



T.C.CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERLERİNDE, TÜMÖR KÖK HÜCRE
BELİRTEÇLERİNİN (ALDH1, SOX2) PROGNOZ ve DİĞER
PROGNOSTİK PARAMETRELER ile İLİŞKİSİ

Dr. Tülay KOÇ
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2014



**T.C.CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERLERİNDE, TÜMÖR KÖK HÜCRE
BELİRTEÇLERİNİN (ALDH1, SOX2) PROGNOZ ve DİĞER
PROGNOSTİK PARAMETRELER ile İLİŞKİSİ**

**Dr. Tülay KOÇ
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: Prof.Dr.Şahande ELAGÖZ

**SİVAS
2014**

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez, yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Patoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof.Dr.Şahande ELAGÖZ

Üye: Doç.Dr.Doğan Köseoğlu

Üye: Doç.Dr.Hatice ÖZER

Bu tez, 25.12.2014 tarih ve 328 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Okay BULUT

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Öncellikle dört yıldır emeğini esirgemedен eğitimimiz için elinden gelen herşeyi yapan, iyi ve kötü günlerimde hep destek olan, tez danışmanım çok saygıdeğer hocam Prof.Dr.Şahande ELAGÖZ'e, iyi bir patolog olmamız için uzmanlık eğitimi sırasında bilgi ve tecrübelerini paylaşıp, bizleri yetiştiren değerli hocalarım Prof.Dr. Z.Handan AKER, Prof.Dr.Ö. Fahrettin GÖZE, Prof.Dr.H.Reyhan EĞİLMEZ, Prof.Dr.Esin YILDIZ, Doç.Dr.Hatice ÖZER ve Doç.Dr.Ersin TUNCER'e, acısıyla tatlısıyla her günü beraber geçirdiğimiz çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma, özellikle teknik aşamada yaşadığımız sıkıntılardan dolayı çok yorulan laboratuvar tekniker arkadaşlarıma, bölüm sekreter arkadaşlarıma ve tüm olumsuzluklara rağmen teze destek olan Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na çok teşekkür ederim

Zamanlarından çaldığım ama buna rağmen hep yanımda olduklarını bildiğim aileme, eşime ve çocuklarıma çok teşekkürler...

ÖZET

Meme kanserlerinde, tümör kök hücre belirteçlerinin (ALDH1, SOX2) prognoz ve diğer prognostik parametreler ile ilişkisi, Tülay KOÇ, Sivas, 2014

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık malignite olmak ile beraber farklı tedavi seçenekleri ile sağkalım oranları son yıllarda artmaktadır. Klinik ve patolojik çalışmalar göstermiştir ki bu kanserlerin bazı tiplerinde tedaviye rağmen prognoz kötüdür. Bu durum, sınırsız kendi kendini yenileme ve farklılaşma yeteneğine sahip kök hücreler ile açıklanmaya çalışılmıştır. Kanser kök hücre (KKH) hipotezine göre; KKH tümörün başlangıç, ilerleme, tümör göçü, tedaviye direnç ve nüksünden sorumlu olup hücre çeşitliliğine ve tümör heterojenitesine yol açmaktadır. Bu çalışmada, meme kanserinde güvenilir bir kök hücre belirteci olan ALDH1 ve memede daha az çalışılmış olan, ancak diğer kanser tiplerinde güvenilirliği ortaya konmuş SOX2 immünohistokimyasal (İHK) olarak çalışıldı. Çalışma kapsamına prognostik özellikler yönünden heterojen olan ve onkolojik takipleri yapılmış 100 invaziv meme karsinomu alındı. Olgulara ait ALDH1, SOX2 ekspresyonları ve prognostik faktörler ile sağkalım (SK) ve hastalıksız sağkalım (HSK) oranları karşılaştırıldı. ALDH1epitelyal (ep) ve SOX2'nin SK ve HSK üzerine etkisi olmamak ile beraber, ALDH1stromal (str) ekspresyonu ile SK arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. ALDH1ep ile tümör grade'i, histolojik tipi, östrojen/progesteron (ER/PR) negatifliği; SOX2 ile tümör çapı arasında anlamlı bir ilişki bulundu. ALDHstr ekspresyonunun SK'ı öngören olumlu bir belirteç olabileceği, ALDH1ep ve SOX2 ekspresyonlarının SK ve HSK üzerine bir etkisi saptanamamasına rağmen, olumsuz prognostik faktörlerden birkaçı ile ilişkisinin bulunması nedeniyle bu belirteçlerin meme kanserinin prognozunu öngörmede kullanılabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, kök hücre, ALDH1, SOX2, prognoz

SUMMARY

The relationship of tumor stem cell markers (ALDH1, SOX2) with prognosis and other prognostic parameters in breast cancer, Tülay KOÇ, Sivas, 2014

Breast cancer is the most frequent malignancy among women and the survival ratios have been increasing recently with different treatment choices. Clinical and pathological studies showed that prognosis is still worse in certain types of breast tumors despite the treatment choices. Physicians tried to explain this fact by the presence of stem cells which has limitless self renewal and differentiation potential. According to cancer stem cell (CSC) hypothesis, CSCs are responsible for the initiation, progression, migration, and recurrence of the tumor, resistance to treatment and also leads to cell diversity and tumor heterogeneity. In this study ALDH1 which is a reliable stem cell marker in breast cancer and SOX2 which was not studied thoroughly in breast cancer but found to be a reliable marker in other cancer types were studied immunohistochemically. The study was included 100 invasive breast carcinoma cases all have oncological follow-up and have heterogeneity in prognostic properties. ALDH1 and SOX2 expressions of the cases were compared with prognostic parameters and survival (S) and disease-free survival (DFS) ratios. ALDH1epithelial (ep) and SOX2 expressions were found to have no effect on S and DFS but ALDH1stromal(str) expression was found to be significantly related with S. ALDH1ep expression showed significant relationship with tumor grade and estrogen/progesteron (ER/PR) negativity whereas SOX2 expression were found to be related with tumor diameter. In conclusion, ALDHstr expression may be important for S, and also ALDH1ep ve SOX2 expressions may be important for prognosis since related with poor prognostic parameters but not with S and DFS so these markers may be useful to determine the prognosis of breast cancer.

Key words: Breast cancer, stem cell, ALDH1, SOX2, prognosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar	xi
ŞEKİLLER VE RESİMLER.....	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Embriyoloji:	4
2.2. Anatomi:	5
2.2.1. Arterler:.....	7
2.2.2. Venler:	7
2.2.3. Lenfatikler:.....	8
2.2.4. Sinirler:	9
2.3. Histoloji:	9
3. MEME KANSERİ	14
3.1.Epidemiyoloji:	14
3.2. Risk faktörleri:	15
3.3. Klinik:	18
3.4. Patoloji:.....	21
3.5.Moleküler Gen Ekspresyon Profili Subtipleri.....	27
3.6. Histolojik Grade'leme(Derecelendirme)	28
3.7. Prognoz ve Prognostik faktörler.....	29
3.8. Evreleme	38
4. KÖK HÜCRE ve BELİRTEÇLERİ	47
5. GEREÇ VE YÖNTEM	56

5.1. Değerlendirme:	58
6. BULGULAR.....	60
7.TARTIŞMA.....	95
8.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	120
KAYNAKLAR	124
ÖZGEÇMİŞ.....	131

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AJCC: American Joint Commission on Cancer

