features in the definitive diagnosis were also evaluated. Histopathological prognostic factors (patient's age, tumor size, lymph node metastasis, invasion of nipple, skin and fascia, histological tumor type and histological grade), structural morphological features (central scar and necrosis, geographic necrosis, stromal lymphocytic response, presence of carcinoma in-situ, growth pattern through the surrounding parenchyma, tubule formation, mitotic count) and cytological features (nuclear chromatin pattern, nuclear pleomorphism and amount of cytoplasm) were evaluated. Cytokeratin 14, cytokeratin 5/6, EGFR and

vimentin were stained to all of the tumors and Her2/neu gene amplification was determined by FISH method.

Tumors were classified as basal like breast carcinoma when they were triple negative and CK 5/6 and/or EGFR positive. According to this description, 9.4% of the carcinomas investigated in this study were “basal like”. The invasive ductal carcinoma was the most frequent histological tumor type in this group and it was followed by medullary and metaplastic carcinomas. High mitotic index, high tubular and nuclear grade, the presence of central and/or geographic necrosis, pushing growth pattern, moderate to severe stromal lymphocytic response, vesicular nucleus with prominent eosinophilic nucleoli and the absence of carcinoma insitu were the most consistent morphological features with basal like carcinomas. When compared with the non-basal breast carcinomas, basal like carcinomas were found to be present in younger age groups and all their histological tumor grades were 3. Tumor size, lymph node metastasis and the presence of nipple, skin and/or fascia invasion did not show any difference between basal like and non basal breast carcinomas.

The positivity of cytokeratin 14 and vimentin were shown to increase the diagnostic accuracy of basal like breast carcinoma.

This study clearly showed that basal like breast carcinomas showed both morphological and immunohistochemical similarities to triple negative and CK5/6 and EGFR negative tumor group. However, ER(+) and PR(+) breast carcinomas,

irrespective of their histological type, were the group that showed the major differences from basal like carcinomas in terms of the two parameters above.

In conclusion, we observed a set of morphological features, not characteristic but helpful in the diagnosis, for basal like breast carcinomas in this study. We believe that the evaluation of the breast carcinomas which showed these features with an immunohistochemical panel including CK14 and vimentin could help in the definitive diagnosis of basal like carcinomas.

Keywords: Breast cancer, Basal like breast carcinoma, immunophenotype.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı- Soyadı: Aslı Çakır

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara, 25.08.1981

Eğitimi:

İlk-orta-lise öğrenimi (Özel Büyük Kolej)	1987-1998
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	1998-2004
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı	2005-
Emory Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü, Atlanta, ABD (Short term Scholar)	08.2009-10.2009

Yabancı Dili: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar:

Ankara Patoloji Derneği

Türk Patoloji Derneği

Yayınlar:

1. Fidan K, Söylemezoğlu O, Cakir A, Barit G, Dalgıç A, Buyan N. BK virus-associated nephropathy in two pediatric kidney recipients. Transplant Proc. 2008 Jan-Feb;40(1):310-2.
2. Işık Gönül İ, Cakir A, Sözen S, Ataoğlu Ö, Alkibay T. A case of Tubulocystic Carcinoma Simultaneously Occuring with Clear Cell type Renal Cell Carcinoma and Micropapillary Urothelial Carcinoma of Bladder. Southern Medical Journal. 2009 Jul;102(7):754-7.
3. Demirci U, Buğdaycı F, Cakir A, Gürlek B, Gönül II, Büyükberber S, Benekli M, Coşkun U. Bilateral breast cancer in a survivor of acute lymphoblastic leukemia: a case report. Med Oncol. 2009 May 27. [Epub ahead of print]
4. Baykara M, Coskun U, Demirci U, Yildiz R, Benekli M, Cakir A, Buyukberber S. Intracystic papillary carcinoma of the breast: one of the youngest patient in the literature. Med Oncol. 2009 Aug 13. [Epub ahead of print]
5. Ozturk B, Coskun U, Yaman E, Cakir A, Akdemir UO, Yildiz R, Akyol G, Demirci U, Buyukberber S, Tezel E, Benekli M. Adult hepatic epitheloid haemangioendothelioma presenting with Kasabach-Merrit syndrome: a case report. J Clin Pathol. 2009 Nov; 62(11):1053-5.
6. Ozturk B, Coskun U, Yaman E, Akdemir O, Cakir A, Memis L, Sezer K, Kaya AO, Yildiz R, Demirci U, Benekli M, Oguz M, Buyukberber S. A case of extra-adrenal paraganglioma localized in retroperitoneum diagnosed with FDG-PET: Case report and review of the literature. The Endocrinologist. March/April 2010; 20(2):60-62
7. Demirci U, Buyukberber S, Cakir A, Ozturk B, Akyurek N, Unver B, Baykara M, Benekli M, Coskun U. Synchronous testicular liposarcoma and prostate adenocarcinoma: a case report. Cases J. 2010 Jan 14;3: 27.

