

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNVAZİV DUKTAL KARSİNOMLARDA
BCL-2 VE KATEPSİN D’NİN
PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. İbrahim GELİNCİK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.Mustafa KÖSEM

VAN-2008

KISALTMALAR

- ALNM:** Aksiller lenf nodu metastazı
DCİS: Duktal karsinoma in situ
DKDHS: Düşük katepsin D histoskoru
ER: Östrojen reseptörü
ERT: Östrojen replasman tedavisi
HD: Histolojik derece
İDK: İnvaziv duktal karsinom
İLK: İnvaziv lobüler karsinom
İHK: İmmünohistokimya
İRK: İmmüno radyometrik
KDHS: Katepsin D histoskoru
KT: Kemoterapi
LCİS: Lobüler karsinoma in situ
NS: Nükleer skor
PR: Progesteron reseptörü
TBI: Timidin bağlama indeksi
YKDHS: Yüksek katepsin D histoskoru

İÇİNDEKİLER

1. ÖNSÖZ	5
2. ÖZET	6
3. SUMMARY	7
4. GİRİŞ VE AMAÇ	8
5. GENEL BİLGİLER	10
5.1. Embriyoloji	10
5.2. Anatomi ve Histoloji	10
5.3. Fizyoloji	13
5.4. Patoloji	15
5.4.1. Karsinom	15
5.4.1.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	16
5.4.1.1.1. Coğrafi Çeşitlilik	16
5.4.1.1.2. Yaş	16
5.4.1.1.3. Genetik ve Ailesel Öykü	16
5.4.1.1.4. Diğer Risk Faktörleri	18
5.4.1.2. Meme Tümörlerinin Morfolojisi	21
5.4.1.2.1. İnvaziv Olmayan Karsinom	21
5.4.1.2.1.1. Duktal Karsinoma İn Situ	21
5.4.1.2.1.2. Lobüler Karsinoma İn Situ	23
5.4.1.2.2. İnvaziv Karsinom	23
5.4.1.2.2.1. İnvaziv Duktal Karsinom	23
5.4.1.2.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinom	24
5.4.1.2.2.3. Medüller Karsinom	24
5.4.1.2.2.4. Kolloid Karsinom	24
5.4.1.2.2.5. Tubüler Karsinom	25
5.4.1.3. Prognostik Belirleyiciler	25
5.4.1.3.1. Esas Prognostik Belirleyiciler	25
5.4.1.3.2. Yardımcı Prognostik Belirleyiciler	34
5.4.1.3.2.1. c-erbB2 onkojeni	35
5.4.1.3.2.2. Katepsin D	36

5.4.1.3.2.3. p 53	38
5.4.1.3.2.4. Bcl-2	40
6. GEREÇ VE YÖNTEM	43
6.1. Gereç	43
6.2. Yöntem	43
6.3. İmmünohistokimyasal Boyama	43
6.4. Değerlendirme	44
6.5. İstatistiksel Değerlendirme	45
7. BULGULAR	46
7.1. Demografik Bulgular	46
7.2. Patolojik Bulgular	48
7.2.1. Bcl-2 İmmünreaktivitesi	53
7.2.2. Katepsin D İmmünreaktivitesi	57
7.2.3. Bcl-2 ve Steroid Hormon Reseptörleri İlişkisi	63
7.2.4. Katepsin D ve Steroid Hormon Reseptörleri İlişkisi	64
7.2.5. Bcl-2 ve Katepsin D İlişkisi	65
8. TARTIŞMA	67
9. SONUÇLAR	75
10. KAYNAKLAR	76
11. ÖZGEÇMİŞ	86

1.ÖNSÖZ

Asistanlık dönemim boyunca eğitim ve öğretimim için her türlü imkanı sağlayan, adaletli ve ilkeli davranışlarıyla bilimsel bir çalışma ortamı oluşturarak, bana patolojiyi sevdiren, özverili ve titiz çalışmalarını her zaman örnek aldığım, çalışmalarım süresince maddi ve manevi her konuda desteğini gördüğüm ve bilgisine başvurduğum Doç. Dr. Mustafa KÖSEM'e, dostluk ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Süleyman ÖZEN, Doç. Dr. İrfan BAYRAM ve Doç. Dr. M. Çetin KOTAN'a, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve asistanlığım boyunca beraber çalıştığım bütün patoloji personeline, ayrıca bana her zaman destek olan eşime ve aileme teşekkür ederim.

Dr. İbrahim GELİNCİK

2.ÖZET

Meme kanseri, kadınlardaki bütün kanserlerin yaklaşık olarak dörtte birini oluşturan, en çok görülen insan neoplazmlarından biridir. Meme kanserlerinden invaziv duktal karsinom, kadınlarda en sık görülen meme kanseridir. Bu tümörlerde erken tanı ve uygun tedavi yaşam süresini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle son yıllardaki çalışmaların, meme kanserlerinde prognozu belirleme ve sistemik yayılımı önleme amacıyla hormonal ve kemoterapötik ajanlarla tedavide yoğunlaştığı görülmektedir. Sadece klasik parametrelerin prognozu ve tedaviyi yönlendirmede yeterli olmaması nedeniyle yeni, güvenilir belirleyicilere gerek vardır.

Bcl-2, programlanmış hücre ölümünü regüle eden bir proteindir. Bu protein, meme kanserlerinin karsinogenetik sürecinde önemli bir mekanizma olarak görülmektedir ve meme kanserlerinin 2/3'ünde ekspresyon edilir. Bcl-2 ekspresyonunun; ER pozitifliği, düşük histolojik derece, mutant p53 yokluğu ve c-erbB-2 ekspresyonunun düşük düzeyleri ile birliktelik gösterdiği kabul edilmektedir.

Katepsin D, dokularda yaygın varyasyonlarda tespit edilen lizozomal bir proteazdır. Ayrıca, katepsin D meme kanserinde aşırı ekspresyon edilebilen, östrojen tarafından regüle edilen bir proteindir.

Çalışmamızda 50 invaziv duktal karsinom olgusu, bcl-2 ve katepsin D ile immünohistokimyasal olarak boyandı ve sonuçlar diğer prognostik faktörlerle karşılaştırılarak değerlendirildi.

Sonuç olarak; progesteron reseptörü ve düşük nükleer skor (NS) ile bcl-2 ekspresyonu arasında güçlü pozitif bir ilişki tespit edilirken, katepsin D ve diğer prognostik faktörlerle, bcl-2 ekspresyonu arasında; güçlü pozitif bir ilişki tespit edilmedi. Bundan başka, perinöral invazyon, lenf damarı invazyonu, kan damarı invazyonu ve yüksek NS ile katepsin D ekspresyonu arasında aynı zamanda güçlü bir ilişki gözlenirken diğer prognostik faktörler, c-erbB2, progesteron reseptörü, östrojen reseptörü ile katepsin D ekspresyonu arasında güçlü bir ilişki gözlenmedi.

3. SUMMARY

The Relationship with Prognostic Factors of Bcl-2 and Cathepsin D in Invasive Ductal Carcinomas

Cancer of the breast is one of the most common human neoplasms, accounting for approximately one quarter of all cancers in females. Invasive ductal carcinoma than cancers of the breast is the most common cancer of the breast in women. In these tumors, early diagnosis and appropriate medical treatment is to influence markedly to life span. For this reason, cancers of the breast is occurred intensify at therapy with chemotherapeutic agents and hormonal treatment for the purpose of prevention systemic spread and prognosis determination of works in the last years. Just reliable determinatives are necessary, because of not to be adequate to orientate treatment and prognosis only classic parameters.

Bcl-2 is a protein that regulate programmed cell death. This protein is showed important one mechanism at carcinogenetic process of cancers of the breast and, is expressed at two out of three of cancers of the breast. Expression of bcl-2 protein is accepted and correlated with low level of c-erbB-2 expression and mutant p53 absence and low histologic grade and oestrogen receptor positivity.

Cathepsin D is a lysosomal protease that has been detected in a wide variety of tissue. In addition, cathepsin D is an estrogen-regulated protease that may be overexpressed in breast cancer.

In the present study is stained bcl-2 and cathepsin D expression in 50 invasive ductal carcinomas by immunohistochemical, and evaluated the correlation with other prognostic factors.

Consequently, a strong positive relationship was not detected between bcl-2 expression with other prognostic factors and cathepsin D protein, while a strong positive relationship was detected, between bcl-2 expression with low nuclear grade and progesterone receptor' status. Furthermore, a strong correlation was not observed between cathepsin D expression with estrogen receptor' status and progesterone receptor' status and c-erbB-2 oncogene amplification and other prognostic factors, while a strong correlation was also observed between cathepsin D expression with high nuclear grade and blood vessel invasion and lymph-vessel invasion and perineural invasion.

4. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Avrupa'da yılda 180.000, Amerika Birleşik Devletler'inde yılda 184.000 yeni olgu saptanmaktadır (1,2).

Klinik olarak heterojen bir hastalık olan meme kanseri, moleküler olayların farklılaşması sonucu gelişir. Meme kanserinin gelişimini ve ilerleyişini belirleyen genetik ve moleküler olaylar, tümörün biyolojik heterojenitesini, prognozunu ve hormonal tedaviye yanıtını belirlemesi bakımından önemlidir. Meme kanserlerinde fenotipin prognozla ilişkisini saptamak ve hormonal tedaviye nasıl bir cevap alınacağını bilmek için uzun yıllar tümör tipi, çapı, evresi, derecesi, lenf nodu metastazı ve hormon reseptör durumu gibi klasik prognostik parametreler kullanılmıştır. Lakin bu parametreler, prognozun belirlenmesi ve özellikle tedavinin yönlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple, son yıllarda sistemik yayılımı önlemek amacıyla kullanılan hormon ve ilaç tedavisine yanıtta yol gösterecek ve tümörün prognozunu nasıl olacağını daha iyi tespit edecek, yeni biyolojik belirleyicilerin kullanılması araştırmacıların hedefi haline gelmiştir.

Son zamanlarda, meme kanserinde prognozun belirlenmesi ve tedavinin yönlendirilmesinde; östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), c-erbB-2 onkoproteini ve p53 tümör süpresör geni üzerinde durulmaktadır. Fakat bunlar; prognozun belirlenmesi ve tedavinin yönlendirilmesinde, yeterli etkinliği tam olarak gösteremediğinden, yeni ilave güvenilir belirleyicilere ihtiyaç vardır. Meme kanserinde, kromozomal ve DNA anomalileri sıklıkla görülmesine rağmen, bcl-2 gen ailesi tarafından kontrol edilen apoptoz, karsinogenetik süreçte önemli bir mekanizma olarak görülmektedir (3). Bcl-2 geni, bu büyük gen ailesinin prototipidir. Bcl-2'nin hem prognozu belirleyecek, hem de hormonal tedaviyi yönlendirecek nitelikte olduğu görülmektedir.

Bcl-2 proteini, meme kanserlerinin %60-80'inde eksprese edilmektedir (4). Daha kuvvetli bcl-2 protein ekspresyonu, ER ve PR pozitifliği, düşük NS ve mutant p53 yokluğu, düşük seviyede c-erbB-2 ekspresyonu ile beraberlik gösterir (4-7).

Önemli biyolojik faktörlerden olan ER ve PR, hormonal tedaviye yanıt verecek hastaların seçiminde kullanılırlar. Ancak ER pozitif birçok hastaya tamoksifen tedavisi verildikten sonra meme tümöründe tekrarlama görülebilmektedir (8). Araştırmacılar, ER ve PR'nin yanı sıra, diğer moleküler komponentlerin de tedaviye cevabın

değerlendirilmesinde katkıları olduğunu göstermiştir. Bcl-2, hormon tedavisine cevabın ne olacağını belirleyen bir proteindir. Bcl-2 (+) tümörlü hastalar hormon tedavisinden oldukça fayda görürler (4). Bundan dolayı, hormon tedavisine cevap ve daha iyi bir sağ kalım için, bcl-2'nin belirleyici olduğu öne sürülmektedir (7-12).

Katepsin D, meme kanser hücrelerinin çoğu tarafından sekrete edilen ve aşırı eksprese edilen, asidik lizozomal bir proteazdır (13,14). Katepsin D'nin, östrojene duyarlı meme kanseri hücre kültüründe, östrojenin etkisiyle sentezinin arttığı gösterilmiştir (15). Ayrıca, katepsin D'nin, invitro ortamda hücreler üzerine mitojenik etkisi ortaya konmuş ve östrojenin meme kanserinin gelişiminde, bu enzim aracılığı ile etkili olduğu öne sürülmüştür (16). Onun proteolitik aktivitesi, tümörün metastaz yaptığı ve invaze ettiği yerlerde de görülebilmektedir (14,17). Normal hücrelerden 52 kD ağırlığında ve prekürsör olarak salınır, ekstrasellüler proteolitik bir aktivite gösterir, büyümeyi stimüle eder. Bu özellikleri sayesinde, meme kanseri için prognostik bir öneme sahiptir. Katepsin D'nin aşırı ekspresyonu, meme tümörlerinin agresif davranışı ve kısalmış yaşam ile birliktelik gösterir. Buna rağmen, tümör dokusunda katepsin D'nin immünohistokimyasal olarak çalışılmasında, hastalığın seyri ve katepsin D ekspresyonu arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (18,19).

Bu çalışmada, katepsin D ve bcl-2'nin memenin invaziv duktal karsinomunda diğer prognostik faktörlerle ve birbirleriyle olan ilişkileri araştırıldı.

5.GENEL BİLGİLER

5.1. Embriyoloji

Memeler; apokrin bezler olan ter bezlerinden gelişen, ektodermal orjinli en büyük deri glandlarıdır. İnsan memesi, embriyolojik gelişmenin ilk ayı sonunda maksilladan kasığa kadar uzanan, ektodermal bir kalınlaşma şeklindedir. Buna, “süt çizgisi” denir. Beşinci ayda, insan memesi, deri altındaki bağ dokusunda, yelpaze şeklinde dağılan, uçları topuz şeklinde genişlemiş, 15-20 adet süt kanalı şeklinde izlenir. Yedinci ve sekizinci aylarda, kanal boşlukları lümen şekline dönüşerek meme başının gelişmesini sağlayacak, küçük içe çökük bir bölge belirir. Areola doğumda, deriden hafifçe kabalaşma gösterir ve az miktarda bez yapısı bulundurur. Doğumdan sonraki kısa bir süre içinde areola, hafif derecedeki pigmentasyon artışıyla çevre dokudan kolayca ayırt edilir. Yeni doğanda, annenin yüksek östrojen seviyesinin etkisi altında, bezlerin duktus yapısında; hipertrofi, asinilerde belirginleşme ve stromal damarlanmada artma izlenebilir. Doğumdan sonraki ikinci ve üçüncü haftada, bu değişiklikler kendiliğinden geriler (20).

Fetüste, 20. haftanın sonuna kadar, memede oluşan değişimler hormonal etkilerden bağımsızdır (21-23). Yirminci haftadan sonra meydana gelen gelişimler ise fetusun cinsiyeti, steroid hormonlar ve human plasental laktojene bağlıdır. Memede süt kanalları, üçüncü trimesterde gelişir. Otuzikinci ve 40. haftalarda bağ dokusu, yağ dokusu ve damarlanmada artış olur (23,24).

Doğumda ve çocukluk döneminde, memede sadece rudimenter duktuslar bulunur. Embriyonel meme anomalilerinden polimasti; süt çizgisi boyunca aksesuar memeler, politeli; aksesuar meme başları, hipoplazi ve amasti; meme yokluğu, amazi; meme parankiminin yokluğu anlamına gelir.

5.2 Anatomi ve Histoloji

Memeler, normalde simetrik ve iki tanedir. Onaltı ve 19 yaşları arasında normal büyüklüklerine ulaşırlar ve tamamen deri ile örtülüdürler. Pigmente alan olan areola, meme başlarını çevreler. Meme, parasternal çizgi, orta aksiler çizgi ve 2. ve 6. kostalar arasında kalan alanda büyük kısmı m. pektoralis major üzerine oturmuş bir bezdir. Derinliği m. pektoralis majorun aponevrozuna kadardır. Memeler, en büyük apokrin ter bezlerindedir. Pubertede, hipofizden salgılanan FSH ve LH, overlerden östrojen salgılanmasını uyarır. Östrojen uyarısı ile memeler büyür ve olgunlaşır. Bu erken

adolesan dönemde, overlerin östrojen sentezi, progesteron sentezinden fazladır. Östrojenin etkisi ile gelişmekte olan memede, longitudinal duktal büyüme ve terminal duktül tomurcuklarının oluşumu gözlenir. Ayrıca, bu etki ile periduktal bağ dokusu ve yağ depolanmasının artmasından dolayı, pubertede, mammografik olarak meme, çok dens ve homojen görülür. Progesterona yanıt olarak, erişkin memesinde, lobüllerin oluşumu ile karakterize olan glandüler gelişimin, ikinci evresi oluşur. Normalde memeler 150- 200 gr ağırlığındadır. Ancak bu, kişiye, ırka ve fizyolojik duruma göre değişiklik gösterebilir. Memelerin normalden büyük olduğu durumlar, makromastia, küçük olduğu durumlar, mikromastia olarak isimlendirilir (25).

A- Memenin Anatomik Katları

- 1- Deri tabakası
- 2- Deri altı dokusu
- 3- Meme bezi
- 4- Meme arkası gevşek bağ dokusu ve yağ tabakası

1- Deri tabakası: Memelerin hemen hemen orta bölümüne rastlayan kısmında, meme başı ve areola bulunur. Bu bölge, meme derisinden daha fazla pigment içerdiğinden rengi koyudur. Rengin koyuluğu östrojen seviyesinin yükselmesi ile artar (26). Areola altındaki yağ bezlerinin yaptığı kabartılar, Morgagni tüberküllerini oluştururlar. Papillaların uç kısmında yaklaşık olarak 15-20 adet delik vardır. Bu deliklere “porilactiferi” denir. Porilactiferilere süt kanalları açılır. Papilla derisinin altında düz kas lifleri bulunur.

2- Deri altı dokusu: Meme bezini çepeçevre sardığından, memenin yağ kapsülü olarak isimlendirilir. Deri altı dokusu, areoladan dışarıya doğru gittikçe kalınlaşır. Meme derisinden başlayarak derinlere doğru fibröz yağ dokusu bölmeleri ile bölümlere ayrılan kısımlara, panniculus adipozus denir. Meme bezi yerinde oluşan kapsüle yüzeysel fasyanın yüzeysel yaprağı; meme bezi ile m. pektoralis major arasında bulunan, arka yüzü kaplayan kapsüle, yüzeysel fasyanın derin yaprağı adı verilir. Cooper ligamanları olarak adlandırılan fibröz lifler, meme derisinden başlayarak meme loblarını sardıktan sonra, meme altındaki derin fasyaya yapışmaktadır. Meme bezi asinuslarında herhangi bir patolojik nedenle genişleme olursa, fibröz septumlar gerilip tutundukları deriyi içeriye çeker ve portakal kabuğu görünümü meydana getirirler.

3- Meme Bezi (Glandula Mammaria): Meme bezi alveolar bir bezdir. Her biri

ayrı kanalı olan 12-20 adet lobdan oluşmuştur. Loblar, birbirleriyle birleşen lobuluslar ile areolar, vasküler ve duktal dokulardan oluşur. Lobuluslara, sayıları 10-100 arasında değişen asinusların kanalikülleri açılır. Bu kanaliküller meme başında toplanacak şekilde birleşerek, duktusları ve papillaya yakın kısımda sinus laktiferileri (ampulla) oluştururlar. Memedeki bu salgı elamanlarının arasında stroma ve yağ dokusu bulunur.

4- Meme Arkası Gevşek Bağ Dokusu: Kapsula adipozanın meme bezi arkasındaki kısmı ile, memenin oturduğu m. pektoralis majorun fasyası arasındaki gevşek bağ dokusudur. Bu doku, memenin fasya pektoralis önünde hareketli olmasını sağlar. Meme kapsülü ile gevşek bağ dokusu arasındaki kısma “fossa retromammaria” denir.

B- Memenin Arteriel ve Venöz Dolaşımı

Memelere a. torasica interna, a. torasica suprema, a. torasikalateralis ve a. torakoakromialis olmak üzere, dört arterden kan gelmektedir.

a- A. torasica interna: A. subclavianın bir dalıdır. Toraksın ön yüzündeki kaslara, cilde ve memelerin medial kısmına dal verir.

b- A. torasica suprema: A. aksillarisin yan dalıdır. M. pektoralis major ve minöre giden dalları vardır.

c- A. torasica lateralis: A. aksillarisin dalıdır. Pektoral kaslara dallar verir ve memelerin lateral parçasına giden mammaria lateralis dalları vardır (27-29).

Memenin yüzeysel venleri vena mammaria internaya açılır. En büyük derin ven v. mammaria internadır. Diğerleri, aksiller ven ve interkostal venlerdir. İnterkostal venler, memelerin lateral kısmının kanını v. azigosa ve oradan v. cava superiora iletirler. İnterkostal venler, ayrıca vertebral venlerle de doğrudan ilişkilidir (21, 22).

C- Memenin Lenfatik Sistemi

Memenin lenf damarları birbirleriyle ağ şeklinde bağlantılar oluşturan yüzeysel ve derin olmak üzere iki kısımdan oluşur. Yüzeysel lenf damarları lenf sıvısını aksiller lenf nodlarına boşaltır.

Memenin lenf nodülleri,

a- Anterior pektoral lenf nodülleri

b- Subkapsüler lenf nodülleri

c- Santral aksiller lenf nodülleri

d- Subklavikular lenf nodülleri

e- İnterpektoral lenf nodülleri

f- İnternal parasternal lenf nodülleri

Meme dokusunun tümünü drene eden aksiller yol, en önemli lenfatik yoldur. Bu lenfatikler santral aksiller nodüllerini direkt olarak, aksiller ven çevresindeki nodüllere ve subkapsüler lenf nodüllerine boşaltırlar. Pektoralis majoru delip geçen lenfatikler, transpektoral yolu oluştururlar ve supraklaviküler nodüllerde sonlanırlar. Bunların bir kısmı ise pektoralis minor kasının arkasındaki infraklaviküler nodülleri oluşturur.

Arteria mammaria interna lenfatikleri, sternuma komşu interkostal ve pektoralis major kaslarını geçerek kot kırkırdaklarının altında mammaria interna zincirine dökülürler.

D- Memenin Sinirleri

Pleksus servikalis ve interkostal sinirlerden oluşan geniş bir sinir ağı vardır. İnterkostal sinirler memede yoğun olarak bulunurken, supraklaviküler sinir dalları memenin üst parçasını innerve eder.

İnsanda meme her biri tek başına bileşik birer tubuloalveolar salgı bezi olan ve her biri meme başına açılan kendi süt kanalına sahip bulunan 15-20 lobtan yapılmıştır. Loblar arasındaki stroma, yoğun kollajen bağ dokusudur ve değişik miktarlarda yağ içerir. Her lobun içerisinde yine buna benzer bir bağ dokusu lobüller arasında seyreder.

İnaktif bir memede bağ dokusu miktarı çok fazladır. Bez ögeleri ise iyice azalmıştır. Bir lobülün içerisinde kuboidal veya alçak prizmatik epitelle döşeli küçük tubulus grupları vardır. Bunlar kanallara benzer ve bez faaliyete geçmediği sürece hep bu durumda kalır. Bazen belli belirsiz sıklık değişikliklere rastlanır; ancak bunlar siklusun sonunda ortadan kalkar. Bazen bir lobülden çıkan ve lobüller arası bir kanala birleşen küçük bir lobül içi kanal veya daha geniş bir lobül içi boşaltım kanalı görülebilir. Solid hücre kordonları halinde ve farklılaşmış biçimde potansiyel tubuluslar bulunabilir. Tubulusların çevresi gevşek, ince lifli, damardan zengin bir bağ dokusu olan lobül içi bağ dokusuyla sarılıdır. Bunun içerisinde bol miktarda fibroblast, birkaç lenfosit, plazma hücresi ve eozinofil vardır. Bunların çevresinde de lobüller arası bağ dokusu ve yağ yer alır.

5.3.Fizyoloji

Memeler generatif sistemlerin aksesuar glandlarıdır. Erkeklerin memeleri

rudimenter olarak kalır. Memeler infantların beslenmesi için süt salgırlarlar.

Meme, meme başından itibaren ışınsal olarak yayılmış 15-20 lobdan meydana gelen tubuloalveolar tipte bir bezdir. Her bir lob 20-40 lobulustan ve her bir lobulus 10-100 asinus(alveol)dan meydana gelir. Lobları çevreleyen fibröz doku yoğunlaşır ve derialtı fasyasına doğru uzanarak Cooper ligamentini oluşturur. Lobulleri oluşturan asinuslar ise tek katlı kübik epitelle kaplıdır. Tek katlı kübik epitelin çevresinde bazal tabakaya yakın yerleşim gösteren myoepitelyal hücreler vardır. Myoepitelyal hücrelerin kontraksiyonu ile memede oluşan süt, meme başına açılan 15-20 adet toplayıcı kanala dökülür. Memedeki yağ dokusunun görevi, lokal olarak östrojen üretmek ve alveolar hücreler, myoepitelyal hücreler ve toplayıcı kanallardan oluşan kompleksi dış etkilerden korumaktır. Meme gelişimi ve fonksiyonu bir çok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonlar östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur (21, 22).

Östrojen ve progesteronun normal meme gelişiminde önemli görevleri vardır. Fakat, kadınlarda memelerin tamamen gelişimi gebelik süresince oluşur. Gebelik süresince östrojenlerin büyük bir miktarı plasenta tarafından sekrete edilir. Östrojen, tubuler duktal sistemin elongasyonu ve büyümesi ile birlikte, meme başının maturasyonuna ve yağ birikimine yol açar. Östrojenin yanı sıra; tiroksin, insülin, büyüme hormonu ve böbrek üstü bezinden salgılanan glukokortikoidler, süt oluşumunun kontrolünde önemli rol oynarlar. Östrojen ve progesteron reseptörleri, meme dokusunda hem epitel hem de stroma hücrelerinde bulunmaktadır. Östrojen ve progesteron esas fizyolojik etkilerini, hücre nükleusundaki reseptörlere bağlanarak yaparlar. Diğer yandan, stromayı etkileyerek büyüme faktörlerini arttıran östrojenlerin, meme dokusundaki bazı etkileri, parakrin ve otokrin mekanizmalarla oluşmaktadır (30-32).

ER östrodiola yüksek afinite ile bağlanarak DNA sentezi, hücre bölünmesi, büyüme faktörleri ve progesteron yapımını artırır. İki tane ER geni vardır. Bunlar, ilk bulunan ER- α ve son bulunan ER- β 'dir. Meme dokusunda her iki reseptör de bulunmaktadır. Bu reseptörlerin DNA'ya bağlanma yerleri %97 ve östrojenlere bağlanma yerleri %60 oranında benzerlik gösterir. Bu durum ER- α ve ER- β reseptörlerinin aynı genleri aktive ettiklerine, ama değişik östrojenlerin bu reseptörlere farklı oranlarda bağlanabileceklerine delalet etmektedir. ER geni bulunmayan farelerde

meme dokusu hiç gelişmemektedir. Yalnızca meme başında küçük kanal artıkları bulunmaktadır. Pubertede, meme duktuslarının gelişimi için, östrojenlerin artışı ile birlikte ya PRL ya da GH hormonunun bulunması gerekmektedir (30, 33).

PR geni ve PR'nin iki protein izoformu bulunmuştur. PR geni olmayan farelerde yapılan çalışmalar, meme dokusunda sadece duktusların geliştiğini ve alveollerin gelişmediğini göstermektedir. Erişkin kadınların memelerinde duktus gelişimi durmuştur. Lakin meme bezinin distal uçlarında bulunan uç tomurcukları, over kaynaklı hormonların siklik değişikliklerine paralel olarak alveollerin oluşumu ve gelişmesi şeklinde histolojik değişiklikler gösterirler. Meme bezi uç tomurcukları, hormonal uyarı ile alveollere dönüşen uçları kapalı ve meme epiteli ile döşeli kanalcıklardır. Mitotik indeks en yüksek düzeyine lüteal fazdaki progesteronun etkisi ile ulaşır. Diğer yandan prolaktin hormonunun alveollerin tam gelişimi için gerekli olduğu gösterilmiştir. Östrojen ve progesteronun ortak etkisi ile meme dokusu laktasyon fonksiyonuna uygun hale gelir (30, 32, 34, 35).

Östrojen, meme duktus epitelinin çoğalması ve farklılaşmasının yanısıra duktus gelişimini ve meme bağ dokusunun gelişimini uyarır. Bu etkileri, en fazla salgılandığı folliküler fazda gösterir. Duktus epitelinde ER ve PR miktarı arttığında, meme dokusunun büyüme faktörleri de artar. Progesteron, östrojenin duktus epitelini üzerindeki etkilerini azaltarak alveol gelişimini ve matürasyonunu uyarır. Bu etkileri en fazla salgılandığı luteal fazda gösterir. Progesteron vazodilatasyonu ve doku ödemi azaltır (32). Östrojen ve progesteron süt üretiminde spesifik bir inhibitör etkiye sahiptir.

Prolaktin hipofizden salgılanır. Puerperiyumda laktasyonun başlaması ve devamında anahtar rol oynar. Konsantrasyonu, gebelik süresince artar ve gebeliğin sonunda normalden 10 kat daha yüksektir. Bundan başka, plasenta, memenin süt üretimine hazırlanması için çok miktarda somatotropin üretir.

Oksitosin, meme alveollerinin, myoepitelyal hücrelerin kontraksiyonuna sebep olur. Bu sebeple, meme başının sekretuar dokularından süt salgılanmasını sağlar.