ADH: Atipili duktal hiperplazi

ADH1B: Alkol dehidrogenaz 1B

ALDH1: Aldehit dehidrogenaz1

AMK: Atipik medüller karsinom

Ark: Arkadaşları

AR: Androjen reseptörü

BBA: Büyük büyütme alanı

Bcl-2: B cell lymphoma 2

BRCA1: Breast cancer type 1

BRCA2: Breast cancer type 2

CHEK2: Checkpoint Kinase 2

CK: Sitokeratin

COX: Siklooksigenaz

DCIS: Duktal karsinoma in situ

DNA: Deoksiribonükleik asit

EGFR: Epidermal growth factor receptor

EMA: Epitelyal membran antijen

Ep: Epitelyal

ER: Östrojen

ESM: Ekstraselüler matriks

FISH: Fluorescence In Situ Hibridizasyon

FOXA1: Forkhead box A1

GATA 3: Globin transcription factor 3

GCDFP-15: Gross cystic disease fluid protein-15

GH: Growth hormone

H&E: Hemotoksilen& eozin

HER2/neu(cerbB2): Human epidermal growth factor receptor-2

HNF3: Hepatocyte nuclear factor 3

HPL: Human plasental laktojen

HSK: Hastaliksız sağkalım

İHK: İmmünohistokimya

İİAS: İnce iğne aspirasyon sitolojisi

İLK: İnvaziv lobuler karsinom

İMPK: İnvaziv mikropapiller karsinom

İTH: İzole tümör hücresi

KKH: Kanser kök hücresi

LCIS: Lobüler karsinoma in situ

LNM: Lenf nodu metastazı

MDM2: Murine double minute-2

MK: Medüller karsinom

MMP: Matriks metalloproteinaz

MRI: Magnetic resonance imaging

MUC: Mucin

OKS: Oral kontraseptif

PanIN: Pankreatik intraepitelyal neoplazi

PR: Progesteron

PRL: Prolaktin

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

RT-PCR: Ters transkriptaz/polimeraz zincir reaksiyonu

SEİK: Spesifiye edilemeyen invaziv karsinom

SK: Sağkalım

SOX2: Sex determinig region Y-box 2

Str: Stromal

TDLÜ: Terminal duktal lobüler ünit

TNM: Tümör, lenf nodu, metastaz

USG: Ultrasonografi

WHO/DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR

Tablo 3.4.1. Memenin malign epitelyal tümörleri WHO/DSÖ,2012	21
Tablo 3.6.1. İnvaziv meme tümörlerinde histolojik grade değerlendirme	28
Tablo 3.8.1. Anatomik evreleme/prognostik gruplar	40
Tablo 3.8.2. Primer tümör(T).....	42
Tablo 3.8.3. Bölgesel lenf nodları(N) klinik olarak	44
Tablo 3.8.4. Bölgesel lenf nodları(P) patolojik olarak	45
Tablo 3.8.5. Uzak metastaz(M).....	46
Tablo 5.1.1. Boyanmanın Allred Skorlama yöntemi ile değerlendirilmesi ...	58
Tablo 6.1. Olgulara ait prognostik parametrelerin dağılımı.....	62
Tablo 6.2. ALDH1 ve SOX2'nin SK ve HSK ile ilişkisi	65
Tablo 6.3. ALDH1 ekspresyonu ile prognostik parametrelerin ilişkisi	79
Tablo 6.4. SOX2 ekspresyonu ve prognostik parametrelerin ilişkisi	80
Tablo 6.5. Prognostik parametreler ile SK ve HSK ilişkisi.....	81

ŞEKİLLER ve RESİMLER

Şekil 2.3.1. Memenin duktus sisteminin şematik görünümü.....	12
Şekil 4.1. Normal kök hücrelerin bölünme şekilleri.....	49
Şekil 4.2. Kanseri kök hücrelerinin tümöröjenezi.....	51
Şekil 6.1. Çalışmadaki olguların histolojik tiplerinin dağılımı.....	61
Şekil 6.2. ALDH1ep ekspresyonu ile SK ve HSK arasındaki ilişki	64
Şekil 6.3. SOX2 ekspresyonu ile tümör çapı ilişkisi	66
Şekil 6.4. Tümör çapı ile SK ve HSK ilişkisi	67
Şekil 6.5. Multisentrisme/multifokalite ile SK ve HSK ilişkisi	68
Şekil 6.6. ALDH1ep ekspresyonu ile tümörün farklı histolojik tipleri arasındaki ilişki.....	69
Şekil 6.7. ALDH1ep ekspresyonu ile tümörün SEİK ve diğer histolojik tipleri arasındaki ilişki.....	69
Şekil 6.8. ALDH1ep ekspresyonu ile tümör grade'i arasındaki ilişki	70
Şekil 6.9. LVI ile SK ve HSK (3 ve 5 yıllık) ilişkisi	72
Şekil 6.10. LNM ile SK ve HSK (3 ve 5 yıllık) ilişkisi	73
Şekil 6.11. ALDH1ep ekspresyonu ile ER/PR ilişkisi	76
Resim 6.1. Spesifiye edilemeyen invaziv karsinom, grade I	82
Resim 6.2. Spesifiye edilemeyen invaziv karsinom, grade II	82
Resim 6.3. Spesifiye edilemeyen invaziv karsinom, grade III	83
Resim 6.4. Metaplastik karsinom, Grade III	83
Resim 6.5. Metaplastik karsinom.....	84
Resim 6.6. Medüller özellikli karsinom.....	84
Resim 6.7. Apokrin diferansiasyon gösteren karsinom.....	85
Resim 6.8. İnvaziv papiller karsinom.....	85

Resim 6.9. İnvaziv mikropapiller karsinom.....	86
Resim 6.10. İnvaziv kribriform karsinom	86
Resim 6.11. ALDH1 ile tümör hücrelerinde epitelyal difüz zayıf boyanma...87	
Resim 6.12. ALDH1 ile tümör hücrelerinde epitelyal fokal orta şiddette boyanma.....87	
Resim 6.13. ALDH1 ile tümör hücrelerinde epitelyal difüz şiddetli boyanma88	
Resim 6.14. DCIS alanlarında ALDH1 ile şiddetli epitelyal boyanma.....88	
Resim 6.15. ALDH1 ile tümör hücrelerinde epitelyal fokal zayıf boyanma.....89	
Resim 6.16. ALDH1 ile tümöral hücrelerde ve aradaki stromal hücrelerde boyanma.....89	
Resim 6.17. ALDH1 ile tümöral alanda stromal hücrelerde difüz şiddetli boyanma.....90	
Resim 6.18. ALDH1 ile tümöral alanda stromal hücrelerde orta şiddetli boyanma.....90	
Resim 6.19. ALDH1 ile tümöral alanda stromal hücrelerde difüz zayıf şiddette boyanma.....91	
Resim 6.20. ALDH1 ile epitelyal ve stromal negatif boyanma.....91	
Resim 6.21. ALDH1 ile normal TDLU'te fokal epitelyal ve yaygın stromal boyanma.....92	
Resim 6.22. SOX2 ile tümör hücrelerinde fokal zayıf boyanma.....92	
Resim 6.23. SOX2 ile tümör hücrelerinde orta şiddette boyanma.....93	
Resim 6.24. SOX2 ile tümör hücrelerinde difüz şiddetli boyanma.....93	
Resim 6.24. SOX2 ile tümöral hücrelerde negatif boyanma.....94	

1.GİRİŞ

Meme kanserinin sık görülmesi ve sıklığının giderek artması, erken evrelerde tedavi edilebilir olması yanı sıra günümüz koşullarında erken dönemde tanınmasının olanaklı olması, meme kanserinin önemini giderek artırmaktadır.

Kadınlarda en sık görülen ve kanserden ölüm nedenlerinin başında gelen meme kanseri, sıklıkla reproduktif çağda ortaya çıkmakla birlikte, çocukluktan ileri yaşa kadar herhangi bir dönemde görülebilir (1-4). Dünyada ve Türkiye’de kanser olan her dört kadından biri meme kanseridir ve yaşamı süresince sekiz kadından birinde meme kanseri gelişecektir (2,5,6).

ABD’de yaklaşık olarak yılda 100.000 yeni vaka tanı alır ve yaklaşık olarak 30.000’i bu hastalıktan ölür (3).Türkiye’de meme kanseri insidansı(100.000’de), yıllara göre 2006 yılında 37.6, 2007 yılında 38.5, 2008 yılında 41.6 olarak bildirilmiştir. Bu olguların %42,5’i 15-49 yaşları arasında yer almaktadır (2,7). Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu’nun meme kanserli hasta veri seti (2005-2009) bulgularına göre ise kadınların %48’i 50 yaşından önce, %17’si ise 40 yaşın altında meme kanseri tanısı almaktadır (5).

Yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarla meme kanseri gelişiminde etkili risk faktörleri araştırılırken, erken tanı ve etkili tedavinin belirlenmesi için de çok sayıda araştırma devam etmektedir (8). Bu amaçla, özellikle prognostik ve prediktif faktörler ile hedefe yönelik tedaviler üzerine çalışılmaktadır.

Klinik ve patolojik olarak heterojenite gösterdiği bilinen meme karsinomlarında olduğu gibi, proliferatif ve atipik meme hastalıklarında da histolojik görünümün geniş yelpazede olması, bu lezyonlar içinde yer alan sayısız biyolojik değişikliğin göstergesidir ve karsinogenezde kompleks ve farklı yolların olduğuna işaret eder (4,9).