Özeti basılmış uluslararası kongre bildirileri:

1. Three different simultaneous tumors in one patient; clear cell type renal cell carcinoma, low grade collecting ductus carcinoma and micropapillary urothelial carcinoma. 21st European Congress of Pathology, İstanbul, Turkey, 8-13 Eylül 2007. Isik Gonul I, Cakir A, Sozen S, Ataoglu O, Alkibay T. Virchows Archiv 2007, 451(2): s.413. (PP3-78)
2. eNOS and iNOS expression in urothelial tumors of the urinary bladder. 21st European Congress of Pathology, İstanbul, Turkey, 8-13 Eylül 2007. Isik Gonul İ, Cakir A, Akyurek N, Gurocak S, Sozen S, Alkibay T. Virchows Archiv 2007, 451(2): s.416. (PP3-90)
3. Diagnostic usefulness of quantitative 18 F-FDG PET/CT data in the detection of bone marrow involvement in primary staging of lymphoma patients. Annual Congress of the EANM 2009, Barcelona, Spain. Çakır T, Akçora N, Akdemir Ö, Karabacak N, Akyürek N, Çakır A, Özkurt Z, Yağcı M. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. October 2009, Vol 36, supplement 2: S241. (OP428) (sözlü sunum)
4. Squamous Cell and Adenosquamous Carcinomas of the Gallbladder: Clinicopathologic Analysis of 34 Cases. Cakir A, Tapia O, Roa J, Dursun N, Coban I, Basturk O, Jazaerly T, Akdemir D, Sarmiento J, Adsay NV. Mod Pathol. 2010;23(1S):351A.
5. Intravesicular Papillary-Tubular Neoplasm (IVPN) as a Unifying Category for Mass-Forming Preinvasive Neoplasms of the Gallbladder: An Analysis of 87 Cases. Dursun N, Roa J, Tapia O, Cakir A, Coban I, Basturk O, Akdemir D, Sarmiento J, Losada H, Adsay NV. Modern Pathology. 2010;23 (1S):144A.
6. Sclerocalcifying Cholecystitis (SciCC) and Associated Carcinomas: Characterization of a Clinicopathologically Distinct and Challenging Entity. Patel S, Tapia O, Roa J, Cakir A, Dursun N, Basturk O, Akdemir D, Bandyopadhyay S, Sarmiento J, Coban I, Adsay NV. Mod Pathol. 2010; 23 (1S):369A.
7. Neuroendocrine Carcinomas of the Gallbladder: A Clinicopathologic Analysis of 23 Cases. Sica G, Dursun N, Roa J, Tapia O, Cakir A, Coban I, Basturk O, Cheng J, Adsay NV. Mod Pathol. 2010; 23 (1S):168A.
8. Mucinous Carcinoma (MC) of the Gallbladder (GB): Clinicopathologic Analysis of 14 Cases Identified among 606 GB Carcinomas. Tapia O, Roa J, Cakir A, Dursun N, Coban I, Basturk O, Ohike N, Cheng J, Sarmiento J, Losada H, Adsay NV. Mod Pathol. 2010; 23 (1S):372A.

Özeti basılmış ulusal kongre bildirileri:

1. Adenoid kistik karsinomda sitoloji ve histoloji korelasyonu: olgu sunumu. Börcek P, Çakır A, Işık Gönül İ, Uyar Göçün P. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, Kuşadası, İzmir, 1-4 Mart 2007, Bildiri Kitabı: s. 144 (poster no: TBGS-11)
2. Plazmositoid varyant ürotelyal karsinom: klinikopatolojik bulguları ile olgu sunumu. Çakır A, Işık Gönül İ, Keleş A, Sözen S, Alkibay T. 17. Ulusal Patoloji Kongresi, İstanbul, 8-13 Eylül 2007. Özet kitabı, S.49, Poster no: NP2-76.
3. Renal pelvisin yaygın skuamoz diferansiasyon gösteren yüksek dereceli ürotelyal karsinomu. Çakır A, Işık Gönül İ, Sözen S, Alkibay T. 17. Ulusal Patoloji Kongresi, İstanbul, 8-13 Eylül 2007. Özet kitabı, S.50, Poster no: NP2-77.
4. Böbrek biyopsilerinin tanısında elektron mikroskopinin rolü: Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı Deneyimi. Işık Gönül İ, Çakır A, Memiş L. 18. Ulusal Patoloji Kongresi, Belek, Antalya, 25-29 Ekim 2008. Özet kitabı, s.12, Poster no: S-019 (sözlü sunum)
5. Sistinozis olgusu. Çakır A, Işık Gönül İ, Poyraz A.18. Ulusal Patoloji Kongresi, Belek, Antalya, 25-29 Ekim 2008. Özet kitabı, s.169, Poster no: P-321
6. Derinin primer müsinöz karsinomu: olgu sunumu. Çakır A, Işık Gönül İ. 18. Ulusal Patoloji Kongresi, Belek, Antalya, 25-29 Ekim 2008. Özet kitabı, s.156, Poster no: P-292
7. Farklı komponentler içeren safra kesesi adenokarsinomları: 3 vaka sunumu. Çakır A, Işık Gönül İ. 18. Ulusal Patoloji Kongresi, Belek, Antalya, 25-29 Ekim 2008. Özet kitabı, s.72, Poster no: P-108
8. Pankreasın seröz kistadenomu: 5 vakanın incelenmesi. Çakır A, Çelik S, Işık Gönül İ, Ekinci Ö, Akyol G.18. Ulusal Patoloji Kongresi, Belek, Antalya, 25-29 Ekim 2008. Özet kitabı, s.53, Poster no: P-069
9. Böbrek Transplantasyonlu hastada monomorfik posttransplant lenfoproliferatif hastalık; Periferik T hücreli lenfoma: Olgu sunumu. Çakır A, Akyürek N. 18. Ulusal Patoloji Kongresi, Belek, Antalya, 25-29 Ekim 2008. Özet kitabı, s.111, Poster no: P-190
10. HIV (+) hastada, nazofarenks ve inguinal lenf nodunda HHV-8 (+) Kaposi Sarkomu: Olgu Sunumu. Bağlan T, Yılmaz G, Çakır A, Ekinci Ö, Uluoğlu Ö.18. Ulusal Patoloji Kongresi, Belek, Antalya, 25-29 Ekim 2008. Özet kitabı, s.129, Poster no: P-228
11. Kutanoz Adenomyoepitelyoma: Olgu sunumu. Çakır A, Erdem Ö. 18. Ulusal Patoloji Kongresi, Belek, Antalya, 25-29 Ekim 2008. Özet kitabı, s.156, Poster no: P-291
12. Parotis bezinde ektranodal marjinal zon B hücreli lenfoma (MALT tipi). Çakır A, Saka B, Erdem Ö, Gönül İİ, Göçün PU. 4. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, Ankara. 26-29 Mart 2009. Özet kitabı, s. 103, Poster no: P-10

13. Meme lezyonlarının sitolojik incelemesinde tuzaklar ve ipuçları. Göçün PU, Saka B, Çelik S, Çakır A. 4. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, Ankara. 26-29 Mart 2009. Özet kitabı, s. 139, Poster no: P-66
14. Atipik glandüler hücreler içeren PAP smearlerde nadir görülen histopatolojik inceleme sonuçları: 3 olgu sunumu. Saka B, Çelik S, Çakır A., Yılmaz G, Göçün PU. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, Ankara. 26-29 Mart 2009. Özet kitabı, s. 160, Poster no: P-97.
15. Serviksin skuamoz hücreli karsinomu: PAP smear ve biyopsi bulguları ile 2 olgu sunumu. Çakır A, Yılmaz I, Gönül II, Erdem Ö, Göçün PU. 4. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, Ankara. 26-29 Mart 2009. Özet kitabı, Poster no: P-113.
16. Remisyonda akut lenfoblastik lenfoma olgusunda bilateral meme kanseri: olgu sunumu. Demirci U, Buğdaycı F, Çakır A, Gürlek B, Işık Gönül İ, Yıldız R, Büyükberber S, Benekli M, Coşkun U. 6. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, Su Sesi Otel, 24-28 Eylül 2009, Özet kitabı, s 137, Poster no: 120.
17. Prostat karsinomlarında tümör hacmini belirleyen en önemli faktörler nelerdir? Işık Gönül İ, Çakır A, Saka B, Batur AF, Sözen S. 19. Ulusal Patoloji Kongresi, Acapulco Otel, Kıbrıs, 7-11 Ekim 2009, Türk Patoloji Dergisi, 2009, 25 (supplement), s 10, sözlü bildiri (S-17).
18. Mesanenin nadir görülen iki tümörü: nörofibroma ve paraganglioma. Işık Gönül İ, Saka B, Gürocak S, Çakır A, Poyraz A. 19. Ulusal Patoloji Kongresi, Acapulco Otel, Kıbrıs, 7-11 Ekim 2009, Türk Patoloji Dergisi, 2009, 25 (supplement), s 228, poster no: 533.
19. Fibriller glomerülopatilerin tanısında elektron mikroskopinin önemi: 3 olgu sunumu. Işık Gönül İ, Ayhan Ö, Çakır A, Memiş L. 19. Ulusal Patoloji Kongresi, Acapulco Otel, Kıbrıs, 7-11 Ekim 2009, Türk Patoloji Dergisi, 2009, 25 (supplement), s 174, poster no: 391.
20. Limb body wall kompleksi: olgu sunumu. Çakır A, Işık Gönül İ, Poyraz A. 19. Ulusal Patoloji Kongresi, Acapulco Otel, Kıbrıs, 7-11 Ekim 2009, Türk Patoloji Dergisi, 2009, 25 (supplement), s 194, poster no: 444.