5.4. Patoloji

5.4.1. Karsinom

Meme kanseri kadar hiçbir karsinom tipi kadınları korkutmamaktadır. Kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Bu hastalık, kadınların yaşamı boyunca % 14 kadarını etkilemektedir. Kansere bağlı ölümlerde, akciğer kanserinden sonra meme kanseri ikinci

sırada yer almaktadır (36). Birleşik Devletler’de Amerikan Kanser Derneği 2001 yılında 192.000 yeni meme kanser olgusu ve buna bağlı 40.860 ölüm bildirmiştir. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, meme kanserli kadınların dörtte biri, hastalığa bağlı ölmektedir. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletler’inde, her sekiz kadından biri hayatı boyunca risk altındadır ve meme kanserli kadınların %75’i, 50 yaşın üzerindedirler. Kırk yaşından daha gençlerde meme kanseri görülme oranı, sadece %5’dir. Bilinmeyen nedenler ile meme kanseri insidensi, tüm dünyada artmıştır. Birleşik Devletlerde 1980’li yıllarda bu artış, %3-4 oranında iken günümüzde %1 civarındadır. Günümüzde, her 100.000 kadının birinde meme kanseri izlenmekte ve yükselme ivmesi bir plato çizmektedir (37). Meme kanserinden sorumlu muhtemel etkenlerin saptanması ve tedaviyi mümkün kılacak erken tanıya ulaşılması için çok sayıda çalışma yapılmaktadır.

5.4.1.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri oluşumundan sorumlu birçok risk faktörü tanımlanmıştır.

5.4.1.1.1. Coğrafi Çeşitlilik

Meme kanserinin insidensi ve mortalite oranları, ülkeler arasında şaşırtıcı farklılıklar göstermektedir. Meme kanseri görülme riski Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa’da, Asya ve Afrika’ya göre daha yüksektir. Birleşik Devletlerindeki risk ve ölüm oranı, Japonya’ya göre beş misli daha fazladır. Bu farklılıkların genetik orijinden ziyade, çevresel faktörlere bağlı oldukları görülmektedir. Çünkü düşük insidensli bir bölgeden yüksek insidensli bir bölgeye göç edenlerde (veya tam tersi), göç ettikleri bölgenin kanser oranlarına adaptasyon sağlanmaktadır. Diyet, reproduktif patern ve beslenme alışkanlıklarının da, etkilediği düşünülmektedir.

5.4.1.1.2. Yaş

Otuz yaşın altında, meme kanserleri nadirdir. Bu yaştan sonra, yaşam boyu risk giderek daha artar. Menopozdan sonra ise bu yüksek ivme plato çizer.

5.4.1.1.3. Genetik ve Ailesel Öykü

Meme kanserlerinin ortalama %5-10’unun, spesifik herediter mutasyonlarla ilgili olduğu kabul edilmektedir. Meme kanserine duyarlı bir gen taşıyan kadında şayet bir kanser gelişimi söz konusu ise bu menopozdan önce ortaya çıkar. Bilateral kanser niteliğindedir ve diğer kanserlerle birlikteliklere sahiptir (örneğin over kanseri). Anlamlı bir familial öyküye sahiptir (akrabalarından birçoğu menopozdan önce aynı hastalığa yakalanmıştır) ya da bazı etnik gruplara aittir. Herediter meme kanserli kadınların

ortalama yarısı, BRCA1 geninde (kromozom 17q21.3'de lokalize) mutasyonlara sahiptir ve ayrıca 1/3'ünde BRCA2'de mutasyonlar (kromozom 13q12-13'te) söz konusudur (38). Bunlar büyük kompleks genlerdir ve bir diğeri ile ya da diğeri bilinen genlerle yakın bir benzerlik içinde değildirler. Söz konusu genlerin karsinogenezisteki kesin rolü ve meme kanserine ilişkin rölatif spesifitesi hala tam olarak açıklığa kavuşmuş olmamakla birlikte, bu genlerin ikisinde DNA tamirinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu genler tümör süpressör gen özelliğindedirler. Çünkü kanser, ancak her iki allelin inaktif ya da defektif olduğu durumlarda (biri germ-line mutasyonları ve diğeri de somatik mutasyonlar sonucu oluşur) ortaya çıkar. Genetik test uygulanabilir. Fakat, bu saptanan yüzlerce farklı mutasyonlarla komplike haldedir. Penetrans derecesi, kanser başlangıç yaşı, diğeri kanser tiplerine yatkınlık ile birliktelik mutasyon tipi ile değişir. Bununla birlikte çoğu taşıyıcılarda, 70 yaş civarında meme kanseri gelişirken, mutasyon taşımayan kadınlarda kanser gelişimi sadece %7'dir. Bu genlerin herediter olmayan sporadik meme kanserlerindeki rolü, açık değildir. Çünkü bu tümörlerde mutasyonlar nadiren görülür. Sporadik kanserlerde, gen aktivasyonunda işlev gören regülatuar genlerdeki mutasyonlar gibi diğeri mekanizmaların rol oynadığı olasılığı söz konusudur. Meme kanseri ile ilişkili beş gen ve gen alanı bulundu. Bunlar; Meme Kanser Geni 1 (BRCA1), Meme Kanser Geni 2 (BRCA2), TP53, Androjen Receptor gene (AR) ve Ataxia Telangiectasia gene (AT)'dir.

BRCA1: 17q12-q21 kromozomu üzerinde lokalizedir. Bu gen, meme-over kanserli ailelerin %80-90'ında, meme kanserli ailelerin %40-50'sinde bulunur. Önce germ çizgisindeki bir allelin inaktivasyonu ve diğeri allelin somatik meme dokusunda sonradan kaybıyla risk artar. BRCA1 geninin meme karsinogenezisteki yeri henüz belirlenmemiştir. Heterozigote kaybı ile doğal tip allel kaybı, meme-over kanserli vakaların %90'ında saptanırken, sporadik meme kanserli vakaların %40-60'ında heterozigote kaybı bulunmuştur. Bu hastalarda kolon ve prostat kanseri riski de artmıştır. BRCA1 geni ile ilişkili meme kanserleri sporadik kanserlerle kıyaslandığında daha yüksek evre ve daha genç yaşta görülme eğilimindedir. Bu tümörler; yüksek proliferasyon oranına sahip, yüksek dereceli ve aneuploiddir. Buna rağmen, sporadik meme kanserlerinden daha az rekürens yaparlar. BRCA1 gen mutasyonu olan kadınlarda, medüller ve atipik medüller karsinom görülme oranı daha fazladır (39).

BRCA2: 13q12-q13 kromozomunda, retinoblastom geninin (RB1) proksimalinde

lokalizedir. Hereditör meme kanserlerinin, %35-40'ında görülür. Yetmiş yaşında meme kanseri görülme riski %60-65 iken; 80 yaşında bu risk %83-87'dir. Heterozigote kaybı, sporadik meme kanserli vakaların %25'inde görülür.

Li-Fraumeni sendromu (Tp53): 1990'larda kompleks ailesel kanser sendromlarının önemli bir nedeninin, p53 geninin germ-line mutasyonları olduğu saptandı. Bu mutasyonlar, geniş spektrumdaki hedef hücre ve organların maligniteleri ile sonuçlanır. 17q13.1 kromozomunda lokalize Tp53'ün inaktivasyonu insan kanserlerinin büyük oranında en sık rastlanılan mutasyondur. p53 mutasyonu gösteren tümörler, genellikle doğal tip allelin kaybını gösterirler. p53 geni, DNA zedelenmesine cevap olarak aktive olan tümör süpresör genidir. Bu gen normalde tümör proliferasyonunu süprese eder. Bazı hücre tiplerinde p53, DNA tamiri için hücre siklusunun G₁ fazında duraklamasını sağlar. Diğer hücrelerde zedelenmiş hücreyi ekarte etmek için, apoptozu (programlanmış hücre ölümü) tetikler (39).

Li-Fraumeni sendromu, nadir görülen otozomal dominant geçişli, erken yaşta multipl kanserlerin görülmesi ile karakterize ailesel bir hastalıktır (45 yaş öncesi meme ve beyin tümörleri, sarkomlar, lösemiler, adrenal kortikal tümörler). Bu sendromlu ailelerin yaklaşık yarısında, p53' de mutasyonlar saptanmıştır (39).

5.4.1.1.4. Diğer Risk Faktörleri

a- Hormonal Etkiler

Reproduktif steroid hormonlar proliferasyon kinetiğini, diferansiyasyonunu veya kök hücre atrofisini değiştirerek karsinogenezise etki eder ve sonuçta şüpheli hücrelerin sayıca artışı görülür. Östrojen ve progesterinler, en sık patolojik hücresel değişiklikler yapan hormonlardır; ancak prolaktin ve androjenler de rol oynayabilirler (39).

Uzun süreli östrojene maruz kalma, postmenapozal dönemde östrojen replasman tedavisinde (ERT) izlenir. ERT, bir taraftan osteoporozisi geciktirir, kalbi korur ve felçleri önler. Diğer taraftan östrojenin, duktus sisteminin büyüme ve proliferatif aktivitesini tetiklediği, meme kanseri riskini indifferan hücrelerin proliferasyonunu stimüle ederek artırdığı düşünülmektedir.

Progesteron, hücrelerin hem büyümesine hem de diferansiyasyonuna etki eder. Diferansiyasyon etkisi koruyucudur. Androjenler, meme epitel proliferasyonunu baskılar ve koruyucu etkiye sahiptir.

Östrojen ve progesteronun kombine kullanılması ile risk hafif bir artma gösterir. Fakat, bu tür kadınlardaki kanserler klinik olarak daha az ileri bir evreye sahiptir ve hiç hormon replasman tedavisi görmeyen kadınlarda izlenen kanserlere oranla daha düşük bir mortalite ile birlikte. Tüm artılar ve eksiler gözönünde bulundurulduğunda, ERT'nin yararları, muhtemel yan etkilerinin çok üzerindedir.

Normal düzeydeki siklik östrojen ve progesteronun uzamış salınımının epitelial proliferatif aktiviteyi artırması nedeniyle, erken evre meme kanseri gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir (39).

Erken menarj, geç menapoz ve nulliparite gibi endojen östrojen artışı hücre proliferasyonunu stimüle ederek, hücrelerin malign transformasyona gitmesine ve meme kanseri riskinin artmasına neden olur (39).

Prolaktin, laktasyonu stimüle eder ve diferansiye hücre fonksiyonu ile ilişkilidir. Dolayısıyla meme kanseri gelişim riskini arttırmaz.

b- Oral Kontraseptif Kullanımı

Oral kontraseptiflerin, meme kanser riskini arttırdıklarından kuşku edilmiştir. Kanıtlar tartışmalı olmakla birlikte, düşük doz dengeli kombine östrojen ve progesterinlerin daha yeni formülleri, sadece çok az artan bir riskle birlikte ve bu risk, ilaç kullanımının kesilmesinden 10 yıl sonra tamamen ortadan kalkar. Oral kontraseptifi 20-34 yaş arasında kullanan kadınlarda, hiç kullanmayanlara göre risk bir miktar artmıştır. 35-44 yaşlarda, oral kontraseptif ile meme kanseri gelişimi arasında herhangi bir bağlantı bulunmamıştır; ancak 45-54 yaş arasında, oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri gelişme riski bir miktar azalmaktadır (39).

c- Radyasyon

Radyasyonun DNA'ya zarar vererek, karsinogenezisin erken evresine etki ettiği düşünülmektedir. Radyasyonun neden olduğu meme kanserleri, 10-15 yıllık latent bir period sonrası ortaya çıkar. Japonya'daki atom bombasından kurtulanlar, postpartum mastit nedeniyle radyoterapi alanlar ve çeşitli nedenlerle çok sayıda endoskopi yapılan hastalarda, meme kanseri insidansı artmıştır (39).

Göğüs duvarına uygulanan iyonizan radyasyon riski artırıcı bir etkiye sahiptir. Risk derecesi radyasyon dozuna, maruz kalma süresine ve yaşa bağlıdır. Sadece 30 yaşın altında, meme gelişim evresi içinde, radyasyona maruz kalan kadınların etkilenmiş olduğu görülmüştür. Örneğin; 10'lu ve 20'li yaşlarda Hodgkin hastalığı nedeniyle radyasyona

maruz kadınların %20-30'unda meme kanseri gelişirken, hayatın daha sonraki döneminde tedavi görmüş kadınlarda riskte bir yükselme görülmez. Mamografik taramalar sırasında düşük radyasyon dozlarına maruz kalmak, meme kanser insidensi üzerine etkiye sahipse de bu çok küçük bir miktardır. Meme kanserinin erken tanınmasına ilişkin gözle görülen yararının yanında bu tolere edilebilir bir etkidir.

d- Postmenapozal hormon replasman tedavisi

Postmenapozal hormon replasman tedavisi alan hastalarda artan risk %10'dan azdır. Günlük 0,625 mg'dan fazla konjuge östrojen alan hastalarla, daha az östrojen alanlar arasında çok büyük bir fark yoktur. Ancak östrojen tedavisi 15 yılı geçerse rölatif risk 1,3 kat artmaktadır. Ayrıca, ailesel meme kanseri hikayesi olan kadınlarda, östrojen replasman tedavisi daha fazla risk taşımaktadır.

e- Morfolojik Faktörler

Sonradan invaziv meme karsinomu gelişiminde risk faktörü olan lezyonlar; intraduktal hiperplazi, atipik intraduktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi veya lobüler neoplazi, daha az oranda da sklerozan adenozisdir. Proliferatif aktivitesi olmayan fibrokistik değişiklikler, belirgin bir risk taşımazlar. Mamografinin yaygın kullanımından önce meme biyopsisi olan kadınların yaklaşık %25'inde, intraduktal hiperplazi saptandı. Bu tanıyı alan hastalar 10-15 yıllık izlemlerinde normal popülasyona göre 1,5-2 kat daha fazla rölatif riske sahiptir. Aynı dönemde yapılan biyopsilerin %3-5'inde atipik lobüler hiperplazi saptandı ve bu tanıyı alan hastalar, sonradan gelişen meme karsinomu için daha fazla riske sahiptir. İntraduktal hiperplazi veya atipik intraduktal hiperplazili anne veya kızkardeşte karsinom varsa rölatif risk ikiye katlanır. Yani, atipik intraduktal hiperplazi ve aile hikayesi olan bir kadın, intraduktal karsinomlu kadınla aynı rölatif riske sahiptir.

f- Nütrisyonel Etkiler

Obesite, menarş yaşı gibi belli risk faktörleri beslenme ile ilişkilidir. Postmenopozal kadınlardan 70 kg'dan daha kilolu olanlar, 60 kg'dan az olanlara göre iki kat fazla risk altındadır. Yapılan bazı çalışmalar meme kanseri insidensi ve mortalitesiyle, total diet yağı arasında bir korelasyon olduğunu tanımlamışlardır. Meme kanserli hastaların serum kolesterol düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yağ, hayvansal proteinler, et, kahve ve alkol alımının meme kanserinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

5.4.1.2. Meme Tümörlerinin Morfolojisi

Meme kanseri, sol memede sağ memeye göre biraz daha sık görülür. Hastaların %4'ünde iki taraflı birincil tümörler vardır ya da sonradan ikincil tümörler vardır ya da sonradan ikinci bir primer tümör gelişir. Meme içinde tümörler; % 50 üst dış kadran,% 20 santral kısım, % 10 alt dış kadran,% 10 üst iç kadran ve % 10 alt iç kadranda yerleşirler (39).

Meme kanserleri sınırlayıcı bazal mebranı penetre etmeyenler (invaziv olmayan) ve penetre edenler (invaziv olan) olmak üzere ikiye ayrılırlar. Böylece, meme kanserlerinin başlıca şekilleri aşağıdaki gibi sınıflandırılır (39).

5.4.1.2.1. İnvaziv Olmayan Karsinom

5.4.1.2.1.1. Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS; İntraduktal Karsinom)

5.4.1.2.1.2. Lobüler Karsinoma İn Situ (LCIS)

5.4.1.2.2. İnvaziv Karsinom

5.4.1.2.2.1. İnvaziv duktal Karsinom (Başlıca bir özelliği olmayan; NOS)

5.4.1.2.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinom

5.4.1.2.2.3. Medüller Karsinom

5.4.1.2.2.4. Kolloid Karsinom (Müsinöz Karsinom)

5.4.1.2.2.5. Tübüler Karsinom

Bunlar içinde invaziv duktal karsinom en sık görülenidir. Çoğu kez yoğun fibröz bir stroma içerdiğinden, skirö karsinom olarak ta adlandırılır.

5.4.1.2.1. İnvaziv Olmayan Karsinom:

İnvaziv olmayan meme kanserinin iki tipi vardır: Duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS). Morfolojik çalışmalar, her iki lezyonun, terminal duktus lobüler birimlerden geliştiğini ortaya koymuştur. DCIS, gelişmiş olduğu lobülüsleri doldurur; onların şeklini bozar ve onlarda yayılım gösterir. Böylece, olaya katılmış olan bu alanlarda duktus benzeri yapıların ortaya çıkmasına yol açar. Buna karşın, LCIS genellikle kökenini aldığı lobüler yapıyı değişikliğe uğratmaksızın yayılım gösterir.

5.4.1.2.1.1. Duktal Karsinoma İn Situ:

DCIS, invazyon olmaksızın, memenin duktuslarında sınırlı malign hücre

proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır. Doğal davranışı, tümörün derecesine ve histolojik tipine göre değişmekte olup, tedavisiz bırakıldığında, düşük dereceli olanların üçte biri, 30 yıl kadar sonra invaziv kansere dönüşmekte; yüksek dereceli olanlarda ise bu süre, 5 yıla kadar inmektedir (40, 41).

DCİS, çok değişik histolojik görünümlere sahiptir. Yapısal paternler; solid, kribriform, papiller, mikropapiller ve klining tipindedirler. Bu tiplerin herhangi birinde nekroz varolabilir. Nükleer görünüm, düşük dereceli ve monomorfik bir görünümünden, yüksek dereceli ve heterojen karaktere doğru değişim gösterir. Komedo alt grubu, yaygın santral nekrozlu geniş alanlar içinde, yüksek NS'lu hücreler ile karakterlidir. Komedo ismi, enine kesilmiş duktustan, hafif bir bası ile dışarı fişkırın diş macunu benzeri nekrotik dokudan gelmektedir. DCİS'lerde kalsifikasyona sıkça rastlanır ve bu kalsifiye nekrotik bir doku ya da sekretuar materyalden dolaydır. DCİS'nin görülme oranında belirgin bir artma söz konusudur. Taranmamış populasyonların meme kanserlerindeki oranı, %5 iken; mamografi ile taranmış populasyonlarda görülme oranı, % 40'lara ulaşmıştır ve bu primer olarak kalsifikasyonların mamografide görünür olması ile ilgilidir. Günümüzde, DCİS, sadece nadiren palpabl bir kitle ya da radyolojik bir kitle şeklinde karşımıza çıkar. Şayet, tanıda gecikme söz konusu ise palpabl bir kitle ya da meme başı akıntısı mevcut olabilir. DCİS'nin prognozu iyidir. Uzun süreli sağ kalım oranı, %97'nin üzerindedir. Bazı hastalarda lokal rekürrens olmadan uzak metastazlar gelişir. Böyle vakalar, genellikle yaygın yüksek dereceli DCİS'li vakalardır ve muhtemelen saptanamamış küçük bir invazyon alanına sahiptirler. Tedavi edilmemiş düşük dereceli DCİS'nin küçük bir alanına sahip kadınların en azından 1/3'ünde, invaziv bir karsinom gelişmektedir. İnvaziv kanser geliştiğinde, bu genellikle aynı memededir ve önceki DCİS ile aynı kadrandadır. Güncel tedavi stratejileri, cerrahi ve radyasyon ile DCİS'yi yok etmeye yöneliktir. Anti östrojenik tamoksifen ile tedavide rekürrens riski azaltılabilir (39).

Meme başının paget hastalığı, DCİS'nin laktiferöz duktuslar boyunca ilerlemesi ve meme başı derisinin tutulmasıdır. Malign hücreler, normal epidermal bariyerleri aşarak yüze kadar ulaşırlar. Klinik görünüm, genellikle meme başı ve areola derisi üzerinde, unilateral kabuklanma gösteren bir eksudanın varlığı ile karakterlidir. Vakaların ortalama yarısında, altta invaziv bir karsinom vardır. Prognoz, temelde mevcut olan bu karsinomla ilişkilidir. Paget hastalığının varlığı prognozu etkilemez (39).

5.4.1.2.1.2. Lobüler Karsinoma İn Situ:

DCIS'ye benzemeyen uniform bir görünüme sahiptir. Hücreler; ayrıntısı gözlenemeyen, yuvarlak nukleuslu, monomorfik bir görünüme sahiptir. Duktuslar ve lobuluslar içinde, kohezyonunu yitirmiş kümelenmeler şeklinde karşımıza çıkar. İntrasellüler müsin vakuolleri (taşlı yüzük hücreleri), sıkça görülür. LCIS, hemen daima rastlantısal bir bulgudur ve kitleler oluşturmaz. Sadece, nadiren kalsifikasyonlarla birlikte. Bu özellikleri ile de DCIS'ye benzememektedirler. Bu nedenle, LCIS'nin görülme oranı; mamografi ile taranmış populasyonlarda, hemen hemen değişmemektedir. LCIS'li kadınların ortalama üçte birinde eninde sonunda invaziv bir karsinom gelişir. Yine DCIS'ye benzemeyen bir özellik, invaziv karsinomların her iki memede eşit sıklıkta ortaya çıkmasıdır. Bu kanserlerin ortalama üçte biri, lobüler tiptedir (lobüler karsinom gelişme riski ise %10'dur). Buna karşın, çoğu özellik taşımayan histolojik tip özelliğindedir. Böylece, LCIS, her iki memede meme kanseri gelişim riskinde artmanın bir belirleyicisi ve de bazı kanserlerin direkt bir prekürsörüdür (39).

5.4.1.2.2. İnvaziv Karsinom

5.4.1.2.2.1. İnvaziv Duktal Karsinom

Özel olmayan tip ya da özgül olmayan ya da başka bir özelliği olmayan karsinomlar, duktal karsinomun sinonimleri olarak kullanılırlar. Kanserlerin büyük bir bölümü (%70-80'i) bu grup içine girmektedir. Bu tip kanserler, genellikle DCIS ile birlikte. Fakat nadiren LCIS ile birlikte olabilirler. Çoğu duktal karsinomlar normal meme yağ dokusunun yerini alan desmoplastik bir reaksiyon oluştururlar (bu özellik mamografik bir dansite ile sonuçlanır) ve sert, palpabl bir kitle şekillenmiş olur. Mikroskopik görünüm; oldukça heterojendir ve iyi diferansiye tubul formasyonları ve düşük dereceli nukleuslu tümörlerden, anaplastik hücre tabakalarının oluşturduğu tümörlere kadar giden histolojik görünümle karşılaşılabilir. Tümör kenarları genellikle düzensizdir. Fakat, bazen çevreden bir sınırla ayrılmıştır. Lenfovasküler alanlara ya da sinirlere invazyon izlenebilir. İlerlemiş kanserler, deride çukurlaşmaya, meme başında retraksiyona (ya da çekilmeye) yol açabilirler ve göğüs duvarına fikse olurlar. Ortalama üçte ikisi, östrojen ya da progesteron reseptörlerini eksprese eder ve ortalama üçte bir vakada ERBB2'nin aşırı ekspresyonu söz konusudur.

İltihabi karsinom: Klinik olarak, genellikle palpabl bir kitle içermeyen memede

büyüme, şişme ve eritematöz görüntüyle karakterli bir tümördür. Altta uzanan karsinom, çoğu kez özelleşmiş bir tipe sahip değildir ve meme parankimi, diffüz olarak tutulmuştur. Çok sayıda dermal lenfatik alanların karsinom hücreleri tarafından tutulumu, biraz önce tanımlanan klinik görünümüne yol açar. Gerçek inflamasyon minimaldir ya da yoktur. Bu tümörlerin çoğu uzak metastazlara sahiptir ve prognoz son derece kötüdür (39).

5.4.1.2.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinom

Morfolojik olarak LCIS hücrelerinin oluşturduğu bir karsinom şeklidir. Vakaların üçte ikisi LCIS ile birlikte. Hücreler, tek tek stroma içinde dağılmıştır ve sıklıkla diziler ya da zincirler şeklinde uzanırlar. Bazen bunlar, kanseröz ya da normal görünümlü asinusları ya da duktusları kuşatırlar ve karakteristik kabul edilen “öküz gözü görünümü” oluştururlar. Çoğu, palpabl kitleler halinde ya da mamografik dansitelerle karşımıza çıkmasına karşın, önemli bir alt grup; desmoplastik yanıtız diffüz invaziv bir paterne sahip ve klinik olarak okült olabilir. Lobüler karsinomlar, duktal karsinomlardan daha sık olmak üzere; serebrospinal sıvıya, seröz yüzeylere, overe, uterusu ve kemik iliğine metastaz yapar. Lobüler karsinomlar, daha sıklıkla multisentrik ve bilateralirler (%10-20). Bu karsinomların, hemen hemen tamamı hormon reseptörleri eksprese eder. Bu tümörler, tüm meme kanserlerinin %20'sinden azını oluştururlar (39).

5.4.1.2.2.3. Medüller Karsinom

Karsinomun nadir bir alt grubudur ve vakaların ortalama %2'sini oluşturur. Bu kanserler, büyük anaplastik hücrelerin oluşturduğu tabakalardan ibarettir ve çevreden kesin bir sınırla ayrılmıştır. Klinik olarak fibroadenomları taklit edebilirler. Değişmez bir biçimde belirgin lenfoplazmositer bir infiltrasyon vardır. DCIS genellikle yok ya da azdır. Medüller karsinomlar ya da medüller benzeri karsinomlar, BRCA1 mutasyonları ile birliktelik gösteren kadınlarda artan bir sıklıkla ortaya çıkar. Ancak, medüller karsinomlu çoğu kadın, taşıyıcı değildir. Bu karsinomlar, üniform olarak hormon reseptörleri içermez ve ERBB2 aşırı ekspresyonu göstermezler (39).

5.4.1.2.2.4. Kolloid Karsinom

Kolloid (müsinöz) karsinom da nadir bir alt gruptur. Tümör hücreleri fazla miktarda ekstrasellüler müsin oluşturur. Medüller karsinoma benzer biçimde, bu tümörler sıklıkla çevreden iyi sınırlanmış kitleler şeklinde karşımıza çıkar ve fibroadenomla karışabilirler. Makroskopik olarak, tümörler çoğu kez yumuşak ve jelatinöz niteliktedir. Çoğu, hormon

reseptörlerini eksprese eder ve nadiren, bu tümörlerde ERBB2 aşırı ekspresyonu izlenir (39).

5.4.1.2.2.5. Tubüler Karsinom:

Tubüler karsinom, nadiren palpabl kitleler şeklinde izlenir. Fakat, mamografik taramalar ile saptanan 1 cm'den küçük hacimli invaziv karsinomların, %10'unu oluştururlar. Bunlar, genellikle düzensiz mamografik dansiteler şeklinde görülürler. Mikroskopik olarak, karsinomlar düşük dereceli nukleuslara sahip iyi gelişmiş tubullerden oluşmuşlardır. Lenf nod metastazları nadirdir ve prognoz mükemmeldir. Tüm tübüler karsinomlar, hormon reseptörleri içerirler ve ERBB2'nin aşırı ekspresyonu son derece nadirdir.

5.4.1.3. Prognostik Belirleyiciler

Meme kanserinin biyolojik davranışının (prognoz) belirlenmesinde birçok parametre kullanılmaktadır.

5.4.1.3.1. Esas Prognostik Belirleyiciler:

1. Evre (Aksiller nod tutulumu, tümör boyutu, uzak metastaz)
2. Tümörün derecesi
3. Tümörün histolojik tipi
4. Lenfovasküler invazyon
5. Hormon reseptör durumu
6. Multisentrisite
7. Hücre kinetiği
8. Bilateralite
9. Tümörün proliferatif oranı

Bu ana belirleyicilerin dışında bir de yardımcı prognostik belirleyiciler vardır ki, %20-30 lenf nodu negatif kadında rekürens oranının belirlenmesinde önemlidir. Bu yardımcı markırların bağımsız prognostik faktörler olarak değeri vardır. Esas prognostik belirleyiciler:

1. Evre

Meme kanserinde evreleme, tedavi modelinin seçiminde ve tümörün biyolojik davranışının belirlenmesinde temel kriterdir. Meme kanseri, lezyonun anatomik yaygınlığına göre dört evrede değerlendirilir. Buna göre, her bir grupta benzer prognoz gösteren tümörler yer alır.

Tümörün evresi, tek başına ya da diğer prognostik belirleyicilerle birlikte sağkalımın önemli bir belirleyicisidir (42).

Evreleme tek başına klinik bulgularla yapılabilir ve fizik muayene, mamogram ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile kombine edilir. Fizik muayenede primer tümörün boyutu, mobilitesi, eşlik eden deri bulguları, koltuk altı lenf nodlarının mobilitesi, boyutu ve uzak metastazların varlığı araştırılır.

Klinik ve patolojik evreler korele olmayabilir. Örneğin klinikte, deride iltihabi değişiklikler olarak yorumlanan görünüm, patolojik olarak dermal lenfatik invazyon lehine değerlendirilmeyebilir. Yine, olguların 1/3'ünde bölgesel lenf nodlarının metastatik tutulum açısından değerlendirilmesinde klinik ile patoloji arasında uyumsuzluk vardır (43).