Kanser gelişimi ve yayılımı ile ilgili farklı görüşler ortaya atılmıştır. 1970’li yıllarda ileri sürülen “**klonal evolüsyonu teorisine**” göre kanser;

birkaç hücrede veya tek bir hücrede gerçekleşen mutasyona bağlı, hücre topluluklarında kontrolsüz çoğalma sonucu oluşur.

Bu teori üzerine **iki model (stokastik ve hiyerarşik model)** geliştirilmiştir.

-Stokastik modelde; tümördeki tüm hücrelerde tümörojenik olma potansiyeli eşittir.

-Hiyerarşik modelde; tümördeki bazı hücre alt kümelerinin tümörojenik kapasitede olduğu, geri kalanın değişik düzeylerde farklılaşmış, kendi başına tümör geliştirmeye uygun olmayan hücrelerden oluştuğu düşünülmektedir. Bu model tümörün kendini yenilemesinden tümör kitlesinin çoğunluğunu oluşturan farklılaşmış hücrelerin değil, KKH'nin sorumlu olduğunu ileri süren kanser kök hücre hipotezine uygundur (4).

KKH modeli yüzyıl öncesinde ileri sürülen, son 10 yılda da artarak ilgi çeken ve üzerinde çok sayıda araştırma yapılan bir kavramdır. KKH'nin, kanserin başlangıcı, ilerlemesi ve tekrarlamasına neden olduğu düşünülür (10,11). Son zamanlarda KKH ile ilgili yapılan çalışmalarda tümörü oluşturan hücrelerin hepsinin aynı olmadığı anlaşılmıştır. Kanserlerde sürekli çoğalan hücreler yanı sıra, farklılaşıp mitozu sona ermiş yenilenemeyen hücreler de bulunur. Deri, kemik iliği, kemik, barsak, meme gibi dokularda gelişen tümörlerin, bu dokulardaki normal diferansiye hücrelerin kaynağı olan kök hücrelere benzer hücrelerden köken aldığı ileri sürülmüş ve bu konu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. KKH hipotezine göre, kök hücrelerin mutasyonundan kaynaklanan tümörlerin daha heterojen bir yapıya sahip olduğu ve daha fazla metastatik potansiyel gösterdiği düşünülmektedir (4,12,13).

Meme kanserinde yeni tedaviler ile son yıllarda daha iyi SK oranları elde edilmektedir. Radyoterapi uygulaması sonrası dramatik iyileşmelerin olması yanı sıra erken evrede sistemik adjuvan tedavinin nüks ve mortaliteyi azaltması, yeni prognostik biyolojik belirteçlere ve ER / human epidermal growth faktör2 (HER2/neu) aşırı ekspresyonu olan kanser hücrelerini hedef

alan seçici sistemik tedavi kategorilerine verilecek yanıtın tahminine olanak sağlamıştır (14).

Tedavide kullanılmakta olan farklı protokolleri takiben kanserin tekrar ortaya çıkma nedeninin, KKH'lerinin yok edilememesi olduğu düşünülmektedir. Mevcut ilaçlar hızlı büyüyen kanser hücrelerini etkin bir biçimde öldürürken daha yavaş büyüyen kanser kök hücrelerine karşı etkisiz olmaktadır (4). Tedavi sonrası sessiz halde bulunan KKH'nin, barındırdıkları antiapoptotik proteinler sayesinde tümör nüksü ve metastazına neden olan ilaç rezistansına katkı sağlayabileceği ve yıllar sonra uzak metastazlara neden olabileceği ileri sürülmüştür (12,13).

Bu çalışmada; son yıllarda üzerinde çok durulan, gelecekte meme kanseri için de prognostik - prediktif faktörler olabileceği ve hedefe yönelik tedavide rol alabileceği ön görülen kök hücre belirteçlerinden ikisinin (SOX2 ve ALDH1) invaziv meme kanserlerinde çalışılması ve literatüre bir katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji:

Ektoderm kökenli büyük ter bezleri olan meme bezlerinin gelişimi, gestasyonun 5. haftasında fetusun ventral yüzeyinde meme (süt) çizgisi / sırtı adı verilen bir hat boyunca, iki tarafta bant şeklinde ektodermal kalınlaşma şeklinde başlar. Yedi haftalık bir embriyoda bu çizgi, gövdenin her iki yanındaki aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanır. Oluşumundan kısa bir süre sonra, meme çizgisinin büyük kısmı kaybolur ve küçük bir kısım torasik-pektoral bölgede devam eder. Bu aşamada meme çizgilerinin regresyonun yetersizliği postnatal yaşamda meme çizgisi boyunca herhangi bir yerde ektopik meme dokusu veya aksesuar meme başı görünümü ile sonuçlanabilir. Bu durum en yaygın aksillada, meme altı kıvrımı ve vulvada görülür (5,8,15-17).

Meme gelişiminin en erken evreleri büyük oranda cinsiyet hormonlarından bağımsızdır. Cinsiyet farklılaşması ilk trimestır sonlarında ER ve testosteron etkisi altında gerçekleşir (8,17).

Gebeliğin 15.haftasından sonra meme öncelikle mezenkimi etkileyen testesterona geçici sensivite gösterir. Testesteronun etkisi altında mezenkim, meme gland gelişiminde meme tomurcuğundan göğüs duvarı üzerine epitelyal bir sap çevresinde yoğunlaşır. Mezenkim içinde 16-24 adet solid epitelyal kordonlar gelişir ve meme glandları lob ve segmentlerine ayrılır. Fetal papiller dermisin bölümleri, gelişen epitelyal kordonları kaplar ve meme duktus ve lobullerini çevreleyen vaskülerize fibröz bağ dokusunu oluşturur. Kollajenden zengin retiküler dermis, deriyi meme parankimine bağlayan Cooper asıcı ligament şeklinde memeye doğru uzanır. Mezenkim bölümü, gebeliğin 20-32. haftaları arasında kollajenöz stroma içinde yağa diferansiye olur. Gebeliğin son 8 haftasında, mezenkimal parakrin etkilerin bir sonucu olarak, epitelyal kordonlar lobuloalveoler yapılar şeklinde dallanır, kanalize olur ve laktiferöz duktusları (süt kanalları) meydana getirir. Gebeliğin son birkaç haftasında fetal meme glandları maternal ve plasental steroid

hormonlarına cevap verir ve asiner bölümdeki epitelyal hücreler sekretuar aktivite kazanır (15-17).

Laktiferöz duktuslar başlangıçta küçük bir epitelyal çukura açılır. Bu çukurun altındaki mezenkim dokusunun proliferasyonu ile meme başı ve areolanın düz kasları oluşur. Meme başı çıkıntılı görünümünü doğuma yakın bir dönemde alır (8,15-17).

Gebeliğin ikinci trimesterinde ter bezleri, sebasöz bezler ve meme başı etrafında Montgomery bezlerine dönüşecek apokrin bezleri oluşur. Doğumda laktiferöz duktusların alveolleri olmadığından herhangi bir sekresyon oluşmaz. Areola ise doğumdan sonra beşinci aydan itibaren görünür hale gelir (5,8,15).

Pubertede ER ve PR artışıyla duktuslar alveolleri ve sekretuar hücreleri oluşturmak üzere dallanır. Her menstruel siklusa ufak tefek değişiklikler olsa da memelerin gelişimi gebelik ve laktasyon sonrasında tamamlanır. Dallanmış kanal uçlarında ortaya çıkan sekretuar alveollerin gelişimini uyanan anahtar hormonlar PR, prolaktin (PRL) ve human plasental laktojen (HPL). Laktasyon döneminde tomurcukların uç kısımlarından sekretuar asiniler gelişir (15,16).

2.2. Anatomi:

Erişkinde meme göğüs ön duvarında, yukarıda servikal fasia, aşağıda Cooper'ın süperfisial abdominal fasiası ile devam eden süperfisial fasianın içinde bulunur. Memenin toraks duvarına tutunduğu geniş tabanın sınırları superiorda ikinci kosta, inferiorda altıncı veya yedinci kosta, medialde sternum kenarından, lateralde orta aksiller çizgiye kadar uzanır. Meme tabanı, lateralde m.serratus anterior ve inferiorda m.obliquus eksternus abdominis kasının ve m.pektoralis majör kasının önündedir. Anatomik olarak iyi sınırlı olan meme derin yüzeyde pektoral fasiaya bitişiktir. Memenin apeksinde meme başını çevreleyen pigmentli alana areola denmektedir (5,16-18).