Yapılan bir çalışmada, tümör çapı konusunda patologlar ve cerrahlar arasında olguların %54'ünde, cerrahlarla radyologlar arasında ise %59'unda paralellik saptanmıştır (44). Tümör çapı prognozun belirlenmesinde en önemli bağımsız faktörlerden birisidir ve nodal tutulumla birlikte evrelemenin üç bulgusundan ikisini oluştururlar. Artan tümör çapı ile aksiller lenf nodu metastazı olma olasılığı arasında direkt bir ilişki vardır. Tümör boyutunun sürvi üzerinde etkisi değerlendirildiğinde, Rosen ve arkadaşları, 1 cm ya da daha küçük invaziv duktal karsinom (İDK) ve invaziv lobüler karsinomların (İLK) 10 ve 20 yıllık sağ kalımlarını sırasıyla %91 ve %87, buna karşın 1 cm'den büyük tümörlerin 10 ve 20 yıllık sürvi oranlarını sırasıyla %73 ve %68 olarak buldular.

Evrelemede klinik değerlendirme tedaviden önce yapıldığından tedavi modelinin seçiminde esas alınmaktadır. Patolojik evrelemenin avantajı ise lezyonun materyalde gerçek yayılımının değerlendirilmesinden dolayı kesin sonuç vermesidir.

Meme kanserinde en önemli prognostik faktörler primer tümör hacmi, lenf nod metastazları ve uzak metastazların varlığıdır. Göğüs duvarı invazyonu, deride ülserasyon, klinik olarak inflamatuvar karsinom görünümü lokal kötü prognostik faktörler arasındadır. Bu özellikler, tedavi kararları ve klinik denemeler için prognostik gruplar içine hastaları yerleştirmede kullanılmaktadır. En alışılmış, evreleme sistemi kanseri evrelemede Amerikan Birleşik Komitesi ve Kansere Karşı Uluslararası Birlik'tir. Beş yıllık sağ kalım oranı, Evre O'da %92 iken, Evre IV'de %13'e düşmektedir.

Evre 0	DCIS (Meme başının paget hastalığı da dahil) ve LCIS
Evre I	2 cm ya da daha küçük hacimde invaziv karsinom ve negatif lenf nodları
Evre IIA	Lenf noduna metastaz gösteren 2 cm ya da daha küçük hacimli invaziv karsinomlar; yahut 2 cm'den büyük, fakat 5 cm'den küçük hacimde negatif lenf nodlu invaziv karsinomlar
Evre IIB	2 cm'den büyük fakat 5 cm'den küçük hacimli pozitif lenf nodlu invaziv karsinomlar ya da 5 cm'den büyük hacimli negatif lenf nodlu invaziv karsinomlar
Evre IIIA	Fikse lenf nodüllü (örneğin lenf nodları arasında ektranodal invazyonun varlığı ya da diğer strüktürlere invazyon varlığı) herhangi bir hacimdeki invaziv karsinomlar; yahut 5 cm'nin üstünde çapa sahip, fikse olmayan lenf nod metastazlı karsinomlar
Evre IIIB	İltihabi karsinom, göğüs duvarını tutan karsinomlar, deriyi invaze eden karsinomlar, satellit deri nodüllerine sahip karsinomlar yahut ipsilateral internal meme lenf nodülü ya da nodüllerine metastaz gösteren herhangi bir karsinom
Evre IV	Uzak metastatik hastalık

TABLO I: Amerikan Birleşik Komitesi'nin Meme Karsinomu Evrelemesi

Stomal invazyonun varlığı, morfolojik parametreler içerisinde en önemli prognostik göstergedir. Çünkü in situ veya noninvaziv karsinomlar sadece mastektomi ile tamamen tedavi olurlar. Her ne kadar invazyonun saptanması prognozun belirlenmesinde son derece önem taşısa da, meme koruyucu tedavi düşünüldüğünde invaziv komponent içerisinde ya da primer tümörden uzak bir lokalizasyonda in situ karsinomun varlığının değerlendirilmesi de bir o kadar önem taşımaktadır.

Mastektomi ile tedavi edilen invaziv karsinomlu vakalarda pozitif aksiller lenf nodu sayısı son derece önemli bir prognostik faktördür. Sağ kalım, rekürens, rekürens hızı, tedavinin başarısız olması pozitif lenf nodu sayısı ile koreledir. Aksiller diseksiyonda ayıklanan lenf nodlarının sayısı değişir. Ne kadar çok lenf nodu ayıklanırsa, o kadar çok pozitif nod yakalama şansı doğar. Çok sayıda metastatik lenf nodunun olması kötü prognozu göstermektedir. Aksiller lenf nodu tutulumu yoksa beş yıllık sürvi %82.2' dir. Bir adet pozitif nodun olması sürviyi %80.1'e düşürürken, iki pozitif nodda %70, üç adet pozitif nodda %64,6, dört-altı pozitif nodda bu oran %54.1'e düşer. 7-12 lenf nodu

tutulumunda sürvi %50, 13 ve daha fazla lenf nodu tutulumunda ise %28.4'e düşer.

Prognostik olarak nodal tutulum üç kategoride toplanmıştır;

1. Lenf nodu tutulumunun olmaması
2. Bir-üç lenf nodu tutulumu
3. Dört veya daha fazla lenf nodu tutulumu

Hiç lenf nodu tutulumunun olmaması ile bir pozitif nod tutulumu arasında sağ kalım farkı minimal olduğu için her ikisi aynı grupta kabul edilebilir.

Aksiller lenf nodunda mikroskobik tümör yerine makroskobik tümör varlığı prognozu olumsuz etkiler. Bazı çalışmalar, lenf nodundaki 0,2 cm'den küçük metastazı olan hastalarla, hiç metastazı olmayan hastaların sürvi oranlarının aynı olduğunu göstermiştir (45).

Yapılan başka bir çalışmada, lenf nodunda okült mikro metastaz varlığı (subkapsüler marjinal sinusta tümör embolüsü gibi) uzak metastaz olarak kabul edilip adjuvan kemoterapi (KT) ile tedavi edilmesi gerektiği savunulmuştur. Çünkü, mikro metastazlı hastaların takiplerinde lenf nodu negatif hastalara göre daha kötü sürviye sahip oldukları sonucuna varılmıştır (44). Mikro metastazların varlığı, peritümöral vasküler invazyon ve tümör boyutu ile koreledir. 2 cm'den büyük ve vasküler invazyon yapan tümörlerde mikro metastaz görülme oranı daha fazladır.

Tutulan lenf nodlarının sayısı, metastazların büyüklüğünün yanı sıra; kapsül dışına yayılım ve metastatik lenf nodunun çapı gibi özellikler de prognozda etkilidir ve lenf nodu evrelemede yer alır (Tablo II).

pNx	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
pNo	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1	İpsilateral aksiller lenf nodlarında mobil metastazlar
pN1a	Mikrometastaz (0.2 cm'den büyük olmayan)
pN1b	Herhangi biri 0.2 cm'den büyük olan lenf nodu metastazları
pN1bi	Herhangi biri 0.2 cm'den büyük ve tümü 2 cm'den küçük olmak üzere bir-üç lenf nodunda metastaz
pN1bii	Herhangi biri 0.2 cm'den büyük ve tümü 2 cm'den küçük dört ve dördün üzerinde lenf nodu metastazı
pN1biii	En büyük çapı 2 cm'den küçük bir nodda kapsül dışına yayılım
pN2	Bir diğerine veya komşu yapılarla yapışmış ipsilateral nod tutulumu
pN3	İpsilateral internal mammer lenf nodlarına metastaz

TABLO II: Patolojik Evreleme

2. Tümörün derecesi

Meme kanserlerinin derecelendirmesinde en sık kullanan sistem tubul formasyonu, NS ve mitoz oranını değerlendirerek karsinomları üç gruba ayırır. İyi diferansiye tümörlerin prognozu, kötü diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörlere oranla anlamlı bir şekilde daha iyidir. Orta derecede diferansiye tümörlerin prognozu, her ne kadar başlangıçta iyi olsa da, 20 yıla yaklaşan yaşam sürelerinde, kötü diferansiye karsinomların prognozuna yaklaşmaktadır. 1950’de Bloom, değişik derecelendirme sistemlerini inceleyip üç faktörü içeren bir metod geliştirdi.:

- a- Tubul formasyonunun derecesi
- b- Nukleusların şekil, boyut düzenliliği ve boyanma karakteri
- c- Nükleer kromazi ve mitotik aktivite

Bu bulgulara göre değerlendirildiğinde bir tümör düşük, orta ve yüksek dereceli malignite olarak tanımlanır. Birkaç yıl sonra Bloom ve Richardson bu metodu verifiye ederek skora sistemini getirdiler (Tablo III).

Skor 3-5= Derece I

Skor 6-7= Derece II

Skor 8-9= Derece III

ÖZELLİK	SKOR
•Tübül formasyonu	
%75 ten fazla	1
%10-75	2
%10'dan az	3
•Nükleer pleomorfizm	
Küçük- düzenli, üniform	1
Şekil ve boyutta orta derece fark	2
Şekil ve boyutta belirgin fark	3
•Mitoz sayısı(/300B-10 alan)	
0-9	1
10-19	2
20 ve 20'den çok	3

TABLO III: Meme kanserlerinde histolojik diferansiyasyon kriterleri

Tübül formasyonu, tümörün tüm alanları gözden geçirildikten sonra eğer %75'den fazlasını belirgin lümen içeren tübül yapıları oluşturuyorsa, bir puan verilir. Tümörde tübül yapıları %10-75 oranında ise ve bunun yanısıra solid patern de izleniyorsa, iki puan ile değerlendirilir. Tümörün büyük bir bölümünü yuvalar ve kordonlar şeklinde solid hücre gruplarının oluşturduğu, tübül yapılarının %10'dan az oranda izlendiği olgularda ise üç puan verilir.

Nükleer pleomorfizmde, nukleusların boyut ve şekilleri değerlendirilir. Nukleusların düzenli olduğu, şekil ve boyutta minimal değişiklik gösteren tümörlere bir puan; orta derecede değişkenlik gösteren, ancak aşırı şekil ve büyüklük farklılığı taşımayan tümörlere ise iki puan verilir. Nukleuslarda belirgin şekil, boyut farklılığı gösteren, çok büyük ve garip nukleusların izlendiği tümörler, üç puan ile değerlendirilir. İki puanla değerlendirilen tümörlerde nukleolus belirginliği izleniyorsa üç puan verilir.

Mitoz sayısı 300 büyütmeleli objektif ile sayılan 10 alanda hesaplanır. Mitoz sayısı değerlendirilirken tümörün periferindeki alanlar göz önüne alınmalıdır. Buna göre 10 alanda 0-9 mitoz, 1 puan, 10-19 mitoz, 2 puan, 20 ya da daha fazla mitoz, 3 puanla değerlendirilir.

3. Tümörün histolojik tipi:

Meme kanserleri iyi ve kötü prognoza sahip tipler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Önemli olmasına rağmen, tümör tipinin evreye etkisi yoktur. Özel histolojik tipe sahip meme tümörlerinin (tübüler, medüller, lobüler, papiller, müsinöz) prognozu, yüksek dereceli tümörlere (invaziv duktal karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, inflamatuvar karsinom, karsinosarkom) oranla daha iyidir. Yüksek dereceli tümörler genellikle agresif tümörlerdir. KT'nin kullanılmasıyla bu hastaların sağkalım oranları uzatılabilir.

4. Lenfovasküler invazyon:

İnvaziv tümör içerisinde veya çevresindeki kan damarı veya lenfatik boşluklara tümör hücreleri invaze olabilir. İnvaziv tümör çevresinde vasküler invazyonun varlığının saptanması erken lokal rekürens ve uzak metastazı göstermesi açısından önemlidir (46-48). Vasküler invazyonun varlığı tedavinin başarısız olmasının da bir göstergesidir.

Davis ve arkadaşları (48) yaptıkları çalışmada, vasküler invazyon bulunan tümörlerin %27'sinde uzak metastazlar geliştiğini saptarken, vasküler invazyon izlenmeyen tümörlerde bu oranın %18'e düştüğünü saptamışlardır. Orbo ve arkadaşları (49) ise lenfatik invazyonun, aksiller lenf nodu metastazının belirlenmesinde; tümör çapı, derecesi ve tipinden daha değerli olduğunu öne sürmüşlerdir.

5. Hormon reseptör durumu (Östrojen ve progesteron reseptörlerin varlığı ya da yokluğu):

İnvaziv meme karsinomunda, ER ve PR varlığının araştırılması, meme kanserli hastaların tedavilerinin yönlendirilmesinde standart bir uygulama haline gelmiştir. Hormon reseptörleri analizi, meme kanserinin rutin değerlendirmesine girmeden önce, hastanın hormonal tedaviye yanıt verip vermeyeceği klinisyenler için ciddi bir problemdi. Primer meme kanserlerinin %55-65'i, metastatik meme kanserlerinin %45-55'i ER taşırlar (ER+). Yapılan çalışmalarda, ER(+) tümörlerin %55-60'ı hormonal tedaviye yanıt verirken, ER (-) tümörlerde bu oran %8'e düşmektedir. ER(+) tümörler daha iyi diferansiye tümörler olup, daha iyi prognoza sahiptirler (50). Primer ve metastatik meme kanserlerinin %45-60'ı PR taşırlar. ER ve PR'nin her ikisinin birden tümörde bulunması endokrin tedaviye yanıtı; %55'ten %75-80'e çıkarmaktadır (51).

Günümüzde PR'nin meme kanserinin biyolojik davranışını belirlemede ER kadar değerli olduğu ve PR (-) tümörlerin kötü prognoz gösterdiği kabul edilmektedir (52). ER(-) ve PR(+) tümörlerin yaklaşık %46'sı hormonal tedaviye yanıt verir. ER'nin meme kanserli kadınların prognoz ve sağkalımı ile ilişkileri çelişkilidir. ER'nin prognoz üzerine etkilerini araştıran çalışmalardan bir kısmında ER(+) tümörlerin daha iyi prognoz gösterdiği saptanırken (53), bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (54). Histolojik derece ve hormon reseptörleri arasında güçlü bir ilişki vardır (55).

Meme kanserli hastalarda steroid hormon reseptörlerinin araştırılması, başlangıçta hastaların serumlarında ve tümör örneklerinden elde edilen ekstratlarda immünradyometrik (İRK) olarak yapılmış, daha sonra tümör örneklerinden hazırlanan frozen kesitlerde immünfloresan yöntemi kullanılmıştır. Son yıllarda immünhistokimyanın gelişimi ile parafin bloklardan hazırlanan kesitlerde de reseptör tayini mümkün olmuştur. O'Keane (56), anti 17-beta östradiol antikoru ile elde edilen pozitif nükleer boyanmanın meme kanserinde ER durumu hakkında %76 sensitivite ve %82 spesifite gösterdiğini saptamıştır. Pertschuk (57) ise immünhistokimyasal olarak saptanan ER'nün evre I ve II meme kanserli hastalarda total sağkalım ve hastalısız sürvi ile pozitif korelasyon gösterdiğini, ancak PR'nin sağkalım saptanmasında daha duyarlı bir belirleyici olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada ayrıca immünhistokimyasal sonuçların biyokimyasal değerlerle yakın korelasyon gösterdiği, hatta prognozu belirlemede immünhistokimyasal olarak saptanan ER ve PR değerlerinin biyokimyasal sonuçlara göre daha değerli olduğunu öne sürmüşlerdir.

6. Multisentrisite:

Aynı kadranda birden çok lezyon varlığında multifokaliteden, referans lezyonun periferinden ya da kenarından 5 cm uzaklıktaki bölgelerde veya diğer kadrarlarda lezyonların görülmesi halinde multisentrisiteden söz edilir. Multisentrisite, meme kanserine konservatif yaklaşım açısından önemlidir. Bazı merkezler multisentrisiteyi konservatif tedaviye engel olarak görmemelerine rağmen, birçok cerrah total mastektomiye tercih ederler. Yapılan bir çalışmada 2 cm veya daha küçük tümörü olan, parsiyel mastektomi (PM) ile tedavi edilen hastaların %12'sinde lokal rekürrens görülmüş ve beş yıllık takiplerinde, memenin diğer bir alanında, %3 oranında tümör geliştiği saptanmıştır. Bu tümörlerin, daha önce tanı konduğunda ya olmadıkları ya da multisentrik

lezyon oldukları düşünülmüştür (44).

7. Hücre kinetiği:

Prognostik bir parametre, olarak meme kanserinde, “hücre kinetik analizleri” güvenilir, objektif, aksiller lenf nodu durumuna bağlı olmayan ve nod negatif hastalara uygulanabilen özelliklere sahiptir. DNA sentezleyen tümör hücre fraksiyonu (S faz fraksiyonu) timidin bağlama, flow sitometri veya immünohistokimyasal yöntem olan proliferatif indeksi belirleyen antijenlerle değerlendirilir.

Timidin bağlama indeksi(TBİ); tümörde S fazındaki yani DNA sentezleme fazındaki hücrelerin oranını belirler. S-faz fraksiyonu, prognoz ile koreledir (58). Meme karsinomları için ortalama TBİ %5’dir. Genellikle müsinöz, adenoid kistik karsinom gibi düşük dereceli karsinomlar düşük TBİ gösterirler. Medüller ve atipik medüller karsinom orta düzeyde TBİ’ye sahiptir. Yüksek TBİ olan karsinomlar, hızlı büyüme ve erken rekürens potansiyeline sahiptir. TBİ, tümörün klinik evresi ile zayıf bir korelasyon gösterirken; östrojen reseptörü (ER) ile ters bir korelasyona sahiptir (59). Erken rekürens riskine sahip hastalar adjuvan KT’den fayda görecekları için bunların belirlenmesi önemlidir.

Flow sitometride S fazındaki hücreler DNA özel boyasıyla boyandıktan sonra verdikleri floresan refleksinin şiddeti ile belirlenir. S fazındaki hücrelerin floresansı G₀’daki hücrelerden daha fazla, G₂’deki hücrelerden daha azdır. Flow sitometri ile belirlenen S faz fraksiyonu TBİ ile eşittir. Flow sitometri, S faz fraksiyonunun yanı sıra tümör hücrelerinin DNA içeriğini benign hücrelerle kıyaslayarak DNA indeksi hakkında bilgi verir. DNA indeksi, tümör hücrelerinin DNA içeriğinin benign hücrelerle aynı olduğunu gösterir. DNA indeksi 2’de tümör hücrelerinin hiperdiploidi olduğu görülür. Anormal diploidi ve artmış S faz fraksiyonu, kısa sağkalım ve hastalısız sağkalıma sahip hastaların belirlenmesinde ve hastalığın bölgesel kontrolünün kötü olacağını gösterilmesinde önemlidir (60). Aneuploidi ve S fazı fraksiyonu, meme kanserlerindeki diğer prognostik parametrelerle ilişkili bulunmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda, ER ve PR’nin varlığının düşük S fazı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca reseptör (-) grupta aneuploidi insidansı daha yüksek bulunmuştur.

Almanya’da, 1983’de Gerdes ve arkadaşları G₀ hariç tüm hücre sikluslarında, nükleusta mevcut bir nükleer antijene karşı monoklonal Ki-67 antikorunu geliştirdiler.

Ki-67, tümör içerisindeki proliferasyon gösterme yetisine sahip bir antikordur. DNA içeriğine bakmaksızın herhangi bir siklus fazında bulunan tüm hücreler G₀ fazına girebildiği için, Ki-67 fraksiyon tayinlerinin, bir tümörün proliferasyon hücre komponenti ile ilgili en anlamlı bilgiler verdiği söylenebilir. İmmünohistokimyasal olarak, Ki-67 büyüme fraksiyonu, tümörde pozitif boyanan hücrelerin oranını gösterir. Ki-67 büyüme fraksiyonu ne kadar yüksekse tümör o kadar agresiftir. Pozitif Ki-67 tümörün histolojik derecesi, vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ile korele olup, steroid hormon reseptörlerinin varlığı ile ters ilişkilidir. Nod negatif meme kanserlerinde Ki-67 büyüme fraksiyonu, %13 iken; dörtten az nod pozitif tümörlerde Ki-67, %20'dir. Ki-67 değerleri, tümörün malignite derecesi arttıkça artar (61). ER(-) ve PR(-) tümörler, daha yüksek Ki-67 değerlerine sahiptir.

8. Bilateralite: Meme kanserli kadınlarda kontrateral memede kanser gelişimi artar. Meme kanserli kadınlarda mastektomiden sonra metakron kontrateral meme kanseri gelişme riski, her yıl %1 oranında artar. Senkron bilateral meme kanseri gelişme riski ise %0.2-2'dir. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında, kontrateral memede kanser gelişme riski, primer meme kanserli kadınlarda 4-5 kat daha fazladır. Birinci primer meme kanseri bulguları, artmış kontrateral meme kanseri riski ile ilişkilidir. Primer tümörün boyutu, anaplazi derecesi, lokalizasyonu ve evresi önemlidir. İnvaziv lobüler karsinomda bilateralite riski, diğer tiplere göre daha fazladır. Aile hikayesinin olması bilateral kanserlerin görülmesinde önemlidir. Ayrıca, birinci tümörün multisentrik olması sonradan kontrateral karsinom gelişmesi açısından dikkat çekicidir.

Bazı çalışmalar bilateral karsinomlu kadınların, unilateral karsinomlulara göre daha düşük sağkalım oranları olduğunu söylerlerse de, bazı araştırmacılar 10 ve 20 yıllık sağkalımda her iki grup arasında belirgin bir farklılık gösterememişlerdir (44).

9. Tümörün proliferatif oranı

Proliferasyon, mitoz sayımı, flow sitometri ve hücre siklus proteinleri immünohistokimyasal belirleyiciler ile saptanabilir. Mitoz sayısı derecelendirmenin bir parçasıdır. Proliferasyonun değerlendirilmesinde optimal metod tanımlanmıştır. Yüksek mitotik oranlar kötü prognozla ilişkilidir.

5.4.1.3.2. Yardımcı Prognostik Belirleyiciler

Meme kanserli hastaların tedavisi; tanı sırasındaki tümörün evresi, tümör

boyutu, aksiller lenf nodu metastaz sayısı, ER ve PR durumu esas alınarak yapılır. Tümör derecesi, Avrupa Tıp Merkezleri tarafından kullanılan değerli bir prognostik belirleyici olmasına rağmen (42), bu görüş Amerika tarafından kabul edilmeyip, rutinde kullanılmamaktadır.

Aksiler lenf nodu metastazı olmayan hastalarda, hastalığın seyrinin değerlendirilmesi pratik olarak mümkün değildir. Aksiler lenf nodu metastazı negatif kadınlarda tümör relapsı yaklaşık %30 oranında görülmektedir. Bu nedenle, bazı araştırmacılar nod (-) hastalar da dahil olmak üzere tüm hastalara sistemik adjuvan terapi verilmesini önermektedir (44). Ancak adjuvan terapinin de yan etkileri oldukça fazladır. Ek bir tedaviye ihtiyaç duymayacak iyi prognozlu hastaların, adjuvan terapi gereksinimi duyan, rekürens ve metastaz riski yüksek hastalardan biomarker identifikasyonu ile ayrılması, meme kanser araştırmalarının odak noktası haline gelmiştir.

Bu ana kadar, sadece meme kanserine özgü hiçbir belirleyici bulunamamıştır. Ancak meme kanserinin tanısı, prognoz belirlenmesi, tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olabilecek birtakım monoklonal antikolar bulunmaktadır. Bunlar; c-erbB2 onkojeni, katepsin D, tümör onkosupresör geni p 53 ve bcl-2'dir.

Şimdi sırasıyla ayrı ayrı inceleyelim.

5.4.1.3.2.1. c-erbB2 onkojeni:

c-erbB2 olarak da bilinen HER-2/neu onkogeni, erbB onkogen ailesindedir ve epidermal growth faktör reseptörüne benzerlik gösteren, protein ürünü tirozin kinaz aktivitesi gösteren bir onkogendir. Bu gen, 17. kromozomda lokalizedir (17q12-21.23).

Genel olarak, sağkalımda bir azalma ile c-erbB2 pozitifliği arasında bir ilişki mevcuttur (62). c-erbB2 amplifikasyonu, meme kanserlerinin yaklaşık %30'unda görülür ve bu amplifikasyon total sağ kalım ve relaps zamanı için bağımsız göstergedir. Bu proteinin ekspresyonu kötü histolojik derece (63), aksiler lenf nodu metastazı ile korele olup, ER ve PR pozitifliği ile ters ilişkilidir. Aksiler lenf nodu metastazı (+) kadınlarda c-erbB2 amplifikasyonu ile kısa hastalısız ve total sağkalım ile birliktelik vardır (52). c-erbB2 amplifikasyonu, ER ve PR negatifliği ile de birliktedir. Paik ve arkadaşları (64) lenf nodu negatif hastalarda c-erbB2 ekspresyonu ile, iyi NS'a sahip tümörlerde azalmış sağkalım arasında korelasyon bulmuştur. Bu hastalarda c-erbB2 ekspresyonu, mortalite oranlarında beş kat artışla birliktedir. c-erbB-2 ekspresyonu küçük tümörlerde

(<2cm), ER (+), düşük dereceli, lenf nodu negatif grupta erken rekürrensini belirleyicisi olabilir. c-erbB2 amplifikasyonu histolojik derece, patern, nükleer atipi ve mitoz ile kuvvetle koreledir (65). c-erbB2 amplifikasyonunun ER ve PR(-) tümörlerde daha kuvvetli bir prognostik belirleyici olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, c-erbB2'nin ekspresyonunun kemoterapötik ajanlara karşı rezistansla birlikte olabileceği vurgulanmıştır.

Membran bağlantılı bu proteinin aşırı ekspresyonu hemen hemen her zaman gen amplifikasyonu sonucu meydana gelir. Bu nedenle overekspresyon immünohistokimyasal yöntemler (dokuda proteinin tespiti) veya floresan in situ hibridizasyon (genlerin sayısının tespiti) ile saptanır. Overekspresyon kötü prognoz ile birlikte ERB2'nin saptanmasındaki önem, gen'e, (herceptin) karşı monoklonal antikor yanıtının değerlendirilmesidir. Bu, spesifik gen bozukluğu olan tümörlere yönelik geliştirilmiş, antitümör antikor tedavilerinden birine örnektir.

5.4.1.3.2.2. Katepsin D

Proteazların, tümörün büyümesini arttırarak ve invazyonunu kolaylaştırarak karsinogenezde önemli rol oynadığı ve bunların bir kısmının, kanser hücrelerinde normal hücrelere göre çok daha fazla miktarda salgılandığı kabul edilmektedir (66). Bunlardan katepsin-L ve transin'in hücre kültüründe, fibroblastlar tarafından onkogenler ve büyüme faktörlerinin etkisiyle sekresyonunun arttığı saptanmıştır (67,68). Yine bir başka çalışmada, hücre kültüründe kolon karsinomu hücrelerinin katepsin-B ve L yi salgıladığı ve bu enzimlerin bazal membran matriksini parçaladığı ortaya konmuştur (69).

Katepsin D, 1979 yılında hormona bağlı insan meme kanseri hücrelerinin doku kültürü çalışmalarında bulunmuş bir glikoproteindir. Aspartik proteazlar olarak bilinen gruba ait, glikoprotein yapısında, proteolitik bir enzimdir. Bu grubun diğer üyeleri pepsin, gastrin, ve renindir (13).

Diğer aspartik proteazların prekürsör formları, vücutta birkaç özel lokalizasyonda izlenirken, katepsin D, organizmada hemen tüm hücrelerde düşük konsantrasyonlarda bulunur. İmmünohistokimyasal çalışmalarla katepsin D'nin dalakta Malpighi cisimlerinde, karaciğerde Kupffer hücrelerinde, akciğerde alveoler makrofajlar ve bronş epitelinde, santral sinir sisteminde nöronlarda, lenf düğümünde

germinal merkezdeki histiositler ve sinüzoidal döşeyici hücrelerde ve midede parietal hücrelerde varlığı gösterilmiştir (13).

Katepsin D, normalde lizozomlarda asidik pH'da protein yıkımını ve endozomlarda matür aktif peptidler oluşumunu sağlar. Ekstrasellüler matrikste katepsin D için en uygun asidik pH 4.5-5'tir (70). Enzimin optimal pH'ı asidik olmakla birlikte ortamın cinsine göre değişmektedir.

Diğer proteinazların tersine, katepsin D'nin doğal inhibitörü yoktur ve asidik mikro çevrede proenzimden bir fragmanın ayrılmasıyla enzimin otoaktivasyonu gerçekleşir (71).

Normal meme hücrelerinde 52 kD ağırlığında prokatepsin D şeklinde sentezlenen enzim, lizozomlarda proteolize uğrayarak 48 kD ağırlığında intermedier ve daha stabil olan 34 kD ağırlığında matür forma dönüşür ve bu şekilde depolanır (72).

Katepsin D'nin MCF-7 gibi östrojene duyarlı (ER,+) meme kanseri hücre kültüründe, östrojenin etkisiyle sekresyonunun arttığı (13), östrojen yokluğunda ya da antiöstrojen uygulanmasıyla sekresyonun durduğu saptanmıştır (73). Burada olduğu gibi, yapılan diğer çalışmalarda da katepsin D'nin, ER (+) tümörlerde daha yüksek oranda salgılandığının saptanması bu enzimin sentezinin in vivo ortamda da östrojenin etkisiyle arttığını düşündürmektedir (74-76). Ancak buna karşılık östrojene duyarlı olmayan (ER,-) meme kanseri hücrelerinin de bu enzimi yüksek miktarda salgıladığı görülmüştür (66).

İn vitro çalışmalarda salgılanan prokatepsin D'nin MCF-7 hücreleri üzerine mitojenik aktivitesi olduğu ortaya konmuş ve bunun üzerine östrojenin, meme karsinomu gelişimini bu enzim aracılığıyla kontrol ettiği öne sürülmüştür (77). Katepsin D düzeyinin, hücre siklusu ile ilişkili c-myc onkogeni ile yakın korelasyon göstermesi de bu düşünceyi desteklemektedir (78).