Kadınların yaklaşık %95'inde üst dış kadranın aksillaya doğru uzantısı vardır. Meme dokusunun bu kuyruğumsu uzantısı (Spence kuyruğu) aksillanın iç duvarının derin fasiasındaki bir hiatusa (Langer hiatusu) girer. Burası meme dokusunun derin fasianın altında bulunduğu tek yerdir (16,17).

Morfolojik olarak 3-5 cm yüksekliğinde, 10-12 cm çapında ve ortalama 150-200 gr ağırlığındadır. Laktasyonda ve gebelikte ağırlığı 400-500 gr'a kadar çıkar. Normal boyutlarını ergenlikten sonra kazanır, menopozdan sonra küçülür. Meme başını çevreleyen areola çapı 2-6 cm arasında değişir (8,17,18).

Erişkin meme dokusu duktus, duktul ve lobüloasiner ünitte oluşan glandüler elemanlar yanı sıra, miktarı bireysel farklılıklar ve yaşa göre değişen yağ ve bağ dokusundan meydana gelen stromadan oluşur ve üzeri deri ile kaplıdır (3,5,17).

Her meme, anatomik olarak sınırları net olmayan 15-20 adet irili ufaklı lob/segmentten oluşur. Her segment çiçekli bir ağaca benzeyen dallanan bir yapıdan oluşur. Lobüller, meme başına açılan toplayıcı duktuslara (gövde) drene olan duktul ve duktusların (ince ve kalın dallar) açıldığı çiçekleri temsil eder. Meme başının hemen altında duktuslar laktifer sinüsler şeklinde genişler. Sinüsler meme başı yüzeyinin hemen altında koni şeklinde ampullada sonlanır. Ayrıca duktal sistemler arasında anastomozlar bildirilmiştir (3,5,8,14,16,17).

Memeyi oluşturan bu lobların herbiri kanallarıyla birlikte birer anatomik birim olarak kabul edilirler ama cerrahi birim değildirler. Kanserler genellikle memenin terminal lobüler ünit biriminden başlar ve radial aksda duktus sistemi boyunca yayılır. İntraduktal yayılım radyal aks boyunca büyüyebilse de invaziv karsinom sıklıkla invazyonun başlangıç yerinden meme stromasına doğru merkezi yayılır. Memenin üst dış kadranı glandüler dokudan zengindir ve bu nedenle meme kanserlerinin yarısı bu alanda görülür (3,14).

2.2.1. Arterler:

Çok sayıda varyasyon olmakla birlikte meme arterial kanını başlıca üç kaynaktan alır:

- *İnternal torasik arter/ İnternal mammary arter:* Kanlanmanın %60'ını sağlar. Subklavian arterin dalıdır. Transvers torasik kasların arkasında sternumun dış kenarına paralel seyreder. Santral ve medialde yer alır.

- *Aksiller arterin dalları:* Lateralde yer alır.

- Lateral torasik arterler (en önemlisi)
- Üst torasik arter
- Torakoakromial turunkusun pektoral dalları
- Subskapüler arterler

- *İnterkostal arterler:* Memenin lateral yarısı üçüncü, dördüncü ve beşinci interkostal arterlerden ayrılan dallar tarafından beslenir (5,16,17).

2.2.2. Venler:

Memenin yüzeyel ve derin venöz drenajı vardır. Memenin derin venöz drenajı areola çevresindeki pleksustan başlar, parankimal dokudan arterlere eşlik ederek devam eder. Bu venler, v.torasika interna, v.aksillaris ve vertebral venöz pleksusa boşalan 3.,4.,5. interkostal venlerdir.

Meme kanseri v.torasika interna, v.aksillaris aracılığı ile akciğerlere, vertebral venöz pleksus aracılığı ile kemiklere ve santral sinir sistemine metastaz yapabilir. Karaciğer metastazları ise vena azigos ve sol gastrik ven dallarının özafagus alt ucunda, epigastrik ven ve falsiform ligaman üzerindeki portal sistemin küçük venlerinin göbek çevresinde oluşturduğu porto-kaval anastomozlar ile olur (5,16,17).

2.2.3. Lenfatikler:

Meme lenfatikleri aksiller, transpektoral, intramammarian olmak üzere üç büyük yolla drene olur.

Bölgesel lenf nodları;

1. Aksiller (ipsilateral): Pektoral minör kasıyla komşuluğuna göre gruplandırılan 20-40 aksiller lenf nodu vardır.

- *Level I*, alt grup lenf nodları, m.pektoralis minör laterali ve aşağısında yer alır.
- *Level II*, orta grup lenf nodları, m.pektoral minör arkasında yer alır.
- *Level III*, üst grup-apikal-infraklavikuler lenf nodları, m.pektoral minör üst kenarının yukarısındaki ve klavikulanın altındaki lenf nodları olup, bu nodlara metastaz daha kötü prognozu gösterir.

2. Internal mammarian (ipsilateral): Endotorasik fasiada sternum kenarı boyunca yerleşmiş interkostal boşluktaki lenf nodlarıdır.

3. Supraklaviküler: Supraklaviküler boşluktaki lenf nodlarıdır.

4. Intramammarian lenf nodları: Meme dokusu içindedir ve evreleme amacı ile aksiller lenf nodları gibi kodlanır.

Meme, başlıca aksiller lenf nodlarına drene olmaktadır. Bazı çalışmalarda sadece aksillaya drenaj %80-97, hem aksilla hem intramammarian lenf nodlarına drenaj %20-25 oranında, sadece intramammarian lenf nodlarına drenaj %3-6 oranında bildirilmiştir. Memede lenfatik pleksuslar memenin subareoler bölgesinde, interlobuler bağ dokusunda ve laktifer kanalların duvarlarında bulunmaktadır. Lenfatik drenaj, subareoler lenfatik pleksustan kontralateral memeye, intramammarian ve aksiller lenf nodlarına olmaktadır. Kadavra çalışmalarında lenfatik kanallara boya enjeksiyonu sonucu meme başı / areola kompleksi dahil tüm yüzeyel lenfatik kanalların Level I lenf nodlarına drene olduğu gösterilmiştir (5,14).

2.2.4. Sinirler:

Meme 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları ile inerve olmaktadır. 4. interkostal sinir dalları meme başını innerve eder. Ayrıca 2., 3. ve 6. interkostal sinirlerin lateral ve anteriorkutanöz dalları ile C3 ve C4'ten gelen supraklavikuler sinirler memeyi inerve edebilirler. Meme başının apikal bölümü yan taraflara göre daha yoğun duysal sinir sonlanmalarına ve Meissner's cisimciklerine sahiptir. Bu nedenle ağrı başta olmak üzere birçok uyarana duyarlıdır (5).

2.3. Histoloji:

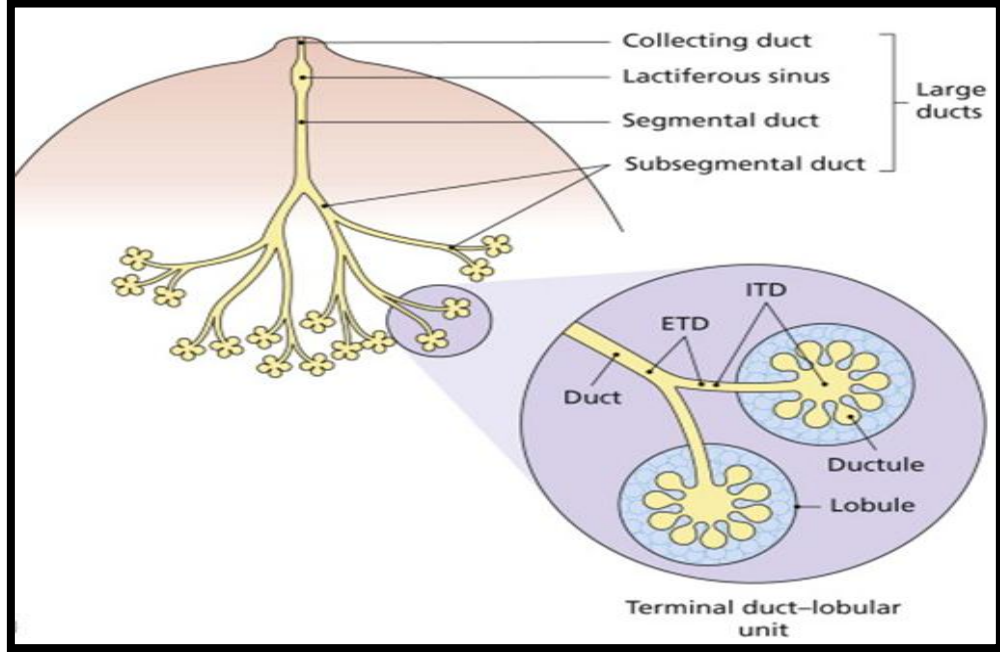
Meme dokusu, fonksiyonu yenidoğan beslenmesi için süt salgılamak olan modifiye ter bezleridir. Gebelik tamamlandıktan sonra laktasyon esnasında gelişimini tamamlar ve gebelik hormonlarına maruz kalmamış meme dokusuna göre kanserojenlere karşı direnç kazanmış olur (5,8,19).

Erişkin bir meme dokusu, bağ dokusu, bol miktarda yağ dokusu ve dermisten derin fasiaya kadar uzanan Cooper ligamenti ile ayrılan, birleşik tübüloalveoler tipte 15-25 lob / segmentten oluşmuştur. Her lobun içindeki lobüller sırasıyla subsegmental duktus, segmental duktus ve toplayıcı (laktiferöz) duktus ile meme başına açılır. Derin areoler bölgede her laktifer duktus genişleyerek ufak bir rezervuar görevi gören bir sinüs oluşturmaktadır (Şekil 2.3.1) (3,5,8,19).

Memenin iki temel yapısı vardır; terminal duktal lobüler unit (TDLU) ve büyük duktus sistemidir. TDLU meme bezlerinin yapısal ve fonksiyonel üniteleridir. Her TDLU, intralobüler duktustan ve buna bağlı kör olarak sonlanan meme bezi kesecikleri olan sakküllerden veya duktullardan oluşmaktadır. Bu sakküller gebelik ve laktasyon esnasında salgılanan hormonların etkisiyle asini veya alveol adı verilen sekretuar ünitelere diferansiye olmaktadır. Bir TDLU üzüm salkımına benzer. Meme lobüllerinin büyüklüğü ve her lobüldeki asini sayısı oldukça değişkendir. Subgross anatomik çalışmalar göstermiştir ki, duktal olarak adlandırılan (kist, duktal epitelyal hiperplazi, duktal karsinoma in situ(DCIS)) çoğu lezyon gerçekte

TDLU'den kaynaklanmaktadır. Memedeki patolojik değişikliklerin çoğunu oluşturan in situ ve invaziv karsinomların genellikle TDLU'den kaynaklandığı düşünülür (3,5,17,19).

Şekil 2.3.1 . Memenin duktus sisteminin şematik görünümü (3)



Meme stromasını bağ dokusu, hücreler ve ekstraselüler matriks (ESM) oluşturmaktadır. Üç tip bağ dokusu vardır: Lobüllerin içinde (intralobüler) gevşek bağ dokusu, lobüllerin arasında (interlobüler) yoğun irregüler bağ dokusu ve yağ dokusu (interlobüler). Meme stroması sadece yapısal destek sağlamamakta, aynı zamanda epitelyal-stromal etkileşimler, hücresel gelişim ve diferansiasyonda rol oynamaktadır. İnterlobüler bağ dokusu primer olarak fibroblast ve adipositlerden oluşurken, intralobüler bağ dokusu primer olarak fibroblastlar oluşmakta olup; ayrıca lenfositler, eozinofiller, plazma hücreleri, makrofajlar ve mast hücrelerini de içermektedir. Sınırları belirgin ve hormonlara duyarlı olan intralobuler stromada, alveoller ve duktuslar çevresindeki bazal membranı da saran fibroblastlar birbirleriyle ağ şeklinde bağlanmıştır. TDLU'deki intralobuler stromada elastik lif bulunmaz iken interlobüler stromada büyük duktuslar çevresinde daha az özelleşmiş bir stroma ve iyi gelişmiş elastik lif tabakası bulunur. İnterlobüler fibroblastlar CD34 (erken kök hücre benzeri hücre belirteci) pozitifdir. İnterlobüler fibroblastlar meme kanseri metastazlarında rol

oyunayan bir enzim olan hücre yüzey enzimi dipeptidil peptidaz IV açısından pozitif iken, intralobüler fibroblastlar negatiftir. İnsan meme fibroblastlarının epitelyal hücrelerin proliferasyonunu inhibe etme özelliği mevcuttur. Ancak fibroblastların epitelyal hücrelere oranları yüksek ise fibroblastlar epitelyal hücre proliferasyonunu artırmaktadır (3,5,17).

Laktifer duktus epiteli meme başı orifisine yakın kalınlaşmaya başlar ve sonra tabakalaşma gösteren çok katlı yassı epitele dönüşür. Laktasyonda olmayan bir memede orifis genellikle keratin bir tıkaçla kapalıdır (5,19).

Duktal-lobüler sistem boyunca epitel iki tabakalıdır. Luminal iç yüzeyde epitelyal hücre tabakası ve dış yüzeyde bazal membran üzerinde yıldızimsı myoepitelyal hücre tabakasından oluşur (3,5,17,19).

Meme duktus ve lobüllerini döşeyen luminal epitel hücreleri, küboidal/kolumnar şekilli, tipik olarak soluk eozinofilik sitoplazmalı ve uniform oval nükleusludur. Asıl fonksiyonu süt sekrete etmektir. Küçük duktuslar basit kübik epitel ile, büyük duktuslar tabakalı kolumnar epitel ile döşelidir. Tüm bu yapılar, duktus çapına bağlı olarak bir veya daha fazla sıralı fibroblastlar ile çevrilidir (5,8,17,19).

Luminal epitel hücreleri, İHK olarak sitokeratin (CK) 7,8,18 ve 19 gibi düşük moleküler ağırlıklı CK'ları ve epitelyal membran antijeni (EMA) eksprese eder. Bu tabaka human milk fat globule membran antijen (HMFG), a-laktalbumin, mammaglobin ve gross cystic disease fluid protein (GCDFFP-15) ile ilişkilidir. Bu hücreler, apektse yakın lateral yüzeylerinde, birbirlerini kemer gibi saran E-kadherin denen bir transmembran proteini ile bağlantı halindedir (3,5,17).

Myoepitelyal tabaka hemen her zaman var olmakla beraber zorlukla seçilebilen sıkışmış nükleuslu düzleşmiş hücrelerden, geniş berrak sitoplazmalı belirgin epitelooid hücrelere kadar çok değişik görünümde olabilir. Bazen de düz kas hücrelerini anımsatan yoğun eozinofilik sitoplazmalı iğsi şekilli özellik gösteren myoid görünümde olabilir. Myoepitelyal tabaka, duktal sistemin sonlarına doğru ve alveollerde gittikçe incelmektedir.

Sekretuar lüminal hücrelerin bazal kısmıyla ilişkili olan myoepitelyal hücreler, düz kas hücrelerindeki cisimciklere ve düz kas proteinlerine sahip olduklarından, düz kas hücrelerinin pek çok özelliklerini taşıyan gerçek epitelyal hücrelerdir. Desmozom ve hemidesmozomları içeren bu hücreler aynı zamanda büyüme faktörü reseptörleri eksprese etmektedir. Bu hücrelerde ekstraselüler matrikse yapışmayı sağlayan, intraselüler sinyal mekanizmalarını aktive eden reseptörler olan integrinlerin ekspresyonu fazladır. Aynı zamanda matriks metalloproteinaz (MMP) ve ESM'nin yapısını değiştiren MMP inhibitörleri salgılamaktadır. Myoepitelyal hücreler kontraksiyonlarla sütün meme başından boşalmasına neden olurken, aynı zamanda epitelyal polariteyi sağlayan alttaki bazal membran proteinlerini de sekrete etmektedir. Bu hücreler adezyonda rol oynayan bir glikoprotein olan fibronektini, bazal membranı oluşturan diğer glikoproteinler olan laminin ve kollajen IV yanısıra bunları birbirine bağlayan nidojeni de depolamaktadır. Ayrıca lüminal hücrelerin büyümesinde, gelişmesinde ve duktal dallanmada rol oynarlar (3,5,17). Myoepitelyal hücrelerin, anjiogenezisi engellemesi ve apoptozisi uyarması ile tümör hücrelerinin büyümesini ve invaziv davranışını engellediği düşünülür. Myoepitelyal hücrelerin ürettiği maddelerden maspin, tümör süpresör olarak fonksiyon görür ve in vivo metastazı engelleyebilir. Böylece myoepitelyal hücrelerin doğal tümör süpresör olarak rol oynadıkları düşünülür (20).