Normal koşullarda, hücrelerde sentezlenen prokatepsin D'nin hemen tümü matür forma dönüşerek lizozomlarda depolanırken, meme kanseri hücrelerinde bu süreçteki değişim nedeniyle, prokatepsin D'nin %45'i değişmeden salgılanır (66). Normal hücrelerle karşılaştırıldığında, meme karsinomu hücrelerinin daha fazla sitozolik katepsin D içerdiği ve 30 kat fazla prokatepsin D salgıladığı saptanmıştır (66). Ayrıca asidik pH da salgılanan prokatepsin D'nin otoaktivasyonla 51 kD

ağırlığında katepsin D'ye dönüştüğü ve bu enzimin in vitro olarak ekstrasellüler matriksi parçaladığı izlenmiştir (70). Daha sonra yapılan çalışmalarla, katepsin D'nin, hücrenin ekstrasellüler matriksi invaginasyonla içine almasıyla oluşan, büyük asidik veziküller içinde parçaladığı görülmüştür (79).

Katepsin D'nin bu biyolojik özellikleri ile karsinogeneziste, özellikle tümörün metastatik potansiyelini arttırarak etkili olabileceği düşünülmüş ve bu proteinin prognoz üzerine etkisi çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Bu araştırmaların çoğunda yüksek katepsin D pozitifliğinin ALNM (80-83), kısa hastaliksız süre ve düşük sağkalım ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (19, 75, 76, 84-86). Bu çalışmalarda katepsin D değerleri genellikle sitozolde İRK olarak ölçülmüştür. Bununla birlikte bu çalışmaların bir kısmında katepsin D'nin prognostik belirleyiciliğinin yalnızca ALNM olan (84, 85) bir kısmında ise ALNM olmayan (14, 86, 87) hastalarda anlamlı olduğu öne sürülmüştür. Buna karşılık Henry, çalışmasında yüksek katepsin D pozitifliği gösteren tümörlerin daha iyi prognoz gösterdiğini saptamıştır (88). Yüksek katepsin D pozitifliğinin meme karsinomlarında prognozu belirlemede etkili olmadığına ilişkin de birçok yayınlar mevcuttur (74, 81, 89, 90). Bu çalışmaların tümünde katepsin D reaktivitesi immünohistokimyasal teknikle değerlendirilmiş ve bu çalışmaları yapan araştırmacılar, İRK çalışmalarla elde edilen anlamlı prognostik sonuçlarda, yüksek katepsin D değerlerinin tümörde var olan, iltihap hücreleri ve makrofajlar gibi diğer stromal komponentlerin katepsin D içeriğine bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir.

5.4.1.3.2.3. p 53

Doğal tip p53 (normal) anormal hücre proliferasyonu ve büyümesini bastıran, tümör supresörü olarak davranan normal hücresel bir proteindir. p53'ün dört önemli hücresel fonksiyonu vardır:

- a- Hücre siklusunun G₁ fazında duraklaması,
- b- DNA onarımının başlaması,
- c- Apoptoz veya programlanmış hücre ölümünün indüksiyonu
- d- Sellüler diferansiyasyonun kolaylaştırılması.

p53, siklin bağımlı kinaz inhibitörlerini aktive ederek, hücre siklus progresyonunun inhibisyonuna neden olur. Bir başka deyişle, p53, hücre siklusunun

G₁'de durmasını sağlar ya da DNA hasarından sonra apoptotik hücre ölümüne neden olarak, hücre siklusunda sinyal taşınma yollarına müdahale eder. Buna karşın DNA hasarından sonra p53 fonksiyonundaki kayıp (inaktivasyon), mutant hücrelerin ortaya çıkmasına neden olur. Böylece tümörler, mutant p53 geni içerirler ve insan tümörlerinin yaklaşık %52'sinde anormal p53 geni bulunur.

p53 fonksiyonunu inaktive eden mekanizmalar şunlardır:

1- Normal p53'te homozigot kayıplar,

2- p53'ün bazı DNA viruslarının proteinlerine bağlanması

Pek çok tümör, mutasyondan daha çok bu mekanizmalar ile p53 fonksiyonunu inaktive etmektedir. p53'teki mutasyonlar, yarılanma ömrü uzun p53 proteinin oluşmasına yol açar. Böylece mutasyona uğramış protein, nukleusta birikir ve immünohistoşimik tekniklerle gösterilebilir. Sonuç olarak, mutant p53'ün %90'ından fazlasının, immünohistoşimik olarak gösterildiği saptanmıştır. Mutant p53'ün aşırı ekspresyonunun tanıda bir yeri olabilir. Çünkü p53 mutasyonlarının normal dokularda görülmediği bilinmektedir. Bu nedenle duktal hiperplazi ve atipik duktal hiperplazileri, karsinoma in situ'dan ayırmada değerli olabilir (91). Ayrıca DKİS'leri derecelendirmede ve özellikle yüksek dereceli (komedo) DKİS'lerin davranışını tahminde mutant p53'e başvurulabilir. Genel olarak p53'ün meme kanserlerinin %27-62'sinde görüldüğü bildirilmektedir. Mutant p53 geni, meme kanserlerinde nüks ve sağkalımı belirlemede, önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. p53 (+)'liğinin varlığı, hastalısız intervali, total sağkalımı ve rölapstan sonraki sağkalımı kısaltmaktadır. Thor ve arkadaşları (92), yapmış oldukları çalışmada, p53 (+)'liğinin kısa sağkalımla birlikte olduğunu ve bağımsız bir faktör olarak kabul edilebileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak Barbareschi ve arkadaşları (93), p53'ün fazla akümüülasyonunun prognostik açıdan 12 çalışmada değerli, 11 çalışmada sınırdaki ve 14 çalışmada değersiz olduğunu göstermişlerdir. Bu literatürde ortaya çıkan en önemli nokta; pozitif çalışmalarda izlem uzunluğunun, negatif çalışmalara göre daha kısa olmasıdır. Yani, p53 overekspresyonu uzun süreli prognoza göre kısa süreli için prognostik değere sahip olabilir. Sonuç olarak; p53 overekspresyonunun prognostik değeri tam olarak anlaşılmış değildir. Bütün bu nedenlerle, günümüzde primer meme karsinomunun tedavi planlamasında p53 ölçümlerinin kullanılması önerilmemektedir (44).

Teorik birikimler ve in vitro çalışmalar p53'ün selüler kemosenitivite/radyosensitivite tayininde büyük rol oynayacağını düşündürmektedir. Ancak p53'ün immünhistoşimisi ve adjuvan terapiye duyarlılığıyla ilişkili invivo çalışmaları tam bir sonuç vermiş değildir (94).

5.4.1.3.2.4. Bcl-2

Hücre sayısındaki artış, tümörün en önemli özelliğidir. Bu hücre proliferasyonunda artış, hücre ölümünde azalma veya her ikisinin birarada görülmesi ile olur. Daha önceden yapılan çalışmalarda onkogeneze anormal hücre proliferasyonunun önemli olduğu üzerinde durulmaktaydı. Ancak daha sonraki çalışmalar göstermiştir ki, hücre ölümü (apoptoz) ve sürvisinin kontrolündeki anormallikler de onkogeneze eşit öneme sahiptir (95). Bcl-2, B hücreli lösemi-lenfoma 2 genidir. Bcl-2 geni, ilk kez 1984'te B hücreli lösemi ve non-Hodgkin folliküler lenfomalarda t(14;18) kromozom translokasyonları çalışılırken keşfedildi. Bu gen, 18q21 kromozomunda lokalizedir. T(14;18) translokasyonu ile bu gen 14. kromozomdaki immünglobulin ağır zinciri (Ig H) lokusu ile birleşir ve bcl-2/IgH füzyon geni oluşur. Sonuçta bcl-2, yüksek düzeylere ulaşır. Bcl-2 ekspresyonunun sadece t(14;18) translokasyonu gösteren B hücre malignitelerinde görüldüğü düşünülürdü. Ancak yapılan çalışmalarda, bu kromozom anomalisi olmadan da gen ekspresyonunun normal lenfoid hücre ve lenfoproliferatif hastalıklarda görülebileceği gösterildi (96). Bcl-2, apoptozu inhibe eden bir protoonkogendir. 26kd ağırlığında protein kodlar. Bu protein, mitokondri membranı, nükleer membran ve endoplazmik retikulumda lokalizedir.

Bir grup gen, bcl-2 ile homologdur ve buna bcl-2 gen ailesi adı verilir. Bu gen ailesinin en önemli ortak özelliği hücre ölümünü regüle etmesidir. Bu gen ailesi, fonksiyonel olarak iki antagonist gruba ayrılır:

1- Hücre ölümünü süprese edenler (Bcl-2, Bcl-XL, MCL-1)

2- Hücre ölümünü tetikleyenler (Bax, Bcl-XS, Bak, Bad)

Bcl-2, hücre ölümü ve sürvisini regüle etmesinin yanısıra epitelial diferansiyasyon, morfogenezis ve tümörogenezisde rolü vardır (97).

Bcl-2 hücre siklusunun herhangi bir evresinde apoptozu engeller. Ancak mekanizması belli değildir. Hockenbery ve arkadaşları (98), mitokondrial membrana lokalize bcl-2 proteininin mitokondrial fonksiyonu değiştirerek apoptozu engellediğini

kabul etmektedir. Bunun aksine Jacobson ve arkadaşları (99), bcl-2 proteininin mitokondrial DNA kaybı yaparak hücreyi apoptozdan koruduğunu gösterdiler.

Bcl-2 overekspresyonu ile DNA fragmantasyonunun (apoptoz belirleyicisi) supresyonu, azalmış sitozolik Ca düzeyi ve artmış mitokondrial Ca düzeyi ile birliktedir. Yani bcl-2, intrasellüler Ca dağılımının regülasyonundan sorumludur. Bcl-2, epitelial hücrelerin nükleer membran ve mitotik nukleuslarında da lokalizedir. Böylece DNA'yı nükleaz aktivasyonu ile oluşan zedelenmeden de korur. Bcl-2 antioksidan olarak da görev yapar.

Hormona bağımlı organlarda bcl-2 ekspresyonu komplekstir. Erişkin prostatta bcl-2 ekspresyonu androjen stimülasyonu ile ters ilişkilidir. Androjen stimülasyonu ve androjenle regüle apoptoza dirençli terminal duktal hücrelerde lokalizedir. Bunun aksine endometriumda bcl-2 düzeyi proliferatif aktivite ile paraleldir. Memede bcl-2 ekspresyonu, duktal ve asiner hücrelerde dominanttır. Siklusun ortasında maksimuma ulaşır, menstrüel siklusun sonunda hızla düşer (100). Apokrin metaplazi gösteren hücreler bcl-2 ile boyanmazlar.

Bcl-2 ekspresyonu epitelial hücrelerin yaşamını uzatır. Bcl-2'nin hormonal regülasyonunda, terminal diferansiye hücrelerin yaşamı uzar ve siklusun sonunda bcl-2 düzeyinin düşmesiyle apoptoz görülür (95).

Bcl-2 ekspresyonu, hücrelerin yaşam süresini uzatır ve malign transformasyon veya tümör progresyonuyla sonuçlanan kromozomal değişiklikler, viral enfeksiyon gibi değişiklikleri kazanma riskini arttırır. Bcl-2 epitelial tümörögeneziste de benzer role sahiptir. İmmünohistokimyasal çalışmalar, bcl-2 ekspresyonunun epitelial malignitelere erken olay olduğunu kabul etmektedir. Epitelial tümörler morfolojik olarak benign hiperplazi, displazi, karsinoma in situ ve invaziv karsinom evreleri gösterir. Yüksek bcl-2 düzeyi, hipertrofik ve displastik deri lezyonlarında (97) ve hiperplastik endometriumda (100) rapor edilmiştir.

Yapılan çalışmalar bcl-2 ve Bax geninin p53 supresör gen tarafından regüle edildiğini göstermektedir (101). Bcl-2 gen ailesinin bir üyesi olan Bax geninin apoptozu tetikleyen bir rolü vardır. Bax overekspresyonu, bcl-2 ile heterodimer oluşturarak apoptozu hızlandırır (bcl-2 aktivitesi suprese olur).

p53'ün iki önemli fonksiyonu vardır. Birincisi hücre siklusunun G₁ fazında

durdurulması, diğeri ise hücredeki DNA zedelenmesi onarılmayacak düzeyde ise apoptozu tetiklemektir. p53'ün tetiklediği apoptozun mekanizması anlaşılmış değildir. Doğal tip p53'e bağlı apoptozda, p53'ün bcl-2 ekspresyonu ya da fonksiyonu üzerine supresif etkisinden kaynaklanmaktadır. p53, endojen bcl-2 ekspresyonunu azaltırken, Bax ekspresyonunu arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda, meme kanserinde p53 düzeyi bcl-2 ekspresyonu ile ters ilişkilidir (5, 102, 103). Çünkü immünohistokimyasal olarak görülen p53 mutanttır ve mutant p53 epitelial hücrelerde bcl-2 üzerine supresif etkiye sahiptir. Doğal tip p53, bcl-2'yi inhibe ederek ya da Bax genini stimüle ederek apoptozu tetikler (104). p53 geninde mutasyon olduğunda G1 fazında duraklama özelliği kaybolabilir; ancak mutant p53, bcl-2 üzerindeki negatif regülatör etkisini korur. Yapılan çalışmalarda, meme kanserinde bcl-2 ekspresyonunun ER ve PR ekspresyonu ile korele olduğu bulundu (12, 102, 103, 105-107) ve bazı araştırmacılar bcl-2 geninin meme kanserinde hormonal tedaviye yanıtta modülatör olarak önemli bir rolü olduğunu kabul etmektedir (4, 103, 105). Bcl-2 protein ekspresyonu gösteren meme kanserleri düşük mitotik aktivite, düşük histolojik derece, küçük boyut, p53(-)'liği gibi iyi prognostik parametrelerle birliktelik gösterir. Ayrıca bcl-2 (+) hastalarda kısa dönem prognoz, bcl-2 (-) olanlara göre daha iyidir (5, 102, 103, 106).

6.GEREÇ VE YÖNTEM

6.1.Gereç

Bu çalışmaya, 2004-2006 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalında mastektomi ve aksiller diseksiyon materyali incelenen ve invaziv duktal karsinom tanısı alan 50 olgu alındı. Olguların lam arşivinden çıkarılan preparatları, yeniden gözden geçirildi. immünohistokimyasal (İHK) boyama için uygun bloklar saptandı.

6.2.Yöntem

Elli adet olgunun tümör örneklerinin kesitleri ışık mikroskopunda yeniden gözden geçirildi. Tümör diferansiyasyonu, histolojik ve NS'ları ile mitoz sayısı Bloom Richardson'a göre ayrı ayrı değerlendirildi. Bunun yanısıra tümör çevresi lenfatik, kan damarı, perinöral invazyonun varlığı araştırıldı. Tümörün deri ile ilişkisi saptandı. Tümör çapı ve aksiller lenf nodlarının durumu değerlendirildi. Multifokal ve multisentrik tümörlerde, en büyük tümörün çapı ele alındı. Östrojen, progesteron ve c-erbB-2 ile boyanmış olan lamalar tekrar gözden geçirilerek her biri için ayrı ayrı skorlama yapıldı.

Elli adet invaziv duktal karsinom tanısı alan dokulardan en uygun birer blok seçildi. Bu bloklardan İHK'sal olarak bcl-2 ve katepsin D antikorları ile avidin-biotin peroksidaz tekniği kullanılarak boyama yapılarak her bir boya için ayrı ayrı skorlama yapıldı.

6.3. İmmünohistokimyasal Boyama:

Bcl-2 : Dört mikron kalınlığındaki kesitler ksilende deparafinize edilip, etanol serileri içinde dehidrate edildi. %3'lük H₂O₂ ile 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra distile su ile yıkanarak 20 dakika, 750 W'da Target Retrieval solüsyonunda (1/10 sulandırılarak), her beş dakikada birer dakika ara verilerek toplam 20 dakika antijen uygulandı. Yirmi dakika oda ısısında bekletildikten sonra distile suda yıkandı. Phosphate-buffered saline (PBS)'de beş dakika bekletildi. Kullanıma hazır bcl-2 sıvı bazlı monoklonal markor(clone bcl-2/100/D5 IgG1) antikor ile bir saat inkübe edildi. Antikor arındırılarak 10 dakika PBS'de bekletildi. Biotin solüsyonunda 15 dakika inkübe edildikten sonra, 10 dakika PBS'de tutuldu. Streptavidin Peroxidase solüsyonunda 15 dakika inkübe edildi. 10 dakika PBS'de bekletildikten sonra 3 amino-

9-ethylcarbazole (AEC) kromojende beş dakika bekletildi. Distile su ile yıkandı. Kesitler zıt boyama için Mayer's Hematoksilen'de beş dakika tutuldu. Daha sonra akan musluk suyunda yıkanarak Ultramound ile kapatıldı.

Katepsin D: Dört mikron kalınlığındaki kesitler ksilende deparafinize edilip, etanol serileri içinde dehidrate edildi. %3'lük H₂O₂ ile 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra distile su ile yıkanarak 20 dakika, 750 W'da Target Retrieval solüsyonunda (1/10 sulandırılarak), her beş dakikada birer dakika ara verilerek toplam 20 dakika antijen uygulandı. 20 dakika oda ısısında bekletildikten sonra distile suda yıkandı. PBS'de (phosphate-buffered saline) beş dakika bekletildi. Kullanıma hazır katepsin D Ab-1 marka(clone C5 Mause MAb IgG2b) ile bir saat inkübe edildi. Antikor arındırılarak 10 dakika PBS'de bekletildi. Biotin solüsyonunda 15 dakika inkübe edildikten sonra, 10 dakika PBS'de tutuldu. Streptavidin Peroxidase solüsyonunda 15 dakika inkübe edildi. 10 dakika PBS'de bekletildikten sonra 3 amino-9-ethylcarbazole (AEC) kromojende beş dakika bekletildi. Distile su ile yıkandı. Kesitler zıt boyama için Mayer's Hematoksilen'de beş dakika tutuldu. Daha sonra akan musluk suyunda yıkanarak Ultramound ile kapatıldı.

6.4.Değerlendirme:

ER, PR, c-erbB-2, bcl-2 ve katepsin D'nin immünreaktivitesinin değerlendirilmesi için standart ışık mikroskobunda x 40 objektif ile pozitifliğin minimum ve maksimum olduğu beşer alan seçilerek, 10 alanda toplam 1000 hücre sayıldı. ER, PR, immünboyanmalarında, tüm nükleer boyanmalar, boyanma şiddetindeki farklılığa bakılmaksızın pozitif kabul edildi. c-erbB-2 için tam membranöz boyanma, bcl-2 pozitifliğinin değerlendirilmesinde sitoplazmik ve membranöz boyanma, katepsin D için ise sitoplazmik boyanma dikkate alındı.

Sonuçlar pozitif hücrelerin yüzdesi olarak ifade edildi. Bcl-2 (106) ve katepsin D (108) için yayınlarda dikkati çeken, yüzdelere göre skorlama sistemi çalışmamızda tüm immünboyalara uygulandı.

Bu skorlama sistemine göre östrojen, progesteron, c-erb-B2 ve bcl-2 için; %0-9 arasında boyanma gösteren olgular sıfır (yani negatif); %10-29 arasında boyanma gösteren olgular, "bir pozitif"; %30-70 arasında boyanma gösteren olgular, "iki pozitif"; %70< boyanma gösteren olgular, "üç pozitif" olarak; katepsin D için ise pozitif boyanma

gösteren hücre oranının yanı sıra, boyanma şiddeti de değerlendirildi. Buna göre %0-33 boyanma gösteren tümörler için “bir”, %34-66 boyanma gösteren tümörler için “iki”, %66’dan daha fazla oranda boyanma gösteren tümörler için “üç” puan verildi. Ayrıca, boyanmanın şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli boyanma gösteren tümörler sırasıyla bir, iki ve üç puanla değerlendirildi. Her iki değerlendirmeden elde edilen puanlar toplanarak katepsin D histoskoru elde edildi. Buna göre 0-2 HS’a sahip tümörler düşük, 3-6 HS’a sahip tümörler yüksek katepsin D pozitifliği gösteren tümörler olarak kabul edildi.

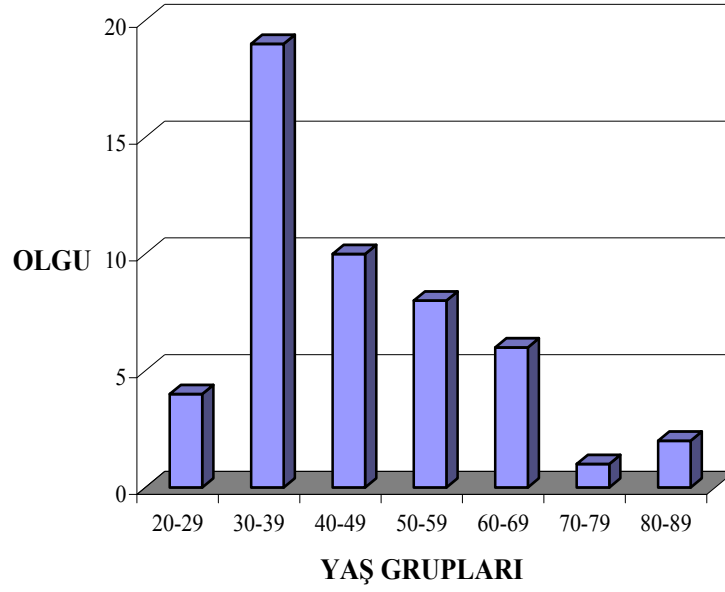
6.5. İstatistiksel Değerlendirme

Tanımladığımız skorlama sistemine göre olguları kıyaslamak için korelasyon testi uygulandı. Bcl-2, ER, PR ve c-erbB-2’nin kullanıldığı durumlarda, %0-9 boyanma gösteren olgular negatif gruba, %10 ve üzerinde boyanma gösterenler de pozitif gruba alındı. Katepsin D’nin kullanıldığı durumlarda %0-100 boyanma gösteren, yani tüm olgular pozitif olarak değerlendirildi. Uygulanan testlerde istatistiksel olarak p değeri 0,05'den büyük olanlar ($p>0,05$) anlamsız, p değeri 0,05'den küçük olanlar ($p<0,05$) anlamlı olarak kabul edildi.

7. BULGULAR

7.1. Demografik Bulgular

Hastalarımızın yaş itibariyle en küçük olanı 23, en büyük olanı 82 yaşında olup, yaş ortalaması $44,88 \pm 14,15$ ' dir. Hastaların büyük çoğunluğu 4. ve 5. dekatlarda yer almaktadır. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1: Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Çalışılan 50 vakada tümörlerin 23'ü sağ memede, 27'si ise sol memede bulunmakta idi. Olgulara ait patolojik bulgular Tablo IV'te özetlendi.

Patolojik Veriler	Olgu Sayısı	Patolojik Veriler	Olgu Sayısı
LOKALİZASYON		AKSİLLER TUTULUM	
Sağ meme	23	(+)	20
Sol meme	27	(-)	30
ÇAP		ER	
< 2 cm	16	0 (%0-9)	40
2-5 cm	25	1 (%10-29)	7
> 5 cm	9	2 (%30-70)	1
		3 (>%70)	2
HİSTOLOJİK DERECE			
1	12	PR	
2	26	0 (%0-9)	36
3	12	1 (%10-29)	6
		2 (%30-70)	6
NÜKLEER SKOR		3 (>%70)	2
1	7		
2	29	c-erbB-2	
3	14	0 (%0-9)	24
		1 (%10-29)	10
MİTOTİK SKOR		2 (%30-70)	6
1	22	3 (>%70)	10
2	14		
3	14	Bcl-2	
		0 (%0-9)	35
KAN DAMARI İNVAZYONU		1 (%10-29)	10
(+)	21	2 (%30-70)	4
(-)	24	3 (>%70)	1
LENFATİK İNVAZYON		KATEPSİN D	
(+)	27	1 (DKDHS)	24
(-)	23	2 (YKDHS)	26
PERİNÖRAL İNVAZYON			
(+)	12		
(-)	38		
DERİ TUTULUMU			
(+)	12		
(-)	38		

Tablo IV:Olguların patolojik özellikleri

7.2.Patolojik Bulgular

En küçük tümör çapı 0,6 cm, en büyüğü ise 12 cm olup ortalama tümör çapı 3,1 cm olarak saptandı.

Tümörler histolojik derece (HD) açısından incelendiğinde 12 vaka skor 1 (Resim 1), 26 vaka skor 2 (Resim 2), 12 vaka skor 3 (Resim 3) olarak değerlendirildi.

NS açısından incelendiğinde 7 vaka NS 1, 29 vaka NS 2, 13 vaka NS 3 idi.

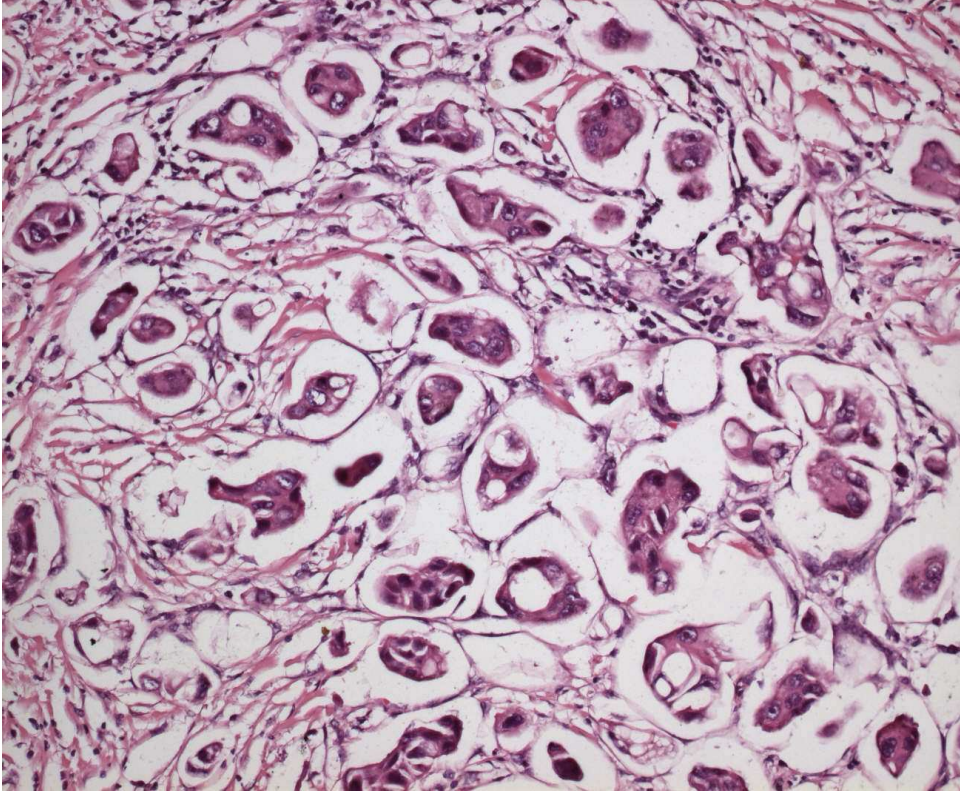
Mitoz açısından incelendiğinde 22 vaka skor 1, 14 vaka skor 2, 14 vaka skor 3 olarak değerlendirildi.

Tümöre komşu alanlarda kan damarı, lenfatik invazyon ve perinöral invazyonun varlığı araştırıldı. Tüm olgular içerisinde 21 olguda kan damarı invazyonu (Resim 4), 27 olguda lenfatik invazyon (Resim 5), 12 olguda ise perinöral invazyon (Resim 6) tespit edildi.

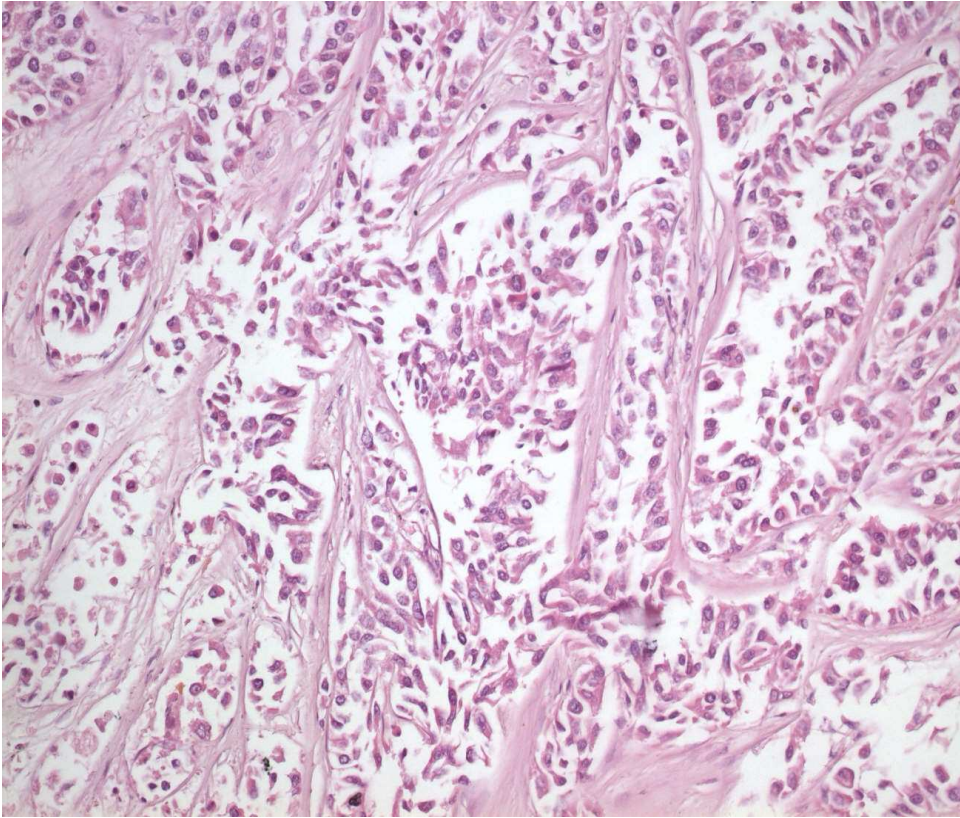
Olguların 12'sinde deri tutulumu izlendi.

Vakaların 20'sinde aksiller lenf nodu metastazı saptanırken, 30'unda metastatik tümör görülmedi.

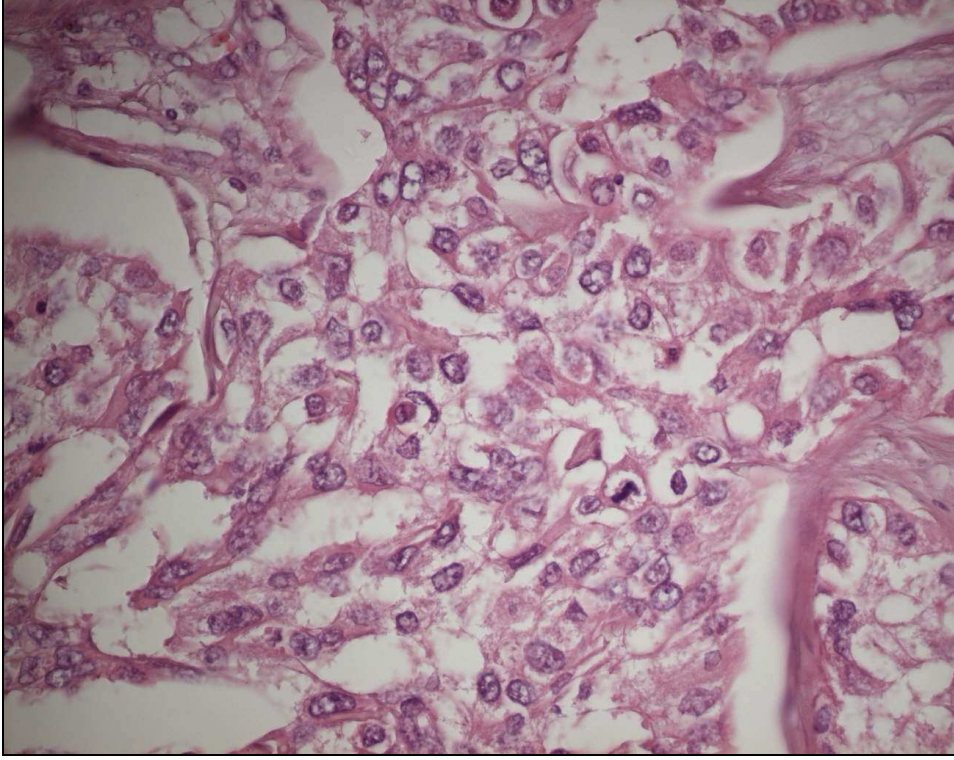
Steroid hormon reseptörlerinden ER'nün immünohistokimyasal incelemesinde, olguların 40'ında negatiflik, 10'unda pozitiflik; PR'nün immünohistokimyasal incelemesinde olguların 36'sında negatiflik, 14'ünde pozitiflik; membranöz c-erbB-2 immünreaktivitesinde olguların 24'ünde negatiflik, 26'sında pozitiflik saptandı. Tüm immünohistokimyasal boyanmaları değerlendirirken ER için kullandığımız skorlama sistemine göre, 40 olgu skor 0, yedi olgu skor 1, bir olgu skor 2, iki olgu skor 3 (Resim 7) olarak; PR için kullandığımız skorlama sistemine göre 36 olgu skor 0, altı olgu skor 1, altı olgu skor 2, iki olgu skor 3 (Resim 8) olarak; membranöz c-erbB-2 immünreaktivitesinde kullandığımız skorlama sistemine göre 24 olgu skor 0, 10 olgu skor 1, altı olgu skor 2, 10 olgu skor 3 (Resim 9) olarak değerlendirildi.



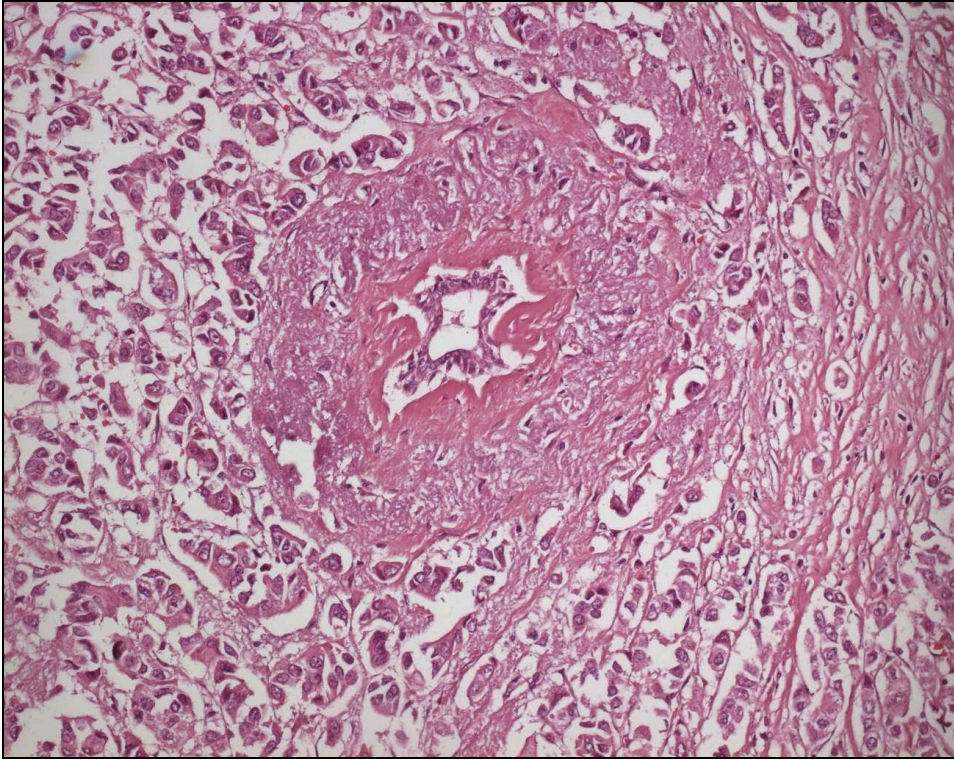
Resim 1: İDK'da histolojik derece 1 (HEX200)



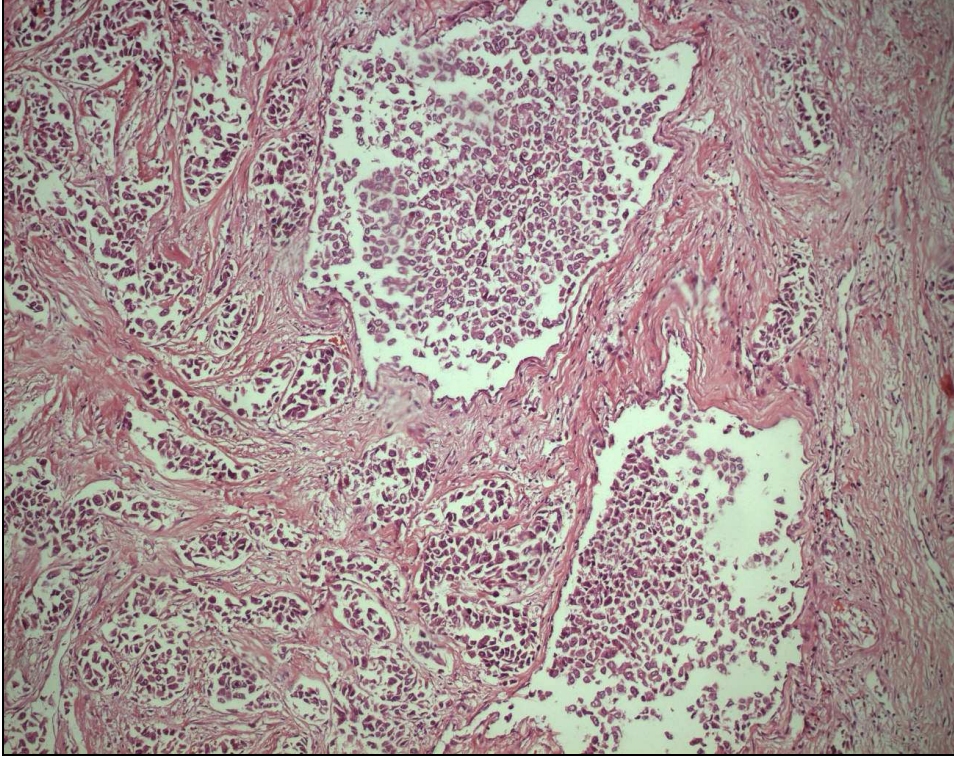
Resim 2: İDK'da histolojik derece 2 (HEX200)



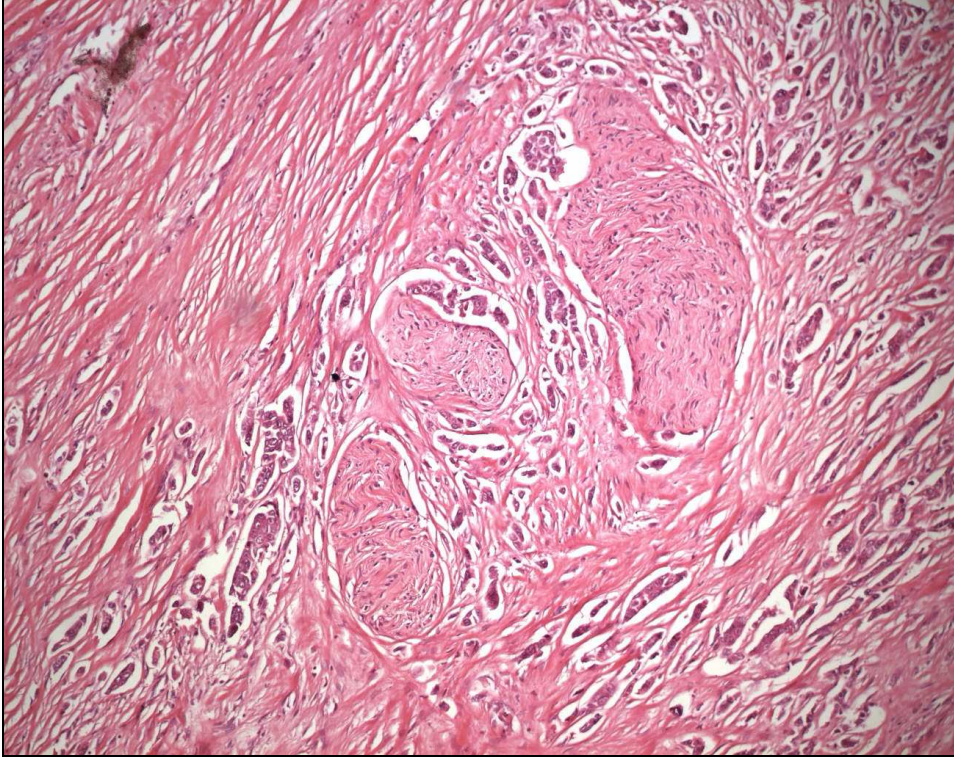
Resim 3: İDK'da histolojik derece 3 (HEX400)



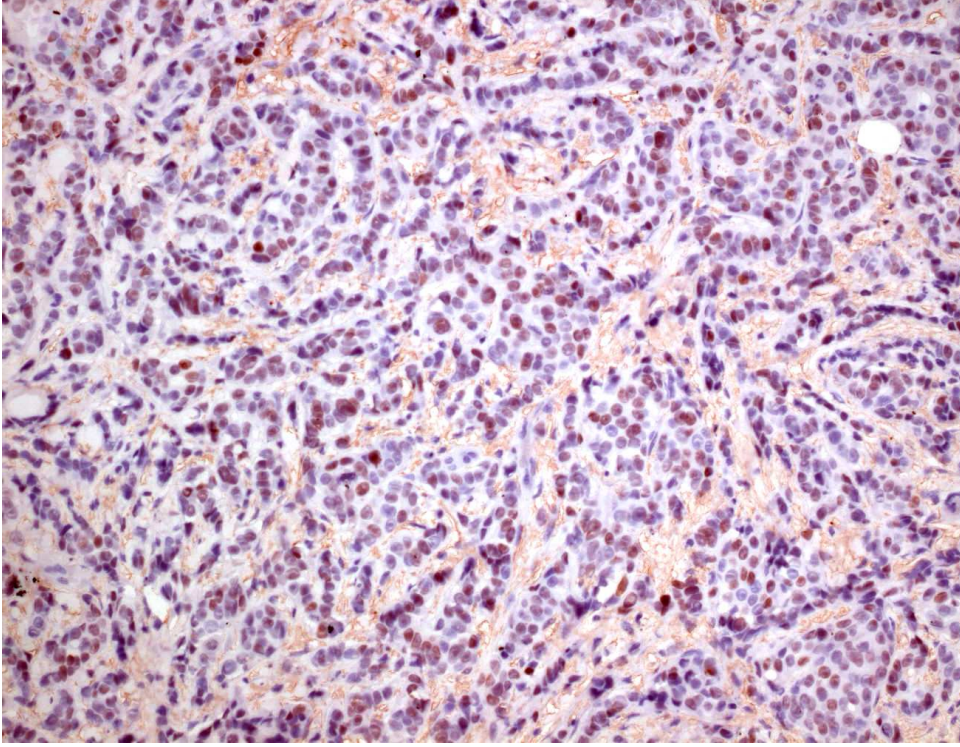
Resim 4 : İDK'da kan damarı invazyonu (HEX200)



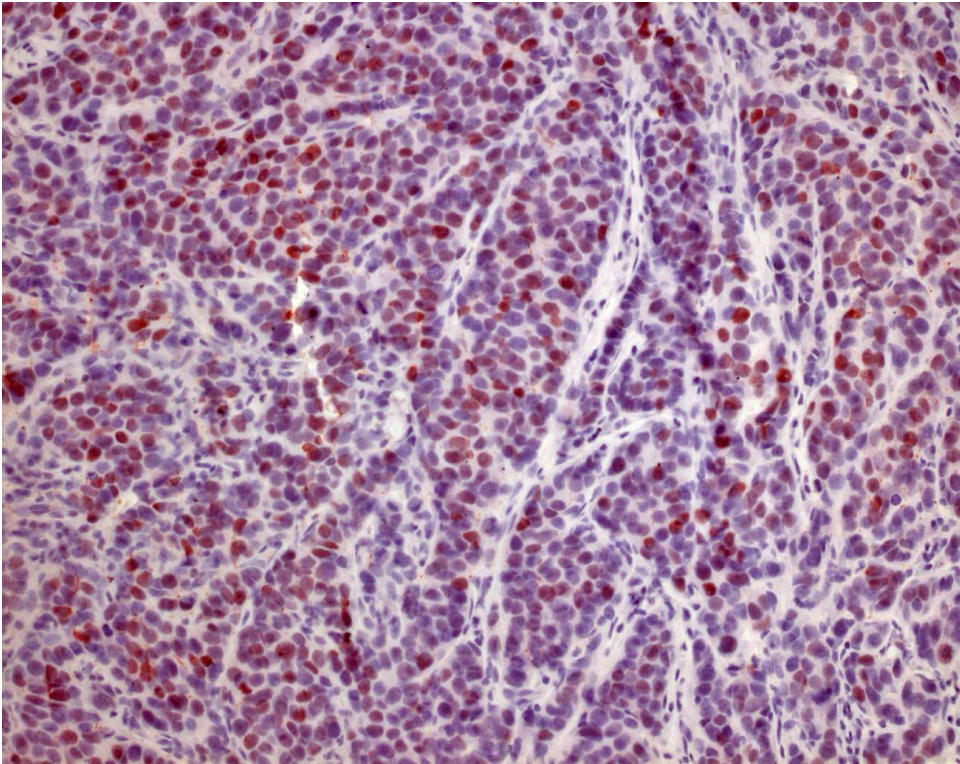
Resim 5: İDK'da lenfatik invazyon (HEX100)



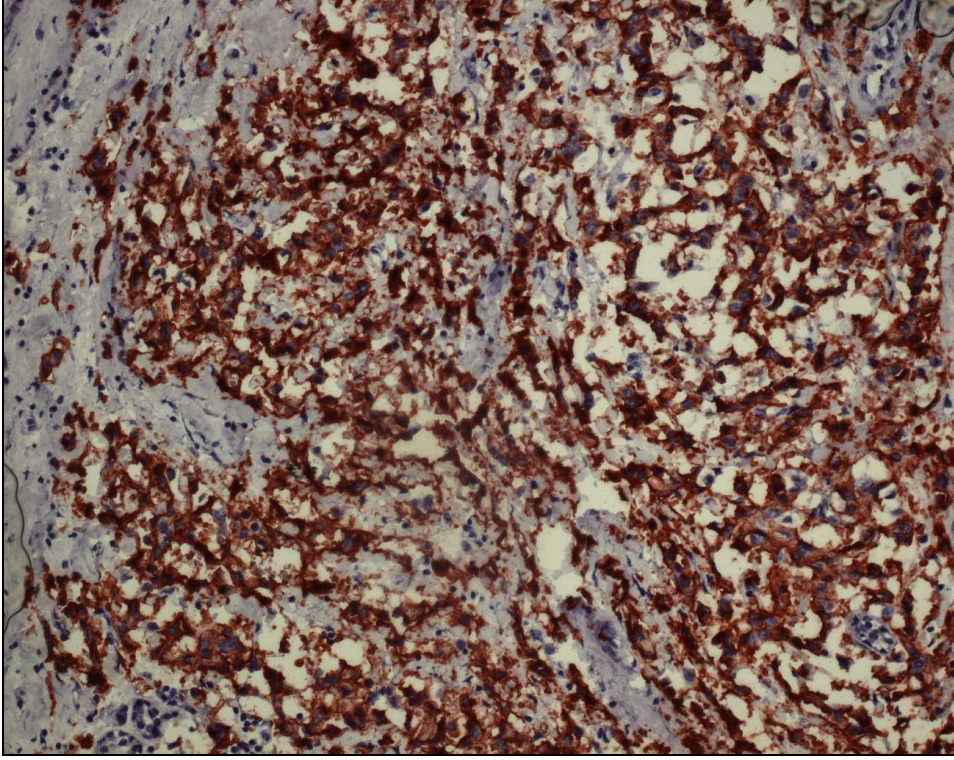
Resim 6: İDK'da perinöral invazyon (HEX100)



Resim 7: İDK'da ER ile %70'in üstünde immünboyanma
(İmmünperoksidazX200)



Resim 8: İDK'da PR ile %70'in üstünde immünboyanma
(İmmünperoksidazX200)

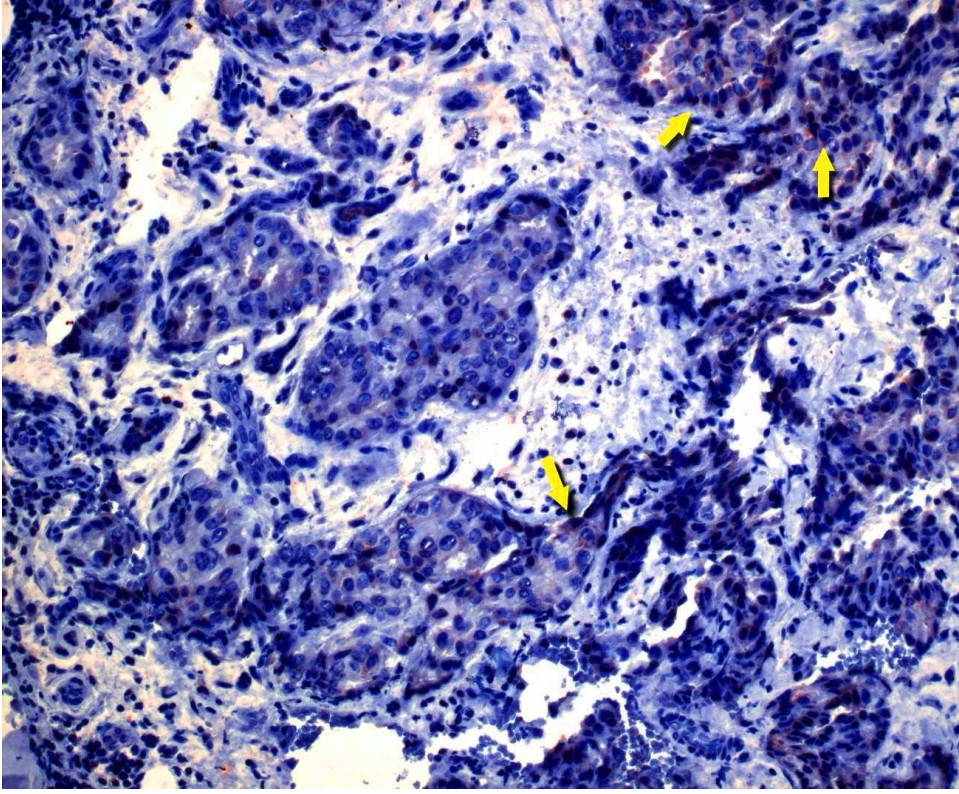


Resim 9: İDK'da c-erbB-2 ile %70'in üstünde immünboyanma (İmmünperoksidazX200)

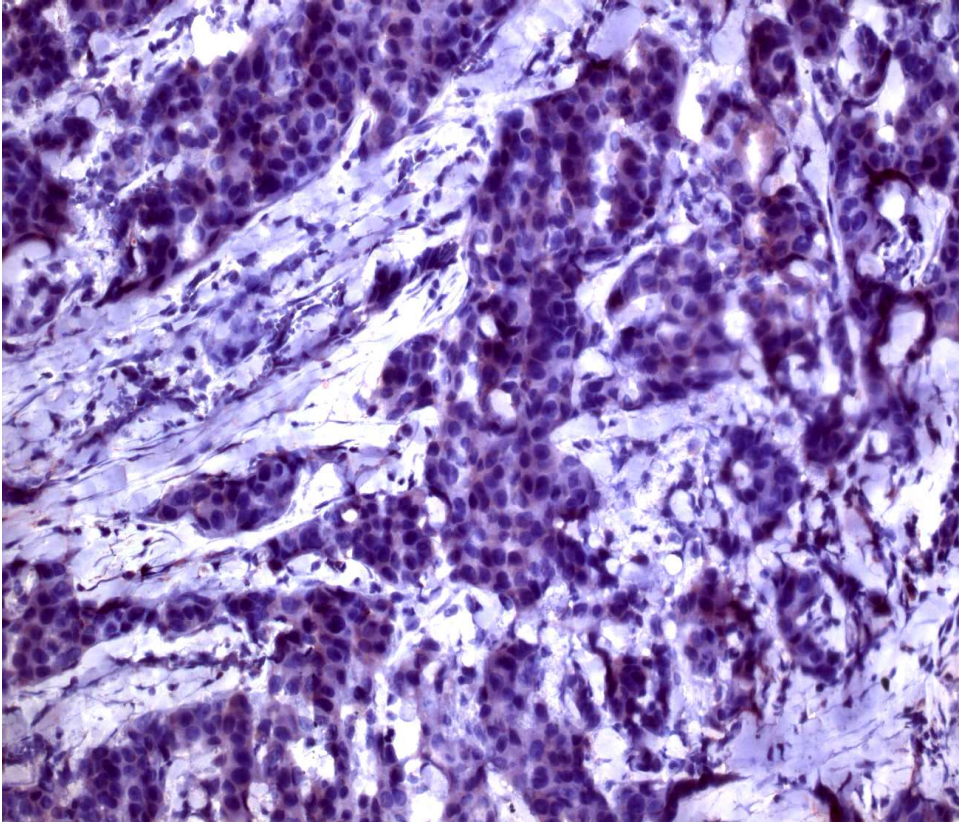
7.2.1. Bcl-2 İmmünreaktivitesi

Membranöz ve sitoplazmik bcl-2 immünreaktivitesinde olguların 35'inde negatiflik, 15'inde pozitiflik saptandı. Bcl-2 immünreaktivitesinde kullandığımız skorlama sistemine göre 35 olgu skor 0, 10 olgu skor 1 (Resim 10), dört olgu skor 2 (Resim 11), bir olgu skor 3 (Resim 12) olarak değerlendirildi.

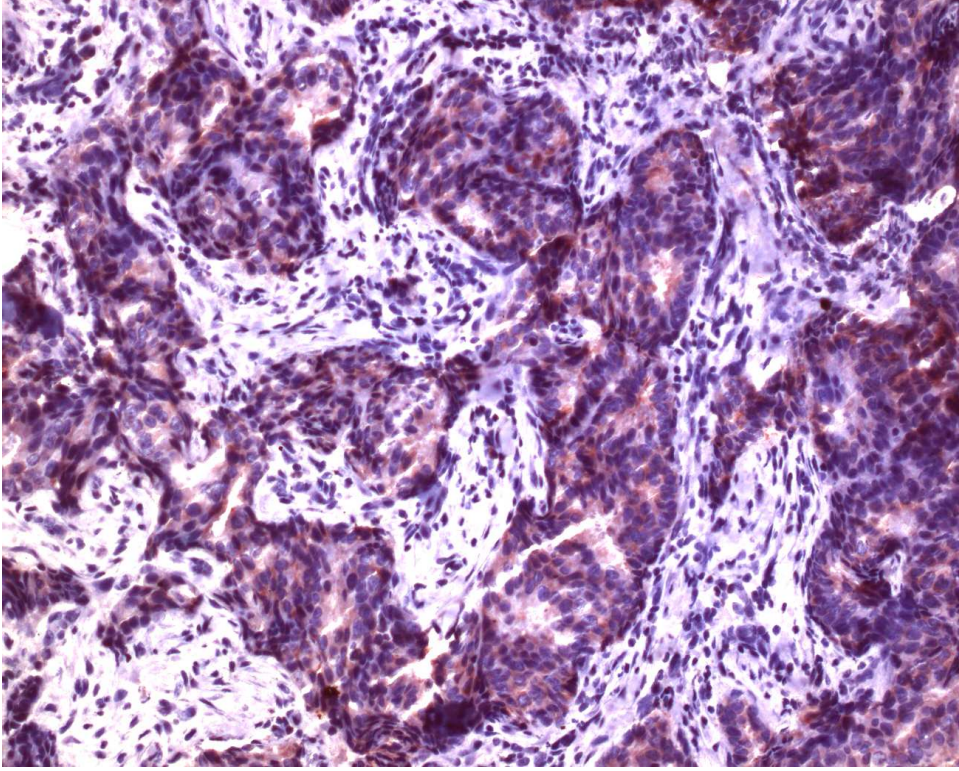
Bcl-2 pozitifliği çoğunlukla sitoplazmik, bazı vakalarda membranöz boyanma şeklindeydi. Hemen hemen tüm olgularda tümöre komşu normal meme epitel hücreleri ve periduktal lenfositlerde kuvvetli ve diffüz sitoplazmik boyanma görüldü (Resim 13). Bu da bizim için, boyanın güvenilirliği açısından internal kontrolü sağladı.