Myoepitelyal hücreler İHK olarak S-100, aktin, kalponin, düz kas myozin ağır zincir, p-kadherin, maspin, p63, CD10, p75 ve CD109 ile gösterilebilir. Ayrıca myoepitelyal hücreler CK 5/6,14 ve 17 gibi yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinleri eksprese ederler. Ancak CK14 ekspresyonu büyük duktuslar ve terminal duktuslar ile sınırlıdır; intralobüler duktal ve asinilerin myoepitelyal hücrelerinde eksprese olmaz. Kaldesmon ise duktal kısımdaki myoepitelyal hücrelerde eksprese olur (3,17).

Diferansiye luminal epitelyal hücre belirteçleri ve myoepitelyal hücre belirteçlerinin ekspresyonu yokluğunda, yüksek moleküler ağırlıklı CK 5 ve 14'ü eksprese eden, duktal-lobüler sistem boyunca düzensiz şekilde dağılmış üçüncü bir hücre tipi vardır. Bu hücrelerin luminal epitelyal hücreler ve

myoepitelyal hücrelerin ikisine de diferansiye olabilen kök hücreleri yansıtan progenitör hücreleri temsil ettiği kabul edilmektedir (3,17).

Tüm tübüloalveoler sistem myoepitelyal tabakanın dış tarafında, tip IV kollajen, laminin, nidojens 1-2, perlekan ve fibronektinden oluşan bazal membran ile çevrilidir. Bazal membran histokimyasal olarak retikülin boyası ile gösterilebilir (3,5,17).

Puberte öncesi meme bezleri laktiferöz sinüs ve duktuslardan oluşur. Puberte sırasında ovaryumdan salgılanan siklik ER'ye bağlı stromal kollajenöz doku artar, duktusların uzaması ve dallanması ile karakterli duktal sistem gelişimi ve yağ dokusu birikimi gerçekleşir. ER, meme epitelyal kök hücre ayrılmasını başlatır, ancak PRL, insülin ve growth hormon (GH) sürecin devamlılığı için gereklidir. HPL ve tiroksin hormonları duktal epitelyal hücrelerde DNA sentezini etkiler. ER'i takiben PR maruziyeti, yağ dokusu artışı kadar lobuloasiner gelişimi de sağlar. Gebelik ve laktasyonda, ER, PR, PRL ve GH etkisi altında, her lobül içerisinde epitelyal hücre proliferasyonu ve lobüloalveoler diferansiasyona sekonder asinüslerin ve lobüllerin sayısında dramatik bir artış meydana gelir. Postmenopozal dönemde de hormon seviyelerinin düşmesine bağlı olarak intralobüler stroma ve asinüslerde azalmaya bağlı TDLU atrofisi mevcuttur. Buna ek olarak stromal adipoz doku artar (3,5,8,17).

Meme başı derisi çok incedir ve ER'ye duyarlıdır. Meme başı ve areola strafiye skuamöz epitel ile kaplıdır. Epitelde berrak hücreler olabilir, Paget's hücreleri ile karıştırılmamalıdır. Areolada ter bezleri ve küçük yağ bezleri (Montgomery) bulunmaktadır. Montgomery bezleri sadece areolada bulunur ve ter bezlerinin laktiferöz (süt) bezlerine dönüşüm sürecinin ara formları olduğu düşünülür. Bu bezler laktasyon döneminde meme başının kaygan duruma gelmesini sağlarlar. Meme başı stroması ışınsal ve dairesel düz kas hücreleri içeren yoğun irregüler bağ dokusundan oluşmaktadır. Düz kas liflerinin kontraksiyonu meme başı ereksiyonunu ve areolanın buruşuk olmasını sağlamaktadır (3,5,8,16,17).

3. MEME KANSERİ

3.1.Epidemiyoloji:

Meme kanseri, kadınlarda görülen bütün kanserlerin %23'ünü oluşturur iken gelişmiş ülkelerde bu oran %27'e ulaşmaktadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %14'ünden sorumlu olan meme kanseri akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almakta olup, 40-59 yaş arası kadın ölümlerinin de ana nedenidir. Her sekiz kadından birinde hayatı boyunca meme kanseri gelişeceği düşünülmektedir. Çoğu epitelyal tümör gibi meme kanseri insidansı yaşla beraber artar (1,3,5,6).

Dünyada meme kanseri insidansı bölgesel olarak değişmektedir. Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da yüksek (yılda 100.000 kadında 91.4 yeni vaka), Güney Avrupa ve Latin Amerika'da orta, Asya ve Afrika ülkelerinde düşük insidansa sahiptir. Ancak son yıllarda Afrika ve Asya ülkelerinde de hızlı bir artış olmuştur (1,5).

ABD'de mamografinin yaygın kullanımı ile beraber meme karsinomunu saptamada belirgin bir artış görülmektedir. Tespit edilen bu vakaların çoğunun çapı 20mm'nin altında veya in situ şeklinde sınırlı lezyonlardır (3).

Sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde yüksek insidans beklenmekle beraber Japonya'daki insidansı diğer gelişmiş ülkelerin yarısı kadardır. Japonya ve Çin'in yoksul bölgelerinde, 1970'ten bu yana ekonomideki batı tarzı gelişim ve doğurganlığın batıya benzemesi nedeni ile meme kanseri görülme oranında artış izlenmektedir (5,8).

Coğrafik çeşitlilik, yaşam şekli ve düşük riskli alanlardan yüksek riskli alanlara göç eden toplum çalışmaları ile bir-iki jenerasyon içinde göç eden toplumun riskinin, yaşadığı ülkeye yaklaşması bu hastalığın etyolojisinde çevresel faktörlerin önemli bir rolü olduğunu gösterir (1,8).

Uluslararası Kanser Ajansı 2012 verileri özellikle meme kanserindeki artışa dikkat çekmiştir. Kadınlarda meme kanseri insidansının bir önceki tahminlere göre %20, meme kanserinden ölümlerin ise %14 arttığını belirtmiş

ve bu artışın özellikle yaşam koşullarındaki değişimden kaynaklandığını ifade etmiştir. Meme kanseri insidansı gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek, meme kanserinden ölüm ise gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha düşüktür (2,5).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kansere Daire Başkanlığı'nın verilerine göre, 2009 sonu itibari ile kadınlarda en sık görülen kanser tipi meme kanseridir ve her dört kadın kanserinden birisi olmaya devam etmektedir. Türkiye'deki insidansı 40/100.000 civarındadır (2). Özmen V.'nin (21) yaptığı çalışmada, ülkemizdeki meme kanseri sıklığı ve mortalitesinin arttığı, toplum tabanlı tarama programı ve farkındalığın olmaması nedeni ile evre 0 ve I meme kanseri oranının düşük olduğu ortaya konmuştur .

3.2. Risk faktörleri:

Meme kanseri gelişiminde esas risk faktörleri hormonal ve genetik (aile öyküsü) olmak ile beraber, diyet ve reproduktif faktörleri de kapsayan multifaktöriyel nedenler etkilidir. Etiyolojik faktörlerin etkisi intrauterin süreçte başlar ve farklı zamanlarda değişen risklere maruziyet ile devam eder (1,6).

Yaş: Tanıda ortalama yaş 64'tür. Yaşla beraber görülme sıklığı artmasına rağmen çocukluktan ileri yaşa kadar herhangi bir dönemde görülebilir. Bazı ailesel olgular dışında 25 yaş altında nadiren görülür. Olguların %77'si 50 yaş üzerindedir (1,3,6,9).

Menarş yaşı ve menopoz: Erken menarş, geç menopoz riski artırır. Onbir yaşından önce menarş olanlarda, 14 yaşından sonra olanlara göre %20 daha fazla risk vardır. Meme kanseri insidansı, ER, PR, androjen (AR) sentezinin azaldığı menopoz öncesinde, yaş ile beraber artar (%2'den %8'e). Hiperandrojenik plazma hormon profili postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini artırır (1,3,6,9).