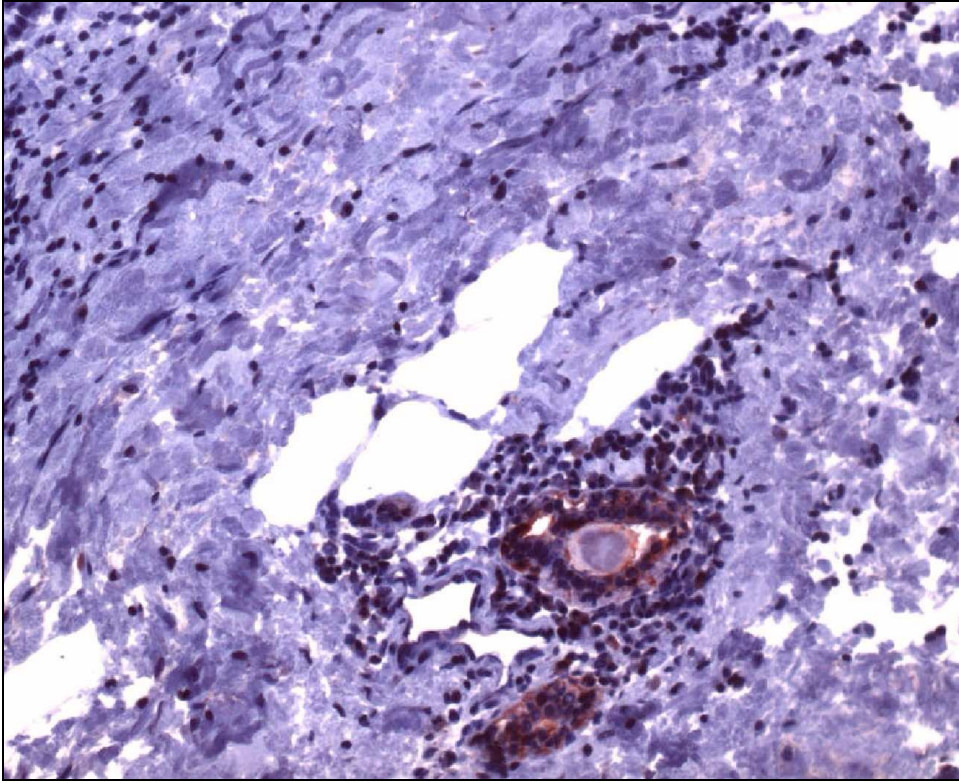
Resim 10: İDK'da bcl-2 ile grade I boyanma (İmmünperoksidazX200)



Resim 11: İDK'da bcl-2 ile grade II boyanma (İmmünperoksidazX200)



Resim 12: İDK'da bcl-2 ile grade III boyanma (İmmünperoksidazX200)



Resim 13: Periduktal lenfositlerin bcl-2 ile immünpozitifliği (İmmünperoksidazX200)

Prognostik Parametre	Bcl-2(+)	Bcl-2(-)	
ÇAP			
< 2 cm	5	11	
2-5 cm	9	16	
>5 cm	2	7	p>0.05
HİSTOLOJİK DERECE			
1	5	7	
2	8	18	
3	3	9	p>0.05
NÜKLEER SKOR			
1	3	4	
2	12	17	
3	1	13	P=0.043
MİTOTİK SKOR			
1	7	15	
2	5	9	
3	4	10	p>0.05
KAN DAMARI İNVAZYONU			
(+)	7	14	
(-)	9	20	p>0.05
LENFATİK İNVAZYON			
(+)	8	19	
(-)	8	15	p>0.05
PERİNÖRAL İNVAZYON			
(+)	2	10	
(-)	14	24	p>0.05
DERİ TUTULUMU			
(+)	2	10	
(-)	14	24	p>0.05
AKSİLLER TUTULUM			
(+)	7	13	
(-)	9	21	p>0.05

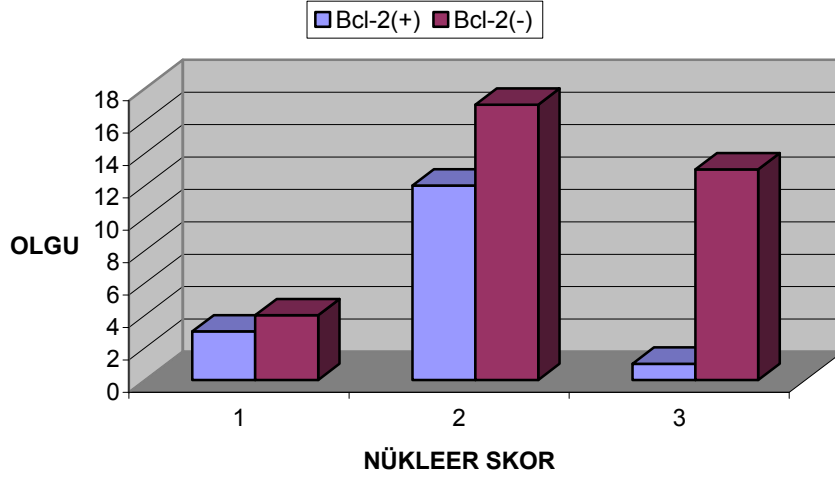
Tablo V: Bcl-2'nin prognostik parametrelerle karşılaştırılması

Çap ile bcl-2 arasındaki ilişkiye baktığımızda; <2 cm olan 16 tümörün beşi (%31,2) bcl-2 (+), 11'i (%68,8) bcl-2 (-); 2-5 cm olan 25 tümörün dokuzu (%36) bcl-2 (+), 16'sı (%64) bcl-2 (-); >5 cm olan dokuz tümörün ikisi (%22,2) bcl-2 (+), yedisi (%77,8) bcl-2(-) boyanma gösterdi. Sonuçlar istatistiki olarak anlamlı değildi. (p>0.05).

Histolojik derece (HD) 1 olan 12 tümörün beşi (%41,7) bcl-2 (+), yedisi (%58,3) bcl-2(-); HD 2 olan 26 tümörün sekizi (%30,8) bcl-2 (+), 18'i (%69,2) bcl-2 (-); HD 3 olan 12 tümörün üçü (%25) bcl-2 (+), dokuzu (%75) bcl-2 (-) idi. Burada da sonuçlar istatistiki olarak anlamlı değildi (p>0.05).

NS ile bcl-2 immünreaktivitesini karşılaştırdığımızda NS 1 olan yedi tümörün

üçünün (%42,9) bcl-2 (+), dördünün (%57,1) bcl-2 (-); NS 2 olan 29 tümörün 12'sinin (%41,4) bcl-2 (+), 17'sinin (%58,6) bcl-2 (-); NS 3 olan 14 tümörün birinin (%7,1) bcl-2 (+), 13'ünün (%92,9) bcl-2 (-) olduğu görüldü ($p=0,043$). NS'un düşük olduğu olgularda bcl-2 pozitifliğinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0,05$)(Şekil 2).



Şekil 2: Nükleer skor – bcl-2 ilişkisi ($P=0,043$)

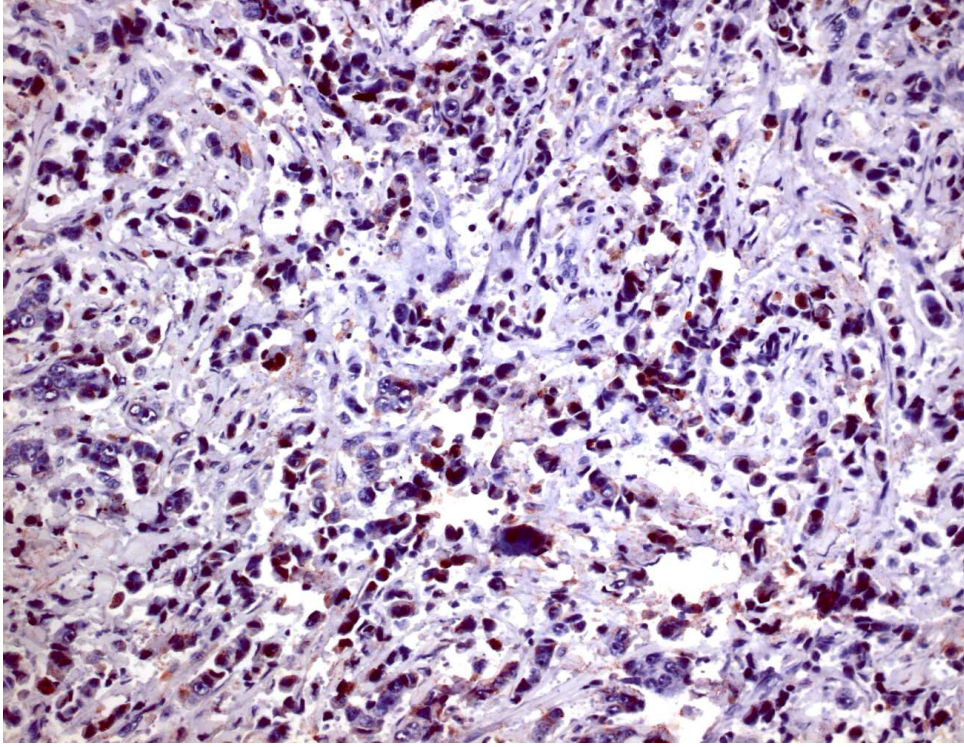
Mitozu 1 puan olan 22 tümörün yedisinin (%31,8) bcl-2 (+), 15'inin (%68,2) bcl-2(-); mitozu 2 puan olan 14 tümörün beşinin (%35,7) bcl-2 (+), dokuzunun (%64,3) bcl-2 (-); mitozu 3 puan olan 14 tümörün dördünün (%28,6) bcl-2 (+), 10'unun (%71,4) bcl-2 (-) olduğu dikkati çekti. Bunların ikisi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç mevcut değildi.

Kan damarı invazyonu, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, deri tutulumu, aksiller lenf nodu metastazı varlığı gibi tümör değişkenleri ile bcl-2 immünreaktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

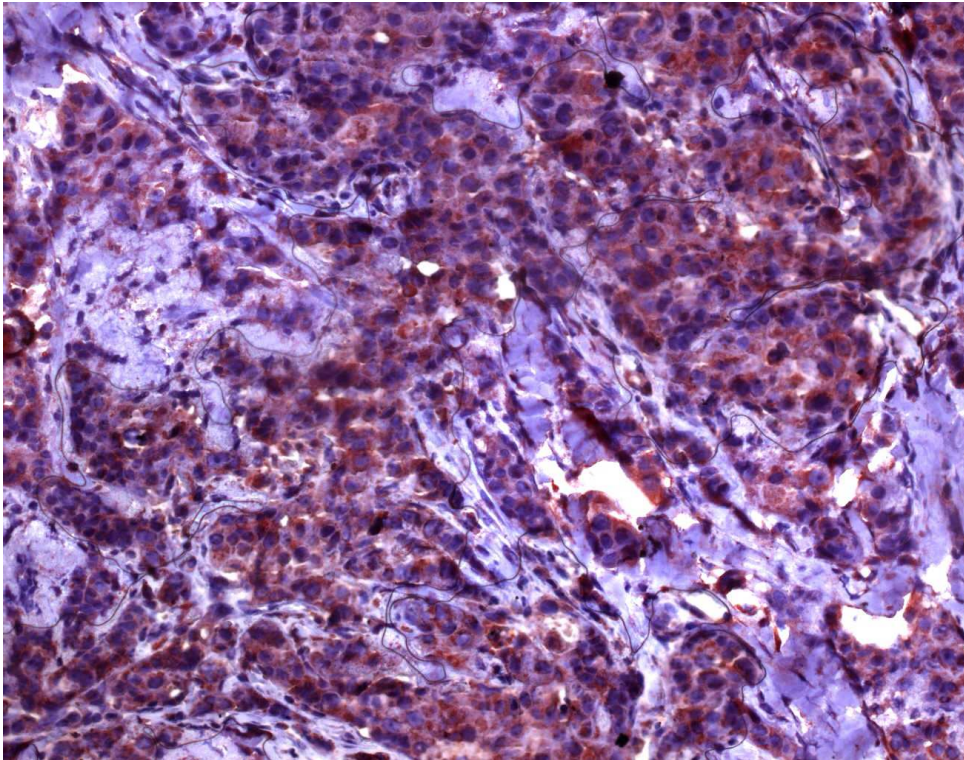
7.2.2. Katepsin D İmmünreaktivitesi:

Katepsin D immünreaktivitesi homojen ya da enzimin lizozomal dağılımını yansıtır şekilde, kaba granüler paternde izlendi. Olguların bir kısmında fokal ve zayıf bir boyanma elde edilirken (Resim 14), pozitiflik gösteren tümörlerin çoğunda yaygın ve kuvvetli bir boyanma saptandı (Resim 15).

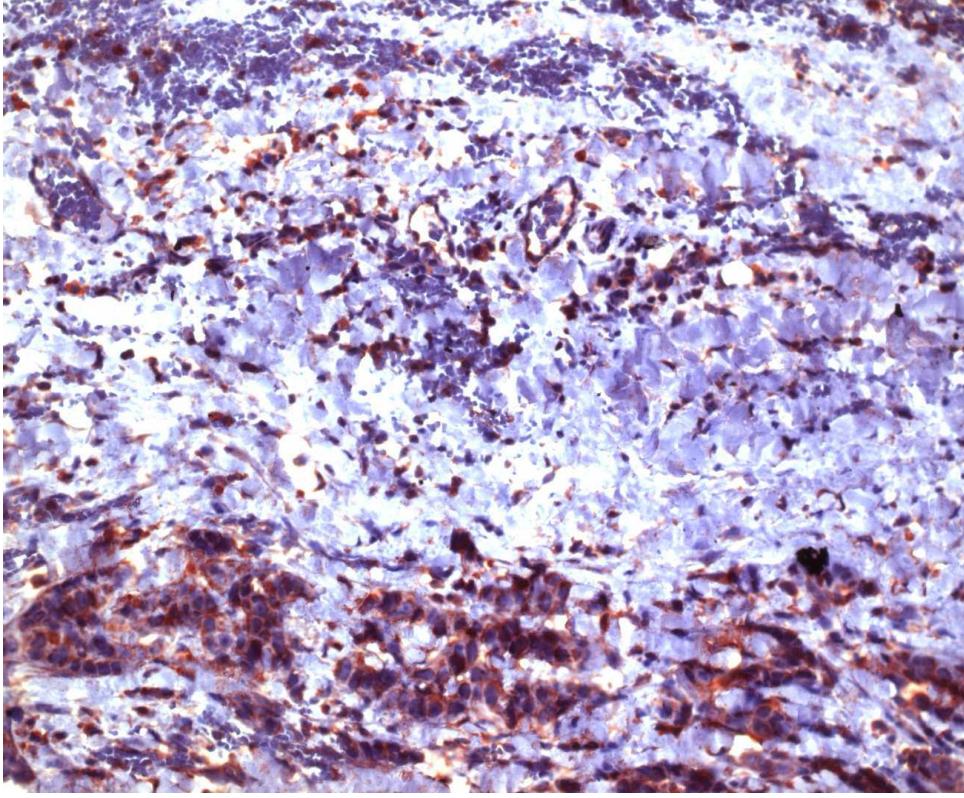
Katepsin-D tümör hücreleri dışında, sıklıkla makrofajlarda da saptandı ve makrofajlar bu özellikleri ile immünreaktivitenin internal kontrolünü sağlamada yardımcı oldu (Resim 16).



Resim 14: DKDHS'na sahip İDK olgusunda katepsin D immünreaktivitesi (İmmünperoksidazX200)



Resim 15: YKDHS'na sahip İDK olgusunda katepsin D immünreaktivitesi (İmmünperoksidazX200)



Resim 16: İDK'da tümör hücreleri ve stromal makrofajların katepsin D ile immünreaktivitesi (İmmünperoksidazX200)

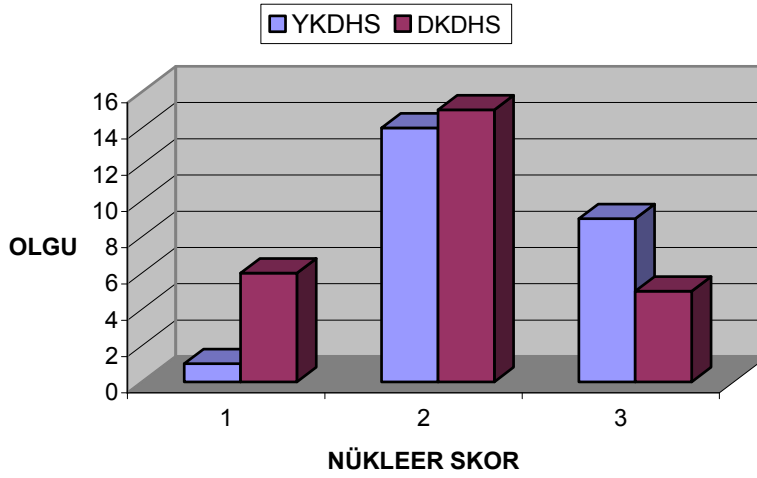
Katepsin D immünreaktivitesinde skorlarına göre sınıflandırıldığında olguların 26'sı YKDHS'na, 24'ü DKDHS'na sahipti.

Prognostik Parametre	YKDHS	DKDHS	
ÇAP			
< 2 cm	6	10	
2-5 cm	11	14	
>5 cm	7	2	p>0.05
HİSTOLOJİK DERECE			
1	7	5	
2	9	17	
3	8	4	p>0.05
NÜKLEER SKOR			
1	1	6	
2	14	15	
3	9	5	P=0.039
MİTOTİK SKOR			
1	11	11	
2	6	8	
3	7	7	p>0.05
KAN DAMARI İNVAZYONU			
(+)	14	7	
(-)	10	19	P=0.024
LENFATİK İNVAZYON			
(+)	19	8	
(-)	5	18	P=0.0001
PERİNÖRAL İNVAZYON			
(+)	9	3	
(-)	15	23	P=0.032
DERİ TUTULUMU			
(+)	8	4	
(-)	16	22	p>0.05
AKSİLLER TUTULUM			
(+)	12	8	
(-)	12	18	p>0.05

Tablo VI: Katepsin D'nin prognostik parametrelerle karşılaştırılması

Çap ile katepsin D arasındaki ilişkiye baktığımızda; <2 cm olan 16 tümörün altısı (%37,5) YKDHS'una, 10'u (%62,5) DKDHS'una; 2-5 cm olan 25 tümörün 11'i (%44) YKDHS'una, 14'ü (%56) DKDHS'una; >5 cm olan dokuz tümörün yedisi (%77,8) YKDHS'una, ikisi (%22,2) DKDHS'una sahipti. Burada istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç mevcut değildi (p>0.05). Histolojik derece (HD) 1 olan 12 tümörün yedisinde (%58,3) YKDHS'u, beşinde (%41,7) DKDHS'u; HD 2 olan 26 tümörün dokuzunda

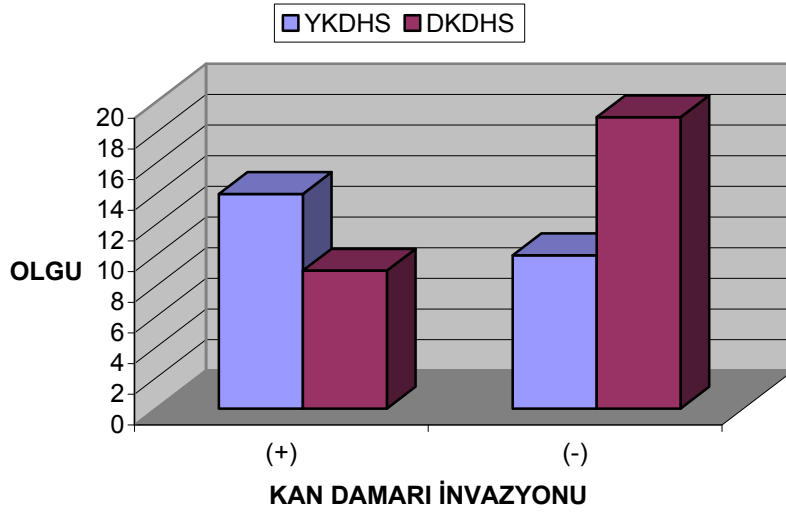
(%34,6) YKDHS'u, 17'sinde (%65,4) DKDHS'u; HD 3 olan 12 tümörün sekizinde (%66,7) YKDHS'u, dördünde (%33,3) DKDHS'u gözlemlendi. Burada da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç mevcut değildi ($p>0.05$). NS ile katepsin D immünreaktivitesini karşılaştırdığımızda, NS 1 olan yedi tümörün birinde (%14,3) YKDHS'u, altısında (%85,7) DKDHS'u; NS 2 olan 29 tümörün 14'ünde (%48,3) YKDHS'u, 15'inde (%51,7) DKDHS'u; NS 3 olan 14 tümörün dokuzunda (%64,3) YKDHS'u, beşinde (%35,7) DKDHS'u dikkati çekti ($p=0.039$). NS'un düşük olduğu olgularda katepsin D pozitifliğinin düşük olması, yüksek olduğu olgularda katepsin D pozitifliğinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$)(Şekil 3).



Şekil 3:Nükleer skor – katepsin D ilişkisi ($p=0,039$)

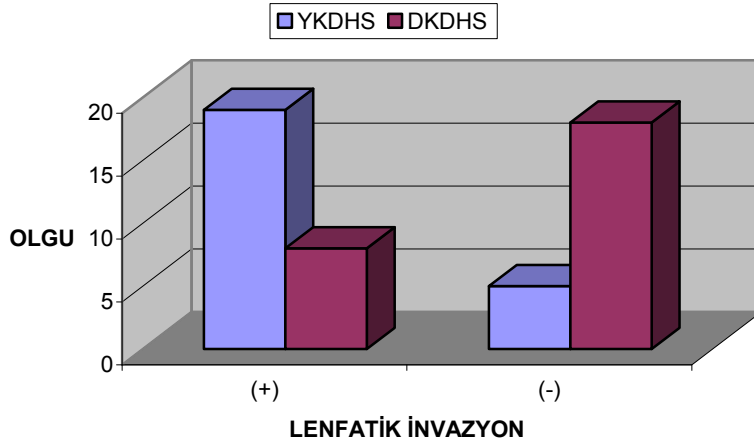
Mitoz sayısı 1 olan 22 tümörün 11'i (%50) YKDHS'u, 11'i (%50) DKDHS'u; mitoz sayısı 2 olan 14 tümörün altısı (%42,9) YKDHS'u, sekizi (%57,1) DKDHS'u; mitoz sayısı 3 olan 14 tümörün yedisi (%50) YKDHS'u, yedisi (%50) DKDHS'u gösterdi. İkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi ($p>0.05$).

Kan damarı invazyonu ile katepsin D arasındaki ilişkiye baktığımızda; kan damarı invazyonu pozitif olan 21 tümörün 14'ü (%66,7) YKDHS'una, yedisi (%33,3) DKDHS'una; kan damarı invazyonu negatif olan 29 tümörün 10'u (%34,5) YKDHS'una, 19'u (%65,5) DKDHS'una sahipti ($p=0,024$). Kan damarı invazyonunun görüldüğü olgularda katepsin D pozitifliğinin yüksek olması, kan damarı invazyonunun görülmediği olgularda katepsin D pozitifliğinin düşük olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$)(Şekil 4).



Şekil 4: Kan damarı invazyonu – katepsin D ilişkisi ($p=0,024$)

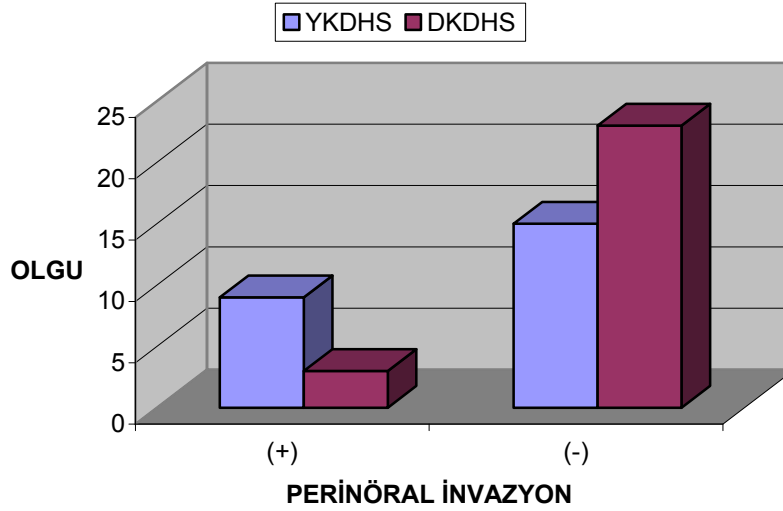
Lenfatik invazyonu pozitif olan 27 tümörün 19’unda (%70,4) YKDHS’u, sekizinde (%29,6) DKDHS’u; lenfatik invazyonu negatif olan 23 tümörün beşinde (%21,7) YKDHS’u, 18’inde (%78,3) DKDHS’u gözlemlendi ($p=0,0001$). Burada lenfatik invazyonun görüldüğü olgularda katepsin D pozitifliğinin yüksek olması, lenfatik invazyonun görülmendiği olgularda katepsin D pozitifliğinin düşük olması istatistiksel olarak çok anlamlıydı ($p<0,01$)(Şekil 5).



Şekil 5: Lenfatik invazyon – katepsin D ilişkisi ($p=0,0001$)

Perinöral invazyon ile katepsin D immünreaktivitesini karşılaştırdığımızda, perinöral invazyon pozitif olan 12 tümörün dokuzunda (%75) YKDHS’u, üçünde (%25) DKDHS’u; perinöral invazyon negatif olan 38 tümörün 15’inde (%39,5) YKDHS’u,

23'ünde (%60,5) DKDHS'u dikkati çekti ($p=0.032$). Perinöral invazyonun olduğu olgularda katepsin D pozitifliğinin yüksek olması, perinöral invazyonun olmadığı olgularda katepsin D pozitifliğinin düşük olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$)(Şekil 6).



Şekil 6: Perinöral invazyon – katepsin D ilişkisi ($p=0,032$)

Deri tutulumu ve aksiller lenf nodu metastazı ile katepsin D immünreaktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

7.2.3.Bcl-2 ve Steroid Hormon Reseptörleri İlişkisi

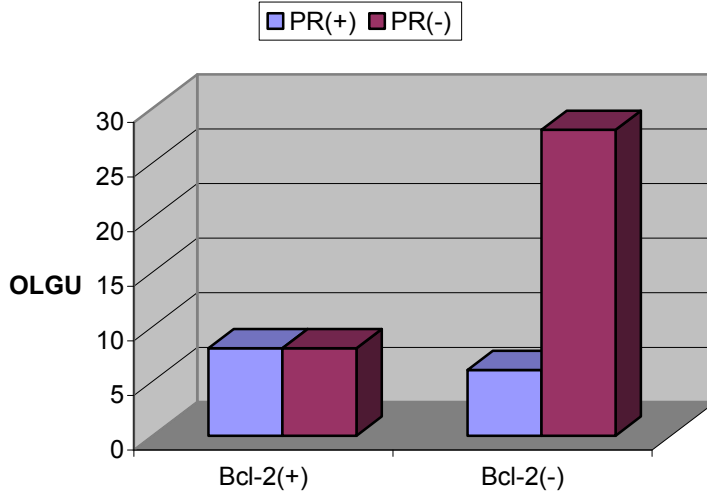
Bcl-2 ile ER, PR ve c-erbB-2 arasındaki ilişki tablo VI'da gösterilmiştir.

	Bcl-2(+)	Bcl-2(-)	
ER(+)	5	5	
ER(-)	11	29	$p>0,05$
PR(+)	8	6	
PR(-)	8	28	$p=0,017$
c-erbB-2(+)	7	19	
c-erbB-2(-)	9	15	$p>0,05$

Tablo VI: Bcl-2 ile diğer immünboyanmaların karşılaştırılması

ER(+) 10 olgunun beşi (%50) bcl-2(+) iken beşi (%50) bcl-2(-); ER(-) 40 olgunun 11'i (%27,5) bcl-2 (+) iken 29 (%72,5) vakada bcl-2'de negatiflik saptandı ($p>0,05$).

PR(+) 14 olgunun sekizi (%57,1) bcl-2(+) iken, altısı (%42,9) bcl-2(-); PR(-) 36 olgunun sekizinde (%22,2) bcl-2 (+)'liği saptanırken 28 olguda (%77,8) bcl-2 (-) olarak değerlendirildi ($p=0,017$). PR(+)'nin bcl-2(+)'liği ile paralel olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$)(Şekil 7).



Şekil 7: PR ve Bcl-2 İlişkisi (P=0.017)

c-erbB-2 (+) 26 olgunun yedisi (%53,5) bcl-2 (+), 19'u (%46,5) bcl-2 (-); c-erbB-2 (-) 24 olgunun dokuzu (%72,7) bcl-2 (+), 15'i (%27,3) bcl-2 (-) idi ($p>0,05$).

7.2.4.Katepsin D ve Steroid Hormon Reseptörleri İlişkisi

Katepsin D ile ER, PR ve c-erbB-2 arasındaki ilişki tablo VII'de gösterilmiştir.

	YKDHS	DKDHS	
ER(+)	5	5	
ER(-)	19	21	$p>0,05$
PR(+)	8	6	
PR(-)	16	20	$p>0,05$
c-erbB-2(+)	12	14	
c-erbB-2(-)	12	12	$p>0,05$

Tablo VII: Katepsin D ile diğer immünboyanmaların karşılaştırılması

ER(+) olan 10 tümörün beşi (%50) YKDHS'una, beşi (%50) DKDHS'una; ER(-) olan 40 tümörün 19'u (%47,5) YKDHS'una, 21'i (%52,5) DKDHS'una sahipti. Aralarında istatistiksel anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$). PR(+) olan 14 tümörün sekizinde (%57,1) YKDHS'u, altısında (%42,9) DKDHS'u; PR(-) olan 36 tümörün 16'sında

(%44,4) YKDHS'u, 20'sinde (%55,6) DKDHS'u gözleendi. Burada da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gözlenmedi ($p>0.05$). c-erbB-2(+) olan 26 tümörün 12'sinde (%46,2) YKDHS'u, 14'ünde (%53,8) DKDHS'u, c-erbB-2(-) olan 24 tümörün 12'sinde (%50) YKDHS'u 12'sinde (%50) DKDHS'u saptandı. İki arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi ($p>0.05$).

7.2.5.Bcl-2 ve Katepsin D İlişkisi

Bcl-2 ile katepsin D arasındaki ilişki tablo VIII'de gösterilmiştir.

	YKDHS	DKDHS	
Bcl-2(+)	10	6	
Bcl-2(-)	14	20	P>0,05

Tablo VIII: Bcl-2 ile Katepsin D'nin karşılaştırılması

Bcl-2 (+) 16 olgunun 10'unda (%62,5) YKDHS' u, altısında (%37,5) DKDHS' u ; bcl-2(-) 34 olgunun 14'ünde (%41,2) YKDHS' u , 20'sinde (%58'8) DKDHS' u saptandı. Aralarında istatistiksel anlamlılık elde edilemedi ($p>0.05$).

Çalışılan tüm olgularda bcl-2 ve katepsin D'nin diğer prognostik faktörlerle ilişkisi aşağıda gösterilmiştir (Tablo IX).