İlk canlı doğum: Reproduktif yaşam hikayesi meme kanseri ile ilişkilidir. İlk gebeliği 20 yaş öncesi olan kadınlarda, nulliparlar ve 35 yaşından sonra ilk doğumunu yapanlara göre risk yarı yarıya azalır (1,3,6).

Birinci derece akrabada meme kanseri ve genetik yatkınlık: Tüm meme kanserlerinin %5-10'u aileseldir. Anne, kardeş ve kız çocuğu gibi akrabalarda meme kanseri varlığı, insidansı 2-3 kez artırır. Ailesel meme kanserlerinde erken yaşta ortaya çıkma ve bilateralite olasılığı diğerlerine oranla daha yüksektir (3,6). *BRCA1* ve *BRCA2*, meme kanseri gelişimini artıran iki gen olarak tanımlanmıştır;

- *BRCA1*, 17q21 kromozomunda lokalizedir.

- *BRCA2*, 13q12.3 kromozomunda lokalizedir.

Bu iki gen, herediter meme kanseri ve over kanseri sendromuna neden olurlar. Mutasyon testinin pozitifliği yakın takip ve profilaktik mastektomi gibi bireylerin bir kısmını etkileyici kararlara yol açabilir (1,3).

Ayrıca diğer genetik mutasyonlara bağlı sendromlarda da meme kanserleri tanımlanmıştır;

- *CHEK2 mutations* (Li–Fraumeni 2 syndrome?), *CHEK2* (22q 12.1) lokalizasyonlu

- Diğer *FANC genleri*, *PALB2/FANCN* (16p12), *FANCA* (16q24.3), *FANCE* (6p22–p21), *BRIP1/FANCI* (17q22) lokalizasyonlu

- Familial linitis plastica type gastric cancer and lobular breast carcinomas syndrome, *CDH1* (16q22.1) lokalizasyonlu

- Louis–Bar syndrome, *ATM* (11q22.3) lokalizasyonlu

- Li–Fraumeni syndrome, *TP53* (17p13.1) lokalizasyonlu

- Cowden syndrome, *PTEN* (10q23.31) lokalizasyonlu

- Bannayan–Riley–Riviera syndrome, *PTEN* (10q23.31) lokalizasyonlu

- Peutz–Jeghers syndrome, *STK11* (19p13.3) lokalizasyonlu

- Lynch cancer family syndrome II, *MSH2* (2p22–p21), *MSH3* (5q11–q12), *MSH6* (2p16), *MLH1* (3p21.3), *PMS1* (2q31–q33), *PMS2* (7p22) lokalizasyonludur (3).

Meme biyopsisi: Önceden meme biyopsisinde atipili duktal hiperplazi (ADH) olması risk ile ilişkilidir (3,6).

İrk: Meme kanseri insidansı ırklar arasında da farklılık gösterir. Beyazlarda zencilere göre daha fazla görülür ancak zencilerde görülen daha genç yaşta ortaya çıkar ve agresif seyirlidir. Kırk yaşından genç siyah kadınlarda meme kanseri tanısı beyazlara göre daha fazladır. Bu gruptaki tümörler sıklıkla hormon reseptörleri içermez, p53 mutasyonuna sahiptir ve tümörün nükleer derecesi yüksektir. Kafkasyalı kadınlarda meme kanseri en yüksek orandadır. Gelecek 20 yıl içinde 50 yaşında meme kanseri gelişme riski Kafkasyalılarda 1/15, Afrikalı Amerikalılarda 1/20, Asya/Pasifik adalılarda 1/26 ve Hispaniklerde 1/27 olarak tahmin edilmektedir (5,6,8).

ER kullanımı: Oral kontraseptifler meme kanseri riskini çok artırmazlar. Postmenopozal hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımı meme kanseri gelişme riskini hafif yükseltir, ölüm riskini yükseltmez. Endojen ER, oofektomi ile azaltıldığında meme kanseri riski %75 kadar düşer. Endojen hormonlardan seks steroidleri (AR, ER, PR) ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, bu hormonların meme kanseri gelişiminde önemli bir role sahip oldukları ile ilgili güçlü kanıtlar vardır (1,3,6).

Radyasyon: Genç yaş ve yüksek radyasyon birlikteliğinde risk artar. Modern mamografi cihazlarında düşük doz radyasyon kullanılır ve meme kanseri üzerine etkisi yoktur (3,6).

Karşı meme/endometriumda karsinom: Aynı risk faktörlerini taşıdıklarından artmış risk mevcuttur (6).

Coğrafik etki: ABD ve Avrupa'da insidans diğer ülkelere göre 4-7 kez fazladır (1,3,6).

Diyet: Tanımlanmış epidemiyolojik bilgiler meme kanserinin hayvan yağ ve proteinlerinden zengin yüksek kalorili diyet ile karakterli "batı tarzı yaşam" sürdüren gelişmiş toplumların bir hastalığı olduğunu açıkça ortaya çıkarmıştır. Orta ve kuvvetli alkol tüketimi meme kanseri riskini artırır. Bazı çalışmalarda β -karoten alımının riski düşürdüğü gösterilmiştir (1,6).

Obezite: 40 yaşından genç obez kadınlarda anovulatuvar siklus ve düşük PR düzeyine bağlı risk azalır. Ancak postmenopozal obez kadınlarda yağ depolarındaki ER'e bağlı olarak risk artar (3,6).

Egzersiz: Kesin olmamakla birlikte, egzersiz yapan premenopozal kadınlarda risk azalır (1,6).

Emzirme: Önceden güçlü bir faktör olduğu düşünülen laktasyonun koruyucu etkisinin uzun dönem emzirme (2 yıldan fazla) ile sınırlı olduğu bildirilmiştir. İnfertilite de emzirme eksikliğinden dolayı bir risk faktörü gibi görünmektedir (1,6).

Meme protezi: Meme kansinimleri (esas olarak DCIS) bazen protez mamoplasti geçiren kadınlarda da saptanır. Ancak daha önce yayınlanmış çalışmalarda genel popülasyondan ne daha düşük ne de daha yüksek olduğu gösterilmiştir (3).

Çevresel toksinler: Organoklorin pestisitlerin, östrojenik etkiden dolayı risk oluşturduğu düşünülmektedir (6).

Sigara: ABD cerrahlarının 2004 bildirisine göre sigara ve meme kanseri arasında ilişki yoktur. Ancak Kanadalı araştırmacıların 2009'da yaptığı araştırmaya göre premenopozal ve postmenopozal kadınlarda meme kanseri ile sigara ilişkili bulunmuştur. Hatta premenopozal meme kanseri ile pasif içicilik arasında bir ilişki de tanımlamışlardır (1,3).

Tek nükleotid polimorfizmi: Son zamanlardaki çalışmalar meme kanserinde riski artıracabilecek genetik değişiklikleri tanımlamaya çalışmaktadır. Şu andaki sonuçlar net değildir (1,3).

Diğerleri: Meme karsinomu ve meningiom arasında ilginç bir ilişki vardır. Ayrıca Ataksi-telenjektazi ve Cowden sendromlu hastalarda da meme kanseri riskinin fazla olduğunu bildiren çalışmalar vardır (3).

3.3. Klinik:

İnvaziv meme karsinomunun en yaygın klinik belirtisi palpabl kitle olmakla birlikte, deri çekintisi, meme başı inversiyonu, meme başı akıntısı da

ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Nadiren memede herhangi bir anormallik olmaksızın aksiller lenf nodlarının büyümesi şeklinde de görülebilir (1,5).

Meme hastalarının lokal muayenesi, meme ve aksiller alandaki kitlelerin birlikte değerlendirilmesi ile yapılır. Klinik muayene, özellikle de palpasyon, meme hastalıklarını değerlendirmek ve saptamak için geleneksel bir yöntemdir. Ancak mamografide saptanan tümörlerin sadece %60'ının palpabl olduğu unutulmamalıdır. Fizik muayenede, aksillada ele gelen lenf nodu bulunmayan hastaların diseksiyon sonrası patolojik olarak lenf nodu metastazı (LNM) olma olasılığı %30-40 olarak bildirilmiştir. Ayrıca dış kadran tümörlerinde %52, iç kadran tümörlerinde %39 aksiller LNM olabileceği bildirmiştir (3,5,9).