Sıra No	Protokol No/Yıl	Yaş	Tümör Çapı	Histolojik Grade	Nükleer Grade	Mitoz	Östrojen	Progesteron	c-erb B2	Bcl-2	Toplam KDHS	Kan Damarı İnvazyonu	Lenf Damarı İnvazyonu	Perinöral İnvazyon	Deri Tutulumu	Aksilla Tutulumu
1	121/2006	40	5cm<	+++	++	+++	-	++	-	++	++	+	+	+	-	+
2	274/2006	61	<2cm	++	+++	+	-	-	+++	-	+	-	-	-	-	-
3	673/2006	32	5cm<	+++	+++	++	-	-	+	-	++	+	+	+	+	+
4	1091/2006	61	2-5cm	++	+++	+	+	-	++	-	++	+	+	-	+	-
5	1436/2006	52	2-5cm	++	+++	++	-	-	-	-	++	+	+	-	+	-
6	1700/2006	26	2-5cm	++	+	++	-	-	+++	-	+	-	-	-	+	-
7	1769/2006	56	<2cm	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
8	2722/2006	30	2-5cm	++	++	++	+	-	-	++	+	+	+	-	+	+
9	2781/2006	51	2-5cm	+++	+++	+++	-	-	+++	-	+	+	+	-	+	+
10	3055/2006	49	<2cm	+	+	+	-	-	+++	+	++	-	+	-	-	+
11	3236/2006	44	2-5cm	++	++	++	+	++	++	+	+	-	-	-	-	-
12	3363/2006	80	5cm<	+++	++	+++	+	-	+	-	++	+	+	+	+	+
13	3469/2006	48	2-5cm	++	+	+++	-	-	-	+++	+	+	-	-	-	-
14	3593/2006	82	2-5cm	++	++	++	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
15	3968/2006	65	5cm<	+++	++	+++	-	-	-	-	++	-	+	-	+	+
16	4047/2006	34	2-5cm	++	++	++	-	-	+	-	++	-	+	-	-	-
17	4215/2006	32	<2cm	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
18	4388/2006	38	5cm<	+++	+++	+++	-	-	-	+	++	+	+	-	+	+
19	4614/2006	32	2-5cm	+++	+++	+++	-	-	-	-	++	+	+	+	-	-
20	4851/2006	54	<2cm	+	++	+	-	+	+++	+	++	-	-	-	-	-
21	5906/2006	46	<2cm	+	++	+	-	++	-	++	++	-	-	-	-	-
22	5993/2006	32	<2cm	+	++	+	-	-	-	-	++	+	+	+	-	+
23	7148/2006	44	2-5cm	++	++	++	+	+	-	+	++	-	-	-	-	-
24	7554/2006	35	2-5cm	+++	++	+++	++	+	+++	+	++	-	+	-	-	+
25	7592/2006	68	2-5cm	++	+++	+	-	-	+++	-	++	+	+	-	+	+
26	605/2005	45	2-5cm	++	++	+	-	++	+	+	++	+	+	-	-	-
27	1456/2005	35	5cm<	++	+++	+	-	-	-	-	++	+	+	+	+	+
28	1818/2005	32	2-5cm	++	++	++	+++	+++	-	+	++	-	-	-	-	-
29	2013/2005	57	<2cm	+	++	+	-	-	+	++	+	-	-	-	-	-
30	4148/2005	33	<2cm	++	++	++	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+
31	4232/2005	70	<2cm	++	+++	+	+++	+++	+	-	+	-	-	-	-	-
32	4850/2005	54	<2cm	+	++	+	-	++	+	-	++	-	-	-	-	-
33	5321/2005	51	<2cm	++	++	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-
34	5435/2005	27	<2cm	++	++	++	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-
35	5586/2005	33	2-5cm	+	++	+	-	-	-	+	++	+	+	+	-	+
36	5929/2005	35	2-5cm	++	+	+	-	-	++	-	+	-	-	-	-	-
37	6059/2005	31	2-5cm	++	+	++	-	-	++	-	+	-	-	-	-	-
38	6414/2005	49	2-5cm	+	++	+	-	++	-	-	+	-	-	+	-	+
39	1294/2004	37	2-5cm	+++	++	+++	-	-	+++	-	+	-	+	-	-	+
40	3060/2004	23	2-5cm	++	++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
41	3180/2004	37	5cm<	+++	++	+++	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
42	3191/2004	45	2-5cm	++	++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
43	3812/2004	65	5cm<	++	+++	++	-	-	+	-	++	-	+	-	-	-
44	3826/2004	36	2-5cm	++	++	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
45	4241/2004	48	5cm<	+++	+++	+++	-	-	+++	-	+	+	+	+	+	+
46	4372/2004	60	<2cm	+	++	+	-	-	++	-	++	+	+	+	-	+
47	4610/2004	32	2-5cm	+++	+++	+++	-	-	-	-	++	+	+	+	-	-
48	4639/2004	29	<2cm	++	++	++	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
49	5082/2004	50	<2cm	++	+++	+	-	-	++	-	+	+	+	-	-	+
50	5570/2004	38	2-5cm	+	++	+	-	-	+++	-	+	-	+	-	-	+

Tablo IX: Çalışılan tüm olgularda bcl-2 ve katepsin D'nin diğer prognostik faktörlerle ilişkisi

8. TARTIŞMA

Meme kanserinin gelişimi ve progresyonu, moleküler değişimlerin farklılaşmasıyla oluşan komplike ve çok basamaklı bir süreçtir. Bu süreç, normal duktal ve lobüler hücrelerden gelişen hiperplazi, atipik hiperplazi, karsinoma in situ ve çevre dokulara invaze olma hatta metastaz yapma yetisi olan invaziv karsinomu içerir.

Gelişim ve progresyona neden olan genetik lezyonların identifikasyonu, bu kanserin biyolojik heterojenitesini anlamak açısından önemlidir. Prognozun belirlenebilmesi için klinik, patolojik ve biyolojik faktörlerin araştırılıp iyi bir şekilde sentez edilmesi gerekmektedir. Günümüze kadar prognozu belirlemede pek çok klasik parametre (histopatoloji, çap, evre, aksiler lenf nodu metastazı, kan ve lenf damarı invazyonu, steroid hormon reseptörleri) ve ikinci jenerasyon (proliferatif indeks, DNA ploidi, onkogenler, büyüme faktörü reseptörleri, bazı glikoproteinler) prognostik belirleyiciler ortaya konmuştur (109). Ancak bu parametreler prognozu göstermede yeterli olmamıştır. Günümüzde, özellikle erken evre meme kanserinin davranışını önceden belirlemeye yönelik çalışmalar üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle meme kanserinin prognozunun belirlenmesi ve tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olabilecek yeni biyolojik belirleyicilerin kullanılması, araştırmacıların odak noktası haline gelmiştir.

Bugün meme kanserlerinde klasik parametrelerin yanı sıra prognozu belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede pekçok biomarker üzerinde durulmakta, ancak çalışmaların ER, PR, c-erbB-2 onkoproteini ve p53 tümör supresör geni üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. ER ve PR özellikle meme kanserli hastaların hormonal tedavisini yönlendirmede vazgeçilemeyen belirleyiciler olup, artık standart bir uygulama halini almıştır. Endokrin tedaviden yarar görecektir hastaların seçiminde yardımcıdır. Bu reseptörlerin tümördeki varlıkları iyi prognoz ile korelasyon gösterir ve hastalarda daha uzun hastaliksız sağkalım süreleri gözlenir. Buna karşın ER ve PR negatif olan tümörler daha agresif hastalıkla birliktedir ve hormonal tedaviye yanıt iyi değildir.

c-erbB-2 onkogeni ile yüksek histolojik derece (65) ve lenf nodu metastazı (110) arasında bir korelasyon gösterilmesinin yanısıra, c-erbB-2 ile kemoterapiye yanıt arasındaki ilişkiler son zamanlarda üzerinde durulan konulardan bir diğeridir. Ayrıca c-erbB-2 proteininin overekspresyonu ile sağ kalım arasında sıkı ilişki olduğunu bildiren çok sayıda yayın bulunmaktadır (111). Literatürdeki çalışmalarda c-erbB-2 overekspresyonu

%10 ile %50 arasında değişmektedir (112-114). Çalışmamızda bu oran %25 olarak belirlendi. p53 tümör supresör geninin, konvansiyonel yöntemlere ek olarak prognozu belirlemeye yardımcı olabilecek prognostik bir biomarker olabileceğine dair çalışmalar vardır (7, 115). Ancak bunların hiçbiri prognozun belirlenmesinde tek başına kullanımlarını sağlayabilecek etkinliği gösterememiştir.

Meme kanserinde prognozu belirleme ve tedaviyi yönlendirmede yeni, güvenilir belirleyicilere gerek vardır. Meme kanserinde kromozomal ve DNA anomalilerinin sık görüldüğü bilinmektedir. Bununla birlikte, apoptoz ile ilişkili gen ailesi tarafından kontrol edilen apoptoz, karsinogenetik proeste önemli bir mekanizma olarak görülmektedir (3). Bcl-2 geni bu büyük gen ailesinin prototipidir. Apoptozis programlanmış hücre ölümüdür ve fizyolojik bir olaydır (116).

Bugün, apoptozu inhibe eden bcl-2 geninin hem prognozu hem de hormonal tedaviyi yönlendirebilecek iki özellikli bir belirleyici olabileceği öne sürülmektedir.

Bu retrospektif çalışmada meme kanserinin prognozunun ve özellikle hormonal tedaviye yanıtın belirlenmesinde etkili olduğu öne sürülen bcl-2 ve katepsin D'nin kendi çalışma grubumuzda, hem kendi aralarında hem de diğer prognostik faktörlerle ilişkisi ve prognostik etkinliği araştırıldı.

Bcl-2 geni 18. kromozomda lokalize olup, birçok fizyolojik ve patolojik olayda apoptozun kritik düzenleyicisidir. İlk kez folliküler B hücreli lenfomalarda (14;18) kromozomal translokasyon araştırılırken keşfedildi (98). Ancak daha sonra yapılan çalışmalar, bcl-2 gen ekspresyonunun sadece (14;18) kromozomal translokasyon varlığında olmadığını gösterdi (96). Bcl-2 protein ekspresyonu hücre gelişimi, matürasyonu ve diferansiyasyonunda rol oynamasına rağmen tüm fonksiyonları henüz tam olarak bilinmemektedir (117). Bcl-2 protein ekspresyonu birçok embriyonik ve erişkin insan dokusunda, özellikle hormon bağımlı hiperplazi veya involüsyon gösterebilen glandüler dokuların epiteliyal hücrelerinde (zellikle meme, prostat, tiroid) eksprese olur (118, 119).

Bcl-2, meme morfogenezisinde rol oynar (3). Normal koşullarda, memenin lobüler hücreleri ve duktal hücreleri daima bcl-2 ile pozitif boyanır. Myoepitelial hücreler ise boyanmaz. Bcl-2 ekspresyonu menstrüel siklusun ortasında maksimuma ulaşır ve siklusun sonunda hızla düşer (100). Bcl-2 protein ekspresyonu epiteliyal hücrelerin yaşam sürelerini uzatır. Bcl-2'nin hormonal (siklik) regülasyonu terminal diferansiye epitel

hücrelerinin yaşamını uzatır ve siklusun sonunda bcl-2 düzeyi düşerek epitel hücrelerinin ölümü ile sonuçlanır. Bu da bize bcl-2'nin östrojen ile çok yakın ilişkili olduğunu ve bcl-2 ekspresyon regülasyonunun östrojen etkisi altında yapıldığını göstermektedir.

Bcl-2, normal meme dokusunda hemen daima görülmesine rağmen invaziv meme kanserlerinin %60-80'inde de eksprese olurlar (4). Tümörlerde bcl-2 varlığı iyi prognoz ile ilişkilidir. İleri evre tümörlerde azalmış bcl-2 salınımı sözkonusudur(116). Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda bcl-2 oranının da azaldığı bildirilmiştir (120).

Zhang ve arkadaşları (121) yaptıkları çalışmada, bcl-2 ekspresyonunu 148 primer meme karsinomlu hastada araştırmışlar ve tümöre komşu normal meme dokusunda hemen hemen tüm olgularda bcl-2 pozitifliği bulmuşlardır. Çalışmamızda 50 invaziv duktal karsinom vakasının bcl-2 immünohistokimyasal boyanması değerlendirilerek tümöre komşu normal meme epitelinin ve periduktal lenfositlerin hemen tüm olgularda kuvvetli pozitiflik gösterdiği saptandı. Bcl-2 ekspresyonu normal meme dokusunu apoptozdan koruduğu için oldukça önemlidir ve meme epitelinin yaşam süresini uzatır.

Yapılan çalışmalarda bcl-2 pozitifliğinin düşük NS, histolojik derece ve iyi diferansiye tümörlerle çok güçlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır (5, 12, 93, 103, 106, 107, 122- 127). Klasik prognostik parametrelerden biri olan histolojik diferansiyasyon ile bcl-2 ekspresyonu arasındaki kuvvetli korelasyon literatürdeki bu konu ile ilgili çalışmaların çoğunda gösterilirken, diğer klasik parametreler için (çap, yaş, menapozal durum, lenf nodu metastazı, DNA ploidi, S faz fraksiyonu, mitotik indeks) sonuçlar değişkendir.

Zhang ve arkadaşları (127) bcl-2 ekspresyonu ile histolojik derece, çap, yaş, menapozal durum, lenf nodu metastazı arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Takei ve arkadaşları (107) bcl-2 pozitifliğinin histolojik diferansiyasyonla kuvvetle korele olduğunu göstermelerine rağmen yaş, menapozal durum, tümör boyutu ve lenf nodu metastazı ile korelasyon saptamadılar. Eissa ve arkadaşları (105) ise bcl-2 ekspresyonu ile histolojik diferansiyasyon, lenf nodu metastazı, tümör çapı, tümör tipi, yaş ve menapoz arasında bir ilişki saptamadılar. Aynı şekilde Helleman ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışmada da klasik parametrelerle bcl-2 arasında bir ilişki bulunamadı. Bizim çalışmamızda ise 50 invaziv duktal karsinom vakamızda yaş, çap, histolojik derece ve NS,

mitoz, kan damarı invazyonu, lenfatik ve perinöral invazyon, deri tutulumu ve aksiller lenf nodu metastazı ile bcl-2 immünreaktivitesi karşılaştırıldı. Ancak tüm bu parametreler içerisinde sadece bcl-2 ile NS arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,05$). Diğer parametrelerle bcl-2 arasında istatistiksel bir anlamlılık yoktu. Sonuçlarımız literatür ile uyumluydu.

Nakopoulou ve arkadaşları (106) da inceledikleri vakalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi, bcl-2 immünpozitifliği ile düşük NS arasında korelasyon buldukları halde diğer parametrelerle istatistiksel anlamlılık elde edemediler.

Bcl-2 ekspresyonu görülen normal meme epitel hücrelerinin hormon bağımlı olduğu ve yüksek bcl-2 ekspresyonunun hormon bağımlı epitelial hücrelerinin yaşam sürelerini uzattığı bilinmektedir (93). Bcl-2 ekspresyonu meme karsinomlarında da hormon regülasyonu ile ilişkilidir, bcl-2'nin ER aracılığıyla östrojen regülasyonunun etkisi altında olduğu gösterilmiştir (9).

Literatürde, meme kanserlerinde bcl-2 ekspresyonu ile steroid hormon reseptör pozitifliği arasında, bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların tamamında güçlü bir korelasyon olduğu gösterildi (4, 8, 93, 102- 104, 106, 122, 124, 126, 128- 132).

Sierra ve arkadaşları (3, 6, 115, 124, 132, 133) yaptıkları çalışmada özellikle HD 1 ve HD 2 tümörlerde bcl-2 ile steroid hormon reseptörleri arasındaki güçlü korelasyonu ortaya koydular. Barbarechi ve arkadaşları (93) ile lenf nodu negatif hastalarda ER (+)'liği ile bcl-2 ekspresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğunu buldular. Buna karşın Berardo ve arkadaşları (122) lenf nodu (+) olgularda ER ile bcl-2 ekspresyonu arasındaki anlamlı birlikteliği gösterdiler ve bu durumun iyi prognozla birlikteliğini vurguladılar. Nakopoulou ve arkadaşları (106) ER ile bcl-2 ekspresyonu arasındaki güçlü ilişkiyi göstermelerinin yanı sıra, özellikle yaşlı hastalarda bcl-2 pozitifliğinin PR pozitifliği ile birlikteliğini gösterdiler.

Östrojen, bcl-2 ekspresyonu gösteren ER (+) meme kanser hücrelerinde regülasyon artırıcı etki yapar (134). Gerçekten bcl-2 proteini meme karsinomlarında bazı hormonlarla, özellikle östrojen ile regüle edilmektedir. ER (-), PR (-) tümörlerde bcl-2 kaybı apoptoz akselerasyonu ile birliktelik gösterir.

Çalışmamızda ER ile bcl-2 immünreaktivitesini pozitiflik yönünden karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlılık görülmedi ($p>0,05$). Diğer yandan çalışmamızda bcl-2'nin PR ile yakın korelasyon içinde olduğu belirlenmiştir. PR ile bcl-2

immünreaktivitesini pozitiflik ve negatiflik yönünden karşılaştırdığımızda bcl-2 pozitifliğinin PR pozitifliği ile, bcl-2 negatifliğinin PR negatifliği ile paralel olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

c-erbB-2 onkoproteini yapısal olarak epidermal growth faktör (EGF) reseptörüne benzerlik gösterir. c-erbB-2 proteininin overekspresyonunun hücre büyüme kontrolü üzerine çok büyük etkisi vardır (65). Meme kanserlerinde c-erbB-2 gen amplifikasyonu insidensi %10-33 arasında gösterilmiştir (65). c-erbB-2 ekspresyonundaki değişiklikler meme kanseri hastalarının klinik gidişini etkiler. İnvazyon ve metastaz potansiyeli daha fazla olan intraduktal yayılım gösteren meme kanserlerinde c-erbB-2 pozitifliğinin sık görülmesi prognozu değerlendirmek açısından önemlidir (135). c-erbB-2 gen amplifikasyonu, hastaliksız ve kısa total sağ kalım ile birliktelik gösterir (136). Bazı yayınlarda c-erbB-2, gen amplifikasyonu ile kötü NS (63), nüks (137) ve azalmış sağ kalım (136) arasında korelasyon gösterilirken, bazı yayınlarda belirgin bir ilişki elde edilememiştir (138).

Bcl-2 proteini, meme kanserlerinin 2/3'ünde eksprese olmakta ve steroid hormon reseptör pozitifliği, düşük NS, mutant p53 yokluğu ve c-erbB-2 ekspresyonunun düşük düzeyleri ile birliktelik göstermektedir (4, 5, 7, 104).

Zhang ve arkadaşları (12), yüksek bcl-2 ekspresyonunun ER (+), PR(+), düşük histolojik dereceli ve iyi diferansiye tümörlerde görüldüğünü, bu tümörlerde p53 ve c-erbB-2 pozitifliğinin zayıf olduğunu gösterdiler. Lee ve arkadaşları da (139) premenopozal hastalarda bcl-2 ekspresyonunun ER ve PR (+)'liği ve c-erbB-2 (-)'liği ile korele olduğunu belirttiler.

Krajewski ve arkadaşları (104) bcl-2 ile c-erbB-2 protein ekspresyonu arasında herhangi bir ilişki saptayamadılar. Bizim olgularımızda da bcl-2 ile c-erbB-2 ekspresyonunu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($p>0,05$).

Proteazların karsinogenezisteki rolü son yıllarda ele alınmış ve bu enzimlerin metastatik potansiyeli arttırarak, tümörün agresif karakterini belirleyebileceği öne sürülmüştür. Bunlardan, ürokinaz tip plazminojen aktivatörünün, meme kanserinde metastaz gelişimi ile ilişkisi saptanırken (140), katepsin B ve L'nin diğer malign tümörlerde sentezinin ve sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (67, 141). Ayrıca,

kolorektal karsinomlarda, İHK'sal olarak belirlenen katepsin B düzeyi ile kötü prognosis arasında yakın korelasyon saptanmıştır (142).

52 kD ağırlığında prekürsör form (prokatepsin D) olarak sentezlenen katepsin D, intrasellüler ortamda 48 kD ve 34+14 kD ağırlığında matür formlara dönüşerek, lizozomlarda depolanır (143). Katepsin D nin MCF-7 insan meme kanseri hücre kültüründe östrojenin etkisiyle sentezinin ve sekresyonunun arttığı saptanmıştır (144). İn vitro ortamda meme kanseri hücreleri tarafından salgılanan prokatepsin D'nin ekstrasellüler matriksi parçaladığı gösterilmiş (70) ve daha sonra yapılan çalışmalarla katepsin D'nin bu etkisini hücrelerin ekstrasellüler matriksi fagosite etmeleriyle oluşan, intrasellüler asidik veziküllerde gerçekleştirdiği gösterilmiştir (79). Bunlardan başka katepsin D geninin 11. kromozomun kısa kolunda H-ras onkoproteinine yakın lokalizasyonda bulunduğu (145) ve meme kanseri örneklerinde yüksek sitozolik katepsin D konsantrasyonunun c-myc amplifikasyonu ile paralellik gösterdiği saptanmıştır (78).

Bu bulgulardan yola çıkarak, katepsin D'nin meme kanserinde agresif biyolojik davranışın göstergesi olabileceği düşüncesi doğmuş ve katepsin D'nin prognozu belirlemedeki etkinliğinin araştırılmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında, katepsin D'nin sitozolik konsantrasyonu tümör örneklerinde İRK yöntemlerle belirlenirken, bir kısmında da katepsin D immünreaktivitesi, frozen ya da parafin kesitlerde İHK'sal olarak araştırılmıştır. Tüm bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar katepsin D'nin meme kanserinde prognostik belirleyiciliğinin net olmadığını ortaya koymaktadır. Maudolonde; katepsin D konsantrasyonunun, ER dışındaki klasik prognostik parametrelerle ilişkisi olmadığını öne sürmüştür (75). Thorpe ise postmenapozal olgularda yüksek sitozolik katepsin D düzeyi ile kısa hastaliksız süre arasında korelasyon saptamış ve katepsin D'nin meme kanserinde diğer faktörlerden bağımsız bir prognostik belirleyici olduğunu öne sürmüştür (76). Benzer şekilde İRK yöntemlerle Spyrtos katepsin D'nin ALNM (-), Pujol ise ALNM (+) olgularda yüksek rekürrens oranı ve kısa hastaliksız süre ile ilişkisini göstermişlerdir (85, 146). Tandon ve arkadaşları da "Western blot" yöntemi ile 34 kD katepsin D düzeyinin, ALNM (-) olgularda kötü prognozu belirlediğini saptamışlardır (86). Bunlara karşılık, İHK'sal yöntemle yapılan çalışmalarda genellikle katepsin D immünreaktivitesi ile prognosis arasında bir

ilişki bulunamamıştır (14, 74, 89, 90). Ancak, Winstanley İRK çalışmalarda olduğu gibi, İHK'sal olarak değerlendirdiği katepsin D immünreaktivitesinin kötü prognozu belirlediğini saptarken (19), Henry ve arkadaşları katepsin D pozitivitesinin, özellikle ER (+), ALNM (+) olgularda daha belirgin olmak üzere, uzun hastaliksız süre ve yüksek sağ kalım oranı ile paralellik gösterdiğini ortaya koymuştur (88).

İmmünohistokimyasal çalışmalarda katepsin D reaktivitesinin değerlendirilmesinde farklı skorlama yöntemleri kullanılmıştır. Bu çalışmalarda genellikle sadece pozitif boyanan hücre oranı esas alınmıştır (19, 74, 88-90). Çalışmamızda İRK çalışmalarda katepsin D'nin prognostik belirleyiciliğinin konsantrasyon düzeyleriyle ilişkili olduğu düşüncesiyle, Kandalajt ve arkadaşlarının uyguladığı (81) pozitif boyanan hücre oranının yanısıra, boyanma şiddetinin de değerlendirilmesine dayanan kombine histoskor indeksi kullanıldı.

Katepsin D immünreaktivitesi tümör hücrelerinde homojen ya da enzimin lizozomal lokalizasyonuna uygun olarak, kaba granüler paternde izlendi. Bunun yanısıra, stromal makrofajlarda da, tümör hücrelerinde izlediğimiz şiddette katepsin D immünreaktivitesi saptandı. Benzer bulgular, diğer İHK'sal çalışmalarda da bildirilmektedir (74, 89).

Katepsin D'nin Hurlimann'ın çalışmasında iyi diferansiyasyon, Kandalajt'ın çalışmasında ise kötü diferansiyasyon tümörlerde daha yüksek pozitivite gösterdiği izlenmektedir (74, 81). Bizim çalışmamızda katepsin D pozitivitesi ile hasta yaşı, tümör çapı ve histolojik diferansiyasyon arasında bir ilişki gözlenmemesine rağmen katepsin D pozitivitesi ile NS arasında bu çalışmaya uygun şekilde anlamlı bir ilişki saptandı.

Katepsin D ile ALNM arasındaki ilişki, bu enzimin meme kanserinde prognostik belirleyici olarak ele alınmasının temel nedenlerinden biridir. Proteolitik etkisi nedeniyle, bu enzimi fazla miktarda sentezleyen tümör hücrelerinin daha yüksek oranda ALNM yapması gerektiği düşünülmüş ve bu ilişki İRK ve İHK'sal çalışmaların bir kısmında ortaya konmuştur (81, 75, 85, 19) Domagala ve Hurlimann ise katepsin D ekspresyonu ile ALNM arasında bir ilişki saptamamışlardır (90, 74). Okamura ve arkadaşları katepsin D pozitivitesinin arttığı durumlarda lenf nodu metastazı insidansının anlamlı bir şekilde arttığını bildirmektedir (147). Bizim çalışmamızda katepsin D pozitivitesinin artışı ile lenf nodu metastazı, damar invazyonu ve perinöral invazyon arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0,05$).

Katepsin D'nin genellikle ER (+) tümörlerde daha yüksek oranda sentezlendiği, ancak ER (-) tümörlerin de katepsin D ekspresyonu gösterebildiği kabul edilmektedir (75, 76, 148). Domagala, ER(-) tümörlerdeki katepsin D sentezinin, ER dışındaki diğer büyüme faktörlerinin stimülasyonu ile gerçekleştiğini öne sürmektedir (90). İHK'sal çalışmaların bir kısmında ER ile katepsin D arasında pozitif bir ilişki saptanmasına karşın (74, 88) bazı çalışmalarda da bu ilişki gösterilememiştir (19, 81). Bizim çalışmamızda katepsin D immünreaktivitesi ile ER'leri ve diğer steroid reseptörleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0,05$).

Meme kanserinde hem hastalısız hem de genel sağkalım c-erbB-2 overekspresyonu gösteren hastalarda daha düşüktür. c-erbB-2'nin meme kanserli hastalarda kemoterapi ve endokrin tedavi için prediktif bir faktör olabileceğini düşündüren veriler mevcuttur. Literatürde c-erbB-2 ve katepsin D'nin meme kanserlerindeki rolü ile ilgili veriler çelişkilidir. Yayınların çoğunda birbirleri ile ilişkisiz oldukları bildirilmişse de (149, 150) bazılarında c-erbB-2 pozitif vakaların çoğunluğunun katepsin D pozitif olduğu ve bu grubun katepsin D negatif olanlara göre farklı davrandığı vurgulanmıştır (151). Çalışmamızda c-erbB-2 ile katepsin D arasında ve bcl-2 ile katepsin D arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda bcl-2 ve katepsin D'nin kombine kullanımının tek kullanımlarına göre prognozun belirlenmesinde daha etkin oldukları gözlemlendi.

Daha büyük hasta gruplarını içeren çalışmalar bcl-2 ve katepsin D'nin prognostik değerini doğru bir şekilde gösterecek ve daha faydalı bilgiler verecektir.

9. SONUÇLAR

I- Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalında 2004-2006 yılları arasında mastektomi ve aksiller diseksiyon materyali incelenen ve invaziv duktal karsinom tanısı alan 50 olgu üzerinde çalışıldı.

II- Olguların yaşları 23-82 arasında değişmekte olup ortalama yaş $44,88 \pm 14,15$ olarak belirlendi. İDK'lı hastalarda tanı konulma yaşı (%60) 4. ve 5. dekatlarda yoğunlaşmakta idi.

III- Sağ ve sol meme arasında belirgin bir tutulum farkı mevcut değildi.

IV- Bcl-2 pozitifliği, düşük NS ve PR pozitifliği ile birliktelik gösterirken, diğer prognostik parametrelerle arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

V- Katepsin D pozitifliği yüksek NS, kan damarı invazyonu, lenfatik invazyon ve perinöral invazyon ile birliktelik göstermektedir. Diğer prognostik parametrelerle katepsin D arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildir.

VI- Bcl-2 pozitifliği ve katepsin D pozitifliği arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

VII- Özet olarak, bcl-2 ekspresyonu ile düşük NS ve PR pozitifliği arasında doğru orantılı bir birliktelik gösterilirken ($p < 0,05$), diğer prognostik faktörlerle ve katepsin D ile arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildir. Katepsin D pozitifliği yüksek nükleer skor, kan damarı invazyonu, lenfatik invazyon ve perinöral invazyon ile birliktelik gösterirken, ER, PR, c-erbB-2 ile ve diğer prognostik parametrelerle anlamlı bir ilişki mevcut değildir.

VIII- Bu sonuçlar doğrultusunda bcl-2'nin düşük dereceli, katepsin D'nin ise yüksek dereceli ve invazyon yeteneği kazanmış invaziv duktal karsinom olgularının belirlenmesinde önemli olabileceği ve her iki markırdan prognostik belirleyici olarak yararlanılabileceği düşünülmektedir.

10. KAYNAKLAR

1. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S.: Cancer Statistics, CA Cancer J. Clin ; 50: 7-33, 2000.
2. Baring C.C., Squires T.S., Tang T.: Cancer Statistics. CA. Cancer J Clin. ; 43: 4-26, 1993.
3. Nathan B., Gusterson B., Jadayel D.: Expression of bcl-2 in primary breast cancer and its correlation with tümör phenotype: For the International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Ann Oncol. ; 5: 409-414, 1994.
4. Gasparini G., Barbarechi M., Doglioni C.: Exp of bcl-2 protein predicts efficacy of adjuvant treatments in operable node-positive breast cancer. Clin Cancer Res. ; 2: 189-198, 1995.
5. Joensuu H., Pylkkanen L., Toikkanen S.: Bcl-2 protein expression and long term survival in breast cancer. Am J Pathol. ; 145: 1191-1198, 1994.
6. Leek R.D., Kaklamanis L., Pezzella F.: Bcl-2 in normal human breast and carcinoma, association with estrogen receptor positive, epidermal growth factor receptor negative tumors and in situ cancer. Br J Cancer ; 69: 135-139, 1994.
7. Silvestrini R., Benini E., Daidone M.G.: p53 as an independent prognostic marker in lymph node negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. ; 85: 965-970, 1993.
8. Elledge R.M., Green S., Howes L.: Bcl-2, p53 and response to tamoxifen in estrogen receptor- positive metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol. ; 15: 1916-1922, 1997.
9. Gee J.M.W., Robertson J.F.R.: Immunohistochemical localization of bcl-2 protein in human breast cancers and its relationship to a series of prognostic markers and response to endocrine therapy. Int J Cancer ; 59: 619-628, 1994.
10. Helleman P., Van Dam P.A., Weyler J.: Prognostic value of bcl-2 expression in invasive breast carcinoma. Br J Cancer ; 72(2): 354-360, 1995.
11. Hurlimann J., Larrinaga B., Vala D.: Bcl-2 protein in invasive ductal breast carcinomas. Virchows Arch. ; 426: 163-168, 1995.
12. Zhang G.J., Kimijima I., Tsuchiya A.: The role of bcl-2 expression in breast carcinomas. Oncol Rep. ; 5: 1211-1216, 1998.
13. Reid W.A., Valler M.J., Kay J.: Immunolocalisation of cathepsin D in normal and neoplastic human tissues. J Clin Pathol. ; 39: 1323-1330, 1986.
14. Rochefort H.: Cathepsin D in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. ; 16: 3-13, 1990.
15. Rochefort H., Capony F., Augereau P.: The estrogen-regulated 52 K-cathepsin-D in breast cancer: From biology to clinical applications. Int Rad Appl Instrum ; 14:377-384, 1987.
16. Davis B.W., Gelber R., Goldhirsh A.: Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastases. Hum Pathol. ; 16: 1212-1218, 1985.

17. Leto G., Gebbia N., Ransa L., Tumminello F.M.: Cathepsin D in the malignant progression of neoplastic disease (review). *Anticancer Res.* ; 12: 235–240, 1992.
18. Isola J., Weitz S., Visakorpi T., Holli K., Shea R., Khabbaz M.: Cathepsin D expression detected by immunohistochemistry has independent prognostic value in axillary nodenegative breast cancer. *J Clin Oncol.* ; 11: 36–43, 1993.
19. Winstanley J.H.R., Leinster S.J., Cooke T.G., Westley B.R., Platt-Higgins A.M., Rudland P.S.: Prognostic significance of cathepsin D in patients with breast cancer. *Br J Cancer* ; 67: 767–772, 1993.
20. Woodruff D.: İncidence of endometrial hiperplasia in postmenopausal women taking cojugated estrogens with medroxiprogesteron asetate or conjugated estrogens alone, *Am J Obstet Gynecol.* ; 170: 1213-23, 1994.
21. Iglehart J.D.: *The Breast Textbook of Surgery*, 15. Edition Sabiston D.C.: E.B. Saunders Company, Philadelphia ; 555-584, 1997.
22. İnce Ü.: Memenin anatomisi. Meme kanseri, (derleyen) Topuz E., İstanbul, İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Yayınları ; 1-15, 1997.
23. Kerse İ.: İnsan embriyolojisine giriş 3. baskı Ankara, Öztekin Matbaacılık ; 53-55, 1981.
24. Göksel H., Nemato T., Onat D.: Meme Hastalıkları Temel Cerrahi, (derleyen) Sayek İ., 2. baskı 1. cilt, Ankara Güneş Kitabevi ; 492-552, 1996.
25. Andreyko J.L., Monroe S.E., Marshall L.A., Fluker M.R., Nerenberg C.A., Jaffe R.B.: Concordant supression of serum immunoreaktif luteinizing hormone (LH) follicle-Stimulating hormone, asubunit, bioactive LH and testesteron in postmenopausal women by a potent gonodotropin releasing hormone antagonist (Detirelix), *J Clin Endocrinol Metab.* ; 74: 399, 1992.
26. Kalaycı G., Acarlı K., Demirkol K., Ertekin C.: Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel cerrahi cilt 1. Türkiye, İstanbul. Nobel ; 537-542, 2002.
27. Robert L., Egan M.D.: *Breast İmaging Diagnosis and Morphology of Breast Diseases*. Newyork: W.B. Saunder Company ; 33-230, 1998.
28. Üstün E.E.: Meme Radyolojisi, Ege Üni.Basımevi, İzmir ; 143: 33-38, 1992.
29. Kopans D.B.: *Breast İmaging*. Philadelphia:JB Lippincott ; 30-40, 1998.
30. Lawrence R.A., Lawrence R.M.: *Physiology of lactation*. İn Lawrence R.A., Lawrence R.M.: *Breastfeeding: aguide for the medical profession* 5th Ed. St. Louis: Mosby İnc. ; 3: 59-94, 1999.
31. Fendrick J.L., Raafat A.M., Halsam S.Z.: Mammary gland growth and a devolopment from the postnatal period to postmenopouse: Ovarian steroid reseptor ontogeny and regulation in the mouse. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* ; 3: 7-22, 1998.
32. Hindle W.H.: Effect of estrogen and progesteron on the breast. İn Fraser I.S., Jansen R.P.S., Lobo R.A., Whitehead M.I.: *Estrojen and progestogens in clinical practice*, London:Churcill Livingston ; 16: 187-194, 1998.
33. Anderson E., Clarke R.B., Howell A.: Estrogene responsiteveness and control of normal human breast proliferasyon. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* ; 3: 23-35, 1998.
34. Shyamala G.: Progesterone signaling and mammary gland morphogenesis. *J*

Mammary Gland Biol Neoplasia ; 4: 89-104, 1999.

35. Yen S.S.C., Jaffe R.B.: Prolactin in human reproduction. In Yen S.S.C., Jaffe R.B., Barbieri R.L.: Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management. 4th Ed. Philadelphia W.B., Saunders C.O. ; 9: 257-283, 1999.

36. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures. Atlanta, 2007.

37. Schnitt S.J.: Breast cancer in the 21st century: new opportunities and new challenges. Mod Pathol. ; 14: 213, 2001.

38. Arver B.: Hereditary breast cancer: a review. Semin Cancer Biol. ; 10: 271, 2000.

39. Robbins S.L., Cotran R.S., Kumar V.: Basic Pathology, 7 th Ed.; Çevikbaş U.: Temel Patoloji, 7. Baskı. Tavşalı Basın Yayın ve Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. İstanbul ; 710-716, 2003.

40. Collins L.C., Tamimi R.M., Baer H.J.: Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy. Cancer 103 ; 1778-1784, 2005.

41. Sanders M.E., Schuyler P.A., Dupont W.D., Page D.L.: The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. Cancer ; 103: 2481-2484, 2005.

42. Fuster E., Garcia-Villanova A., Narbona B.: A statistical approach to an individualized index for breast cancer survivability. Cancer ; 52: 728-736, 1983.

43. Fisher B., Wolmark N., Bauer M.: The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obst. ; 152: 765-772, 1981.

44. F. Tavassoli F.A : Pathology of the breast. Appleton Lange ; 8: 27-74, 1999.

45. Fisher B., Palekar A., Rockette H.: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project: V. significance of axillary nodal micro and macrometastases. Cancer ; 42: 2032-2038, 1978.

46. Carter C.L., Allen C., Henson D.E: Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer ; 63: 181-187, 1989.

47. Clemente C.G., Boracchi P., Andreola S.: Peritumoral lymphatic invasion in patients with node negative mammary duct carcinoma. Cancer ; 69: 1396-1403, 1992.

48. Davis B.W., Gelber R., Goldhirsch A.: Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. Hum Pathol. ; 16: 1212-1218, 1985.

49. Orbp A., Stalsberg H., Kunde D.: Topographic criteria in the diagnosis of tumor emboli in intramammary lymphatics. Cancer ; 66: 972-977, 1990.

50. Maynard P.V., Davis D.J., Blamey R.W.: Relationship between estrogen receptor content and histological grade in human primary breast tumors. Br J Cancer ; 38: 745-748, 1978.

51. Wittliff J.L: Steroid hormone receptors in breast cancer. Cancer ; 53: 630-643, 1984.

52. Tandon A.K., Clark G.M., Chamness G.C.: Her2/neu oncogen protein and prognosis in breast cancer. J Clin Oncol. ; 7: 1120-1128, 1989.

53. Chevallier B., Heintzmann F., Mosseri V.: Prognostic values of estrogen and progesterone receptors in operable breast cancer: Results of a univariate and multivariate analysis. Cancer ; 62: 2517-2524, 1988.

54. Sears H.F., Janus C., Levy W.: Breast cancer without axillary metastasis: Are there high risk biologic subpopulations? *Cancer* ; 49: 1820-1827, 1982.
55. Hilf R., Feldstein M.L., Savlov E.D.: The lack of relationship between estrogen receptor status and response to chemotherapy. *Cancer* ; 46: 2797-2800, 1980.
56. O'Keane J.C., Oleon E., Moroz K.: Anti-estrodol immunoperoxidase labelling of nuclei, not cytoplasm in paraffin sections, determinates estrogen receptor status of breast cancer. *Am J Surg Pathol.* ; 14: 121-127, 1990.
57. Pertshuck L.P., Kim D.S., Nayer K.: Immunocytochemical estrogen and progesterin receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. *Cancer* ; 66: 1663-1670, 1990.
58. Meyer J.S., Koehm S.L., Hughes J.M.: Bromodeoxyuridine labelling for S phase measurement in breast carcinoma. *Cancer* ; 71: 3531-3540, 1993.
59. Silvestrini R., Sanfillipor O., Tedesco G.: Kinetics on human mammary carcinomas and their correlation with the cancer and the host characteristics. *Cancer* ; 34: 1252-1258, 1974.
60. Merkel E., Me Guire W.L.: Ploidy, proliferative activity and prognosis, DNA flow cytometry of solid tumors. *Cancer* ; 65: 1194-1205, 1990.
61. Isola J.J., Helin H.J., Helle M.J.: Evaluation of cell proliferation in breast carcinoma. Comparison of Ki-67 immunohistochemical study, DNA flow cytometric analysis and mitotic count. *Cancer* ; 65: 1180-1184, 1990.
62. Reed W., Hannisdal E., Boehler P.J.: The prognostic value of p53 and c-erb B2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer* ; 88: 804-813, 2000.
63. Berger M.S., Locker G.W., Saurer S.: Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res.* ; 48: 1238-1243, 1988.
64. Paik S., Hagan R., Fisher E.R.: Pathologic findings of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol.* ; 18: 103-112, 1990.
65. Tsuda H., Hirohashi S., Shimosato Y.: Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of c-erbB-2 gene in breast carcinoma. *Cancer* ; 65: 1794-1800, 1990.
66. Capony F., Rougeot P., Montcourrier P.: Increased secretion, altered processing, and glycosylation of pro-cathepsin D in human mammary cancer cells. *Cancer Res.* ; 49: 3904-3909, 1989.
67. Gal S., Gottesmann M.M.: The major excreted protein of transformed fibroblasts is an activable acid-protease. *J Biol Chem.* ; 261: 1760-1765, 1986.
68. Matrisian L.Y., Bowden G.T., Krieg P.: The mRNA coding for the secreted protease transin is expressed more abundantly in malignant than in benign tumors. *Proc Acad Sci USA* ; 83: 9413-9417, 1986.
69. Maciewicz R.A., Wardale J.R., Etherington D.J., Paraskeva C.: Immunodetection of cathepsins B and L presented in and secreted from human

- pre-malignant and malignant colorectal tumour cell lines. *Int J Cancer* ; 43: 478-486, 1989.
70. Briozzo P., Morisset M., Capony F., Rougeot C. and Rochefort H.: In vitro degradation of extracellular matrix with Mr 52.000 cathepsin D secreted by breast cancer cells, *Cancer Res.*; 48: 3688–3692, 1988.
71. Rochefort H., Capony F., Garcia M.: Estrogen-induced lysosomal proteases secreted by breast cancer cells: a role in carcinogenesis? *J Cell Biochem.* ; 35: 17-29, 1987.
72. Yonezawa S., Takahashi T., Wong V.S.: Structures at the proteolytic region of cathepsin-D. *J Biol Chem.* ; 263: 16504-16511, 1988.
73. Westley B., Rochefort H.: A secreted glycoprotein induced by estrogen in human breast cancer cell lines, *Cell* ; 20: 352-362, 1980.
74. Hurlimann J., Gebhard S., Gomez F.: Oestrogen receptor, progesterone receptor, pS2, ERD5, HSP 27 and cathepsin-D in invasive ductal breast carcinomas. *Histopathology* ; 23: 239-248, 1993.
75. Maudelonde T., Khalaf S., Garcia M.: Immunoenzymatic assay of Mr 52.000 cathepsin D in 182 breast cancer cytosols: low correlation with other prognostic parameters. *Cancer Res.* ; 48: 462-466, 1988.
76. Thorpe S.M., Rochefort H., Garcia M.: Association between high concentrations of Mr 52.000 cathepsin D and poor prognosis in primary human breast cancer. *Cancer Res.* ; 49: 6008-6014, 1989.
77. Vignon F., Capony F., Chambon M.: Autocrine growth stimulation of the MCF-7 breast cancer cells by the estrogen-regulated 52 K protein. *Endocrinology* ; 118: 1537-1545, 1986.
78. Brouillet J.P., Theillet C., Maudelonde T.: Cathepsin D assay in primary breast cancer and lymph nodes: relationship with c-myc, c-erb-B-2 and int-2 oncogene amplification and node invasiveness. *Eur J Cancer* ; 26: 437-441, 1990.
79. Montcourrier P., Mangeat P.H., Salazar G.: Cathepsin D in breast cancer cells can digest extracellular matrix in large acidic vesicles. *Cancer Res.* ; 50: 6045-6054, 1990.
80. Gohring U.S., Ingenhorst A., Crombach G., Scharl A.: Cathepsin D expression in primary breast cancer. Comparison of immunohistochemical and biochemical results. *Pathology* ; 14: 313-317, 1993.
81. Kandalaf P.L., Chang K.L., Ahn C.W.: Prognostic significance of immunohistochemical analysis of cathepsin D in low stage breast cancer. *Cancer* ; 71: 2756-2763, 1993.
82. Paradiso A., Mangia A., Correale M.: Cytosol cathepsin-D content and proliferative activity of human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* ; 23: 62-70, 1992.
83. Venereni S., Daidone M.G., Di Fronzo G.: Quantitative immunohistochemical determination of cathepsin-D and its relation with other variables. *Breast Cancer Res Treat.* ; 26: 7-16, 1993.
84. Namer M., Ramaioli A., Fontana X., Etienne M.C.: Prognostic value of total cathepsin D in breast tumors. A possible role in selection of chemoresistant patients. *Breast Cancer Res Treat.* ; 19: 85-93, 1991.

85. Pujol P., Maudelonde T., Daures J.P.: A prospective study of the prognostic value of cathepsin D levels in breast cancer cytosol. *Cancer* ; 71: 2006-2012, 1993.
86. Tandon A.K., Clark G.M., Chomness G.C.: Cathepsin D and prognosis in breast cancer. *N Engl J Med.* ; 26: 437-441, 1990.
87. Rochefort H., Capony F., Garcia M.: Cathepsin D in breast cancer: from molecular and cellular biology to clinical applications. *Cancer Cells* ; 2: 383-388, 1990.
88. Henry J.A., McCarthy A.L., Angus B.: Prognostic significance of the estrogen-regulated protein cathepsin D in breast cancer. *Cancer* ; 65: 265-271, 1990.
89. Armas O.A., Gerald W.L., Lesser M.L.: Immunohistochemical detection of cathepsin D in T₂N₀ M₀ breast carcinoma. *Am J Surg Pathol.* ; 18: 158-166, 1994.
90. Domagala W., Striker G., Szadowska A.: Cathepsin D in invasive ductal NOS breast carcinoma as defined by immunohistochemistry. *Am J Pathol.* ; 141: 1003-1012, 1992.
91. Mommers E., Diest P., Konhart A.: Expression of proliferation and apoptoz related proteins in usual duktal hyperplazi of the breast. *Hum Pathol.* ; 29: 1539-1544, 1998.
92. Thor A.D., Moore D.H., Edgerton S.M.: Accumulation of p53 tümör supressor gene protein:an independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* ; 84: 845-855, 1992.
93. Barbarechi M., Caffo O., Veronese S.: Bcl-2 and p53 overexpression in node negative breast carcinoma. *Hum Pathol.* ; 27: 1149-1155, 1996.
94. Erhan Y.: Meme kanseri, onkogen, supresör gen, apoptotik genler ve prognostik önemi. XIV. Ulusal Patoloji Kongresi Kitabı ; 47-52, 1999.
95. Lu Q.L., Abel P., Poster C.S.: bcl-2: Role in epithelial differentiation and oncogenesis. *Hum Pathol.* ; 27: 102-110, 1996.
96. Pezzella F., Tse A., Cordell J.: Expression of the bcl-2 oncogene protein is not spesific for the 14;18 chromozomal translocation. *Am J of Pathol.* ; 137: 225-232, 1990.
97. Lu Q.L., Poulson R., Wong L.: Bcl-2 expression in adult and embryonic non-hematopoietic tissues. *J Pathol.* ; 169: 431-437, 1993.
98. Hockenbery D., Nunez G., Milliman C.: bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* ; 348: 334-336, 1990.
99. Jacobson M.D., Burne J.F., King M.P.: bcl-2 blocks apoptosis in cells lacking mitochondrial DNA. *Nature* ; 361: 365-369, 1993.
100. Saborin J.C., Martin A., Baruch J.B.: bcl-2 expression in normal breast tissue during the menstruel cycle. *İnt J Cancer* ; 59: 1-6, 1994.
101. Haldar S., Negrini M., Monne M.: Down regulation of bcl-2 by p53 in breast cancer cells. *Cancer Res.* ; 54: 2095-2097, 1994.
102. Holmquist P.,Lundstrom M., Stal O.: Apoptosis and bcl-2 expression in relation to age, tumor characteristics and prognosis in breast cancer. South-East Sweden Breast Cancer Group. *İnt J Biol Markers* ; 14: 84-91, 1999.

103. Quinn C.M., Ostrowski J.L., Harlun L.: Loss of bcl-2 expression in ductal carcinoma in situ of the breast relates to poor histological differentiation and to expression of p53 and c-erbB-2 proteins. *Histopathology* ; 33: 531-536, 1998.
104. Krajewski S., Thor A.D., Edgerton S.M.: Analysis of bax and bcl-2 expression in p53 immunopositive breast cancers. *Clin Cancer Res.* ; 3: 199-208, 1997.
105. Eissa S., Labib R., Khalifa A.: Regulator of apoptosis in human breast cancer. *Clin Biochem.* ; 32: 321-326, 1999.
106. Nakopoulou L., Michalopoulou A., Giannopoulou I.: bcl-2 protein expression is associated with a prognostically favorable phenotype in breast cancer irrespective of p53 immunostaining. *Histopathology* ; 34: 310-319, 1999.
107. Takei H., Oyama T., Iino Y.: Clinical significance of immunohistochemical bcl-2 expression in invasive breast carcinoma. *Oncol Rep.* ; 6: 575-581, 1999.
108. Nadji M., Fresno M., Nassiri M.: Cathepsin D in host stromal cells, but not in tumor cells, is associated with aggressive behaviour in node-negative breast cancer. *Hum. Pathol.* ; 27: 890-895, 1996.
109. Contesso G., Jotti G.S., Bonadonna G.: Tumor grade as a prognostic factor in primary breast cancer. *Eur J Clin Oncol.* ; 25: 403-409, 1989.
110. De Potter C.R., Schelfhout A.M.: The neu-protein and breast cancer. *Virchows Arch* ; 426: 107-115, 1995.
111. Gullick W.J., Love S.B., Wright C.: C-erbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes. *Cancer*; 63: 434-438, 1991.
112. Zhou D.J., Ahuja H., Dine M.J.: Proto-oncogene abnormalities in human breast cancer. *Oncogene* ; 4: 105-108, 1989.
113. Razumovic J.J., Petrovecki M., Uzarevic B., Gamulin S.: Mutual predictive value of c-erbB-2 overexpression and various prognostic factors in ductal invasive breast carcinoma. *Tumori* ; 86: 30-36, 2000.
114. Howard E.M., Lau S.K., Lyles R.H.: Correlation and expression of p53, Her-2, vascular endothelial growth factor (VEGF), and e-cadherin in a high-risk breast cancer population. *Int J Clin Oncol.* ; 9(3): 154-160, 2004.
115. Silvestrini R., Benini E., Daidone M.G.: p53 and bcl-2 expression correlates with clinical outcome in a series of node positive breast cancer patients. *J Clin Oncol.* ; 14: 1604-1610, 1996.
116. Kariya S., Ogawa Y., Nishioka A., Moriki T., Ohnishi T., Ito S.: Relationship between hormonal receptors, HER-2, p53 protein, Bcl-2, and MIB-1 status and the antitumor effects of neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy in invasive breast cancer patients. *Radiat Med* ; 23(3): 189-194, 2005.
117. Reed J.: bcl-2 and the regulation of programmed cell death. *J Cell Biology* ; 124: 1-6, 1994.
118. Lu Q.L., Abel P., Foster C.S.: bcl-2: Role in epithelial differentiation and oncogenesis. *Hum Pathol.* ; 27: 102-110, 1996.
119. Pezzella F., Gatter K.: What is the value of bcl-2 protein detection for

histopathologists? *Histopathology* ; 26: 89-93, 1995.

120. Chintamani V.S., Singh J.P., Ashima L., Sunita S., Anju B.: Is drug-induced toxicity a good predictor of response to neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? –A prospective clinical study. *BMC Cancer* ; 4: 48-57, 2004.

121. Zhang G.J., Kimijima I., Abe R.: Correlation between the expression of apoptosis related bcl-2 and p53 oncoproteins and the carcinogenesis and progression of breast carcinomas. *Clin Cancer Res* ;3: 2329-2335, 1997.

122. Berardo M., Elledge R.M., Moor C.: bcl-2 and apoptosis in lymph node positive breast cancer. *Cancer* ; 82: 1296-1302, 1998.

123. Lee H.D., Koo J.Y., Jung W.H.: Correlations of bcl-2 expression with clinicopathologic features in breast cancer. *Yonsei Med J* ; 38(4): 206-211, 1997.

124. Lipponen P., Pietilainen T., Kosma V.M.: Apoptosis suppressing protein bcl-2 is expressed in well differentiated breast carcinomas with favourable prognosis. *J Pathol.* ; 177(1): 49-55, 1995.

125. Sierra A., Lloveras B., Castellsague X.: bcl-2 expression is associated with lymph node metastasis in human ductal breast carcinoma: *Int J Cancer*; 60(1): 54-60, 1995.

126. Van Slooten H.J., Clahsen P.C., Van Dierendonck J.H.: Expression of bcl-2 in nod negative breast cancer is associated with various prognostic factors, but does not predict response to one course of preoperative chemotherapy. *Br J Cancer* ; 74(1): 78-85, 1996.

127. Zhang G.J., Tsuda H., Adachi I.: Prognostic indicators for breast cancer patients with one to three regional lymph node metastasis with special reference to alterations in expression levels of bcl-2, p53 and c-erbB-2 protein. *Jpn J Clin Oncol.* ; 27(6): 371-377, 1997.

128. Bhargava V., Kelly D.L., van de Rijn M.: bcl-2 immunoreactivity in breast carcinoma correlates with hormone receptor positivity. *Am J Pathol* ; 145: 535-540, 1994.

129. Duenas-Gonzalez A., del Mar Abad-Hernandez M., Cruz-Hernandez J.S.: Analysis of bcl-2 in sporadic breast carcinoma. *Cancer* ; 80: 2100-2108, 1997.

130. Hori M., Nogami T., Habashi M.: Expression of bcl-2 in human breast cancer: correlation between hormone receptor status, p53 protein accumulation and DNA strand breaks associated with apoptosis. *Pathol Int* ; 47(11): 757-762, 1997.

131. Mustonen M., Raunio H., Paakkö P.: The extent of apoptosis is inversely associated with bcl-2 expression in premalignant and malignant breast lesions. *Histopathology* ; 31: 347-354, 1997.

132. Sierra A., Castellsague X., Tortola S.: Key determinants of lymph node metastasis in T1 Breast Cancer. *Clin Cancer Res* ; 2: 1887-1894, 1996.

133. Doglioni C., Dei T., Laurino A.P.: The prevalence of bcl-2 immunoreactivity in breast carcinomas and its clinicopathological correlates with particular reference to estrogen receptor status. *Virchows Arch* ; 424: 47-51, 1994.

134. Texeira C., Reed J.C., Pratt M.A.C.: Estrogen promotes chemotherapeutic drug resistance by a mechanism involving bcl-2 proto-oncogene expression in human breast cancer cells. *Cancer Res.* ; 55: 3902-3907, 1995.
135. Jing X., Kakudo K., Murakami M.: Intraductal spread of invasive breast cancer has a positive correlation with c-erbB-2 overexpression and vascular invasion. *Cancer* ; 86(3): 439-448, 1999.
136. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G.: Human breast cancer. Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* ; 235: 177-182, 1997.
137. Varley J.M., Swallon J.E., Brawman W.J.: Alterations to either c-erbB-2 or c-myc protooncogenes in breast cancer correlate with poor short-term prognosis. *Oncogene* ; 1: 423-430, 1987.
138. Ali T.U., Campbell G., Lidereau R.: Lack of evidence for the prognostic significance of c-erbB-2 amplification in human breast carcinoma. *Oncogene Res* ; 3: 139-146, 1988.
139. Lee W.Y., Jin Y.T., Tzeng C.C.: Reciprocal expression of bcl-2 and p53 in breast ductal carcinoma. *Anticancer Res* ; 16(5A): 3007-3012, 1996.
140. Duffy M.J., O'Grady P., Devaney D.: Urokinase-plasminogen activator, a marker for aggressive breast carcinomas, preliminary report. *Cancer* ; 62: 531-533, 1988.
141. Sloane B.F., Dunn J.R., Honn K.V.: Lysosomal cathepsin B: Correlation with metastatic potential. *Science* ; 212: 1151-1153, 1981.
142. Campo E., Munoz J., Miquel R.: Cathepsin B expression in colorectal carcinomas correlates with tumor progression and shortened patient survival. *Am J Pathol.* ; 145: 301- 309, 1994.
143. Capony F., Morisset M., Barrett A.: Phosphorylation, glycosylation, and proteolytic activity of the 52 K estrogen-induced protein secreted by MCF-7 cells. *J Cell Biol.* ; 104: 253-262, 1987.
144. Clark G.M., Dressler L.G., Owens M.A.: Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by flow cytometry. *N Engl J Med* ; 320: 627-633, 1989.
145. Augereau P., Garcia M., Mattei M.G.: Cloning and sequencing of the 52 K cathepsin D complementary deoxyribonucleic acid of MCF-R breast cancer cells and mapping on chromosome 11. *Mol Endocrinol* ; 2: 186-192, 1988.
146. Spyrtos F., Brouillet J.P., Defrenne A.: Cathepsin D: an independent prognostic factor for metastasis of breast cancer. *Lancet* ; 1115-1118, 1989.
147. Okamura K., Kobayashi I., Matsuo K., Kiyoshima T., Yamamoto K., Miyoshi A., Sakai H.: Immunohistochemical localization of cathepsin D, proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor receptor in human breast carcinoma analysed by computer image analyser: correlation with histological grade and metastatic behaviour. *Histopathology* ; 31, 540-548, 1997.
148. Rochefort H.: Cathepsin D in breast cancer: A tissue marker associated with

metastases. *Eur J Cancer* ; 28: 1783-1791, 1992.

149. Zhao H., Morimoto T., Sasa M., Tanaka T., Izumi K.: Immunohistochemical expression of uPA, PAI-1, cathepsin D and apoptotic cells in ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer* ; 9: 118-126, 2002.

150. Korkolis D., Ardavanis A., Yotis J., Kyroudi A., Gorgoulis V., Kittas C.: HER-2/neu overexpression in breast cancer: an immunohistochemical study including correlations with clinicopathologic parameters, p53 oncoprotein and cathepsin-D. *Anticancer Res* ; 21: 2207-212, 2001.

151. Xu L., Shen Z., Zhu W.: The expression of Cath- D, c-erbB-2 and EGFR in breast cancer and its correlation to lymphatic metastasis. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* ; 17: 60-63, 1995.

11. ÖZGEÇMİŞ

16.07.1966 tarihinde İzmir ilinin Ödemiş ilçesinde doğdum. İlkokul öğrenimimi Mustafa Kemal Atatürk İlkokulu'nda (İzmir, Ödemiş, Ovakent), ortaokul ve lise öğrenimimi Ovakent Lisesinde (İzmir, Ödemiş, Ovakent) tamamladım. Yüksek öğrenimimi 1986-1994 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinde (Erzurum) bitirdim. Erzurum ilinin Narman ilçesinde, 1995 ve 1997 yıllarında Sağlık Bakanlığı'na bağlı Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak çalıştım. 1997'de İzmir ilinin Kiraz ilçesinin Haliller sağlık ocağına atandım. Tayinim Haliller sağlık ocağında iken 1997 ve 1999 yılları arasında Bolu II. komando tugayında askerlik görevimi yaptım. 1999 ve 2001 yılları arasında Haliller sağlık ocağındaki görevime devam ettim. 2001 ve 2003 yılları arasında Aydın ilinin Çine ilçesindeki 2 nolu sağlık ocağında çalıştım. Eylül 2003 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda kazanmış olduğum Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Nisan 2004'den beri görev yapmaktayım. Yabancı dilim İngilizcedir. Evli ve iki çocuk babasıyım.