Meme kanserleri lokalizasyon olarak sıklık sırasına göre üst dış (%50), santral (%17), üst iç (%15), alt dış (%10), alt iç kadranda (%5) görülür. %3'ü oranında da difüz (masif veya multifokal) görülür. Bazı çalışmalarda meme karsinomunun sol memede daha sık olduğu bildirilmiştir (3,5,9).

Meme kanserinin bütün semptomlarına benign meme hastalıkları da neden olabilir. Görüntüleme ile değerlendirme ve ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) / core biyopsi ile histolojik örnekleme, tanıyı koymada yol göstericidir. Klinik özellikleri gözönünde tutulduğunda; benign olduğu düşünülen olguların %15'i, malign olarak düşünülen olguların %10'unun yanlış yorumlandığı tespit edilmiştir. Aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde de hata olabilir. Klinik olarak metastaz olduğu düşünülen lenf nodlarının %15'inde mikroskopik olarak metastaz bulunamayabilir (1,3).

Teorik olarak 40 yaş üstü kadında fizik muayenede saptanan bir kitle aksi ispatlanıncaya kadar malign olarak kabul edilmeli ve tanısal işlemler bunu ekarte etmeye yönelik olmalıdır. Bununla birlikte meme kanserlerinin yaklaşık %30'unun 50 yaş ve altında görülebileceği de akılda tutulmalıdır. Fizik muayene, mamografi ve iğne biyopsisi benign özellikte ve birbirleri ile uyumlu ise malignite riski oldukça düşüktür (1,3).

Amerikan Kanser Derneği'nin asemptomatik kadınlarda meme kanser tarama rehberindeki önerilerinde 40 yaş ve üzeri kadınlar için her yıl meme muayenesi ve her yıl mamografik inceleme yapılması önerilmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi tarafından toplum bazlı tarama 50 yaş üzerinde kadınlara 2 yılda bir önerilmektedir (5).

Özellikle ele gelmeyen küçük boyutlu kitleye sahip, asemptomatik olgularda en önemli tanı aracı olan mamografi, 40 yaş üzeri kadınlarda da meme kanseri taraması için temel bir görüntüleme yöntemidir. İnvaziv meme kanseri mamografide yaygın olarak kalsifikasyon içeren veya içermeyen sınırları düzensiz kitle şeklindedir. Ayrıca sadece yapısal distorsiyon, fokal asimetrik yoğunluk veya kalsifikasyon şeklinde de olabilir. Yoğun memelerde mamografiye ek olarak sensiviteyi artırmak için ultrasonografi (USG) eklenebilir. Mamografide artmış meme dansitesi meme kanseri için bir risk faktörüdür(1,5).

Kırk yaş altı kadınlarda USG tek başına bir seçenek olarak kullanılır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemi, tanı almış meme kanserlerini lokal evrelemede ve BRCA1/BRCA2 mutasyon taşıyıcıları gibi çok yüksek risk altında olan kadınları taramada sınırlı olmakla beraber, meme kanserini saptamada en sensitif yöntemdir (1,3).

Günümüzde tedavi; lokal veya bölgesel cerrahi (mastektomi veya meme koruyucu) ve postoperatif radyasyon kombinasyonunun kullanılmasını ve sistemik hormonal tedavi veya kemoterapi veya her ikisinin de kullanımını içermektedir. Ayrıca meme kanseri tanısı sırasında, endikasyon var ise aksiller sentinal lenf nodu biyopsisi yapılarak, aksiller LNM hakkında bilgi edinilir. Aksiller LNM değerlendirmek, hastalığın evrelendirilmesi, daha doğru bir prognoz tahmininin yapılabilmesi, aksillada lokal kontrolün sağlanması ve adjuvan tedaviye karar vermede önemlidir. Aksiller lenf nodu diseksiyonu meme kanserinin cerrahi tedavisinde uzun süreden beri uygulanan standart bir girişimdir. Ayrıca aksilla sadece radyasyonla da tedavi edilebilir (5,6).

3.4. Patoloji:

Meme tümörlerinde en yaygın kullanılan histopatolojik sınıflama Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO/DSÖ) önerdiği sınıflamadır (Tablo 3.4.1). Bu sınıflama en son 2012 yılında güncel bilgiler ışığında yenilenmiştir.

Tablo 3.4.1. Memenin malign epitelyal tümörleri WHO/DSÖ, 2012 sınıflaması

❖ Mikroinvaziv karsinom	
❖ İnvaziv meme karsinomu	
• Spesifiye edilemeyen invaziv karsinom	○ Pleomorfik karsinom ○ Osteoklast benzeri stromal dev hücreli karsinom ○ Koryokarsinomatöz özellikli karsinom ○ Melanotik özellikli karsinom
• İnvaziv lobuler karsinom	○ Klasik lobuler karsinom ○ Solid lobuler karsinom ○ Alveoler lobuler karsinom ○ Pleomorfik lobuler karsinom ○ Tubulolobuler karsinom ○ Mikst lobuler karsinom
• Tubuler karsinom	
• Kribriform karsinom	
• Musinöz karsinom	
• Medüller özellikli karsinom	○ Medüller karsinom ○ Atipik medüller karsinom ○ Medüller özellikli spesifiye edilemeyen invaziv karsinom
• Taşlı yüzük hücre diferansiasyonlu karsinom	
• İnvaziv mikropapiller karsinom	

• Spesifiye edilemeyen metaplastik karsinom	○ Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom ○ Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom ○ Skuamöz hücreli karsinom ○ İçsi hücreli karsinom ○ Mezenkimal diferansiasyonlu metaplastik karsinom - Kondroid diferansiasyon - Osseoz diferansiasyon - Mezenkimal diferansiasyon ○ Mikst metaplastik karsinom ○ Myoepitelyal karsinom
• Nadir Tipler	
Nöroendokrin özelliikli karsinom	○ Nöroendokrin tümör, iyi diferansiye ○ Nöroendokrin karsinom, kötü diferansiye (küçük hücreli karsinom) ○ Nöroendokrin diferansiasyonlu karsinom
Sekretuar karsinom	
İnvaziv papiller karsinom	
Asinik hücreli karsinom	
Mukoepidermoid karsinom	
Polimorfoz karsinom	
Onkositik karsinom	
Lipit zengin karsinom	
Glikojen zengin berrak hücreli karsinom	
Sebasöz karsinom	
Tükrük bezi/deri adneksial tip tümörler	○ Slindroma ○ Berrak hücreli adenom

- **Spesifiye edilemeyen invaziv karsinom (SEİK)**

İnvaziv meme kanserlerinin spesifik edilemeyen tipi, yaygın olarak spesifik edilemeyen duktal karsinom olarak bilinir ve invaziv meme kanserlerinin en büyük grubunu oluşturur. Yayınlanmış serilerde invaziv meme tümörlerinin %40-%75'ini oluşturan bu grup bütün invaziv meme kanserleri gibi 40 yaş altında nadir görülür (1,3). En son yapılan WHO/DSÖ, 2012 sınıflamasında isim olarak değişmiştir. İnvaziv duktal karsinom yerine spesifik edilemeyen invaziv karsinom terminolojisi kullanılmaya başlanmıştır.

Makroskopik özellikleri non-spesifiktir. İrregüler, yıldız şeklinde veya nodüler şekilli, sert kıvamda, <10 mm'dan >100 mm'e kadar çeşitli boyutlarda olabilir. Kesit yaparken kumlu hissi verebilir. Kesit yüzeyi genellikle sarı çizgili gri-beyaz renklidir (1,3,9).

Histopatolojik özellikleri olguya göre değişken olabilir. Bu histolojik tipi tanımlamak için spesifik tipleri dışlamak gerekir. Tümör sınırları, lobuler stroma içine ilerleyen ve normal lobuler uniti bozan yüksek derece infiltratif özellikten, itici sınırlara sahip özelliklere kadar olabilir. Yapısal olarak tümör hücreleri, kordonlar, kümeler ve trabeküller şeklinde dizilim gösterebilir. Bazı tümörler ise baskın olarak az miktarda stroma içeren solid veya sinsityal infiltratif patern ile karakterlidir. Olguların bir kısmında glandüler diferansiasyon, tümör hücre kümeleri arasında ortası luminalı tubuler yapılar şeklinde görünebilir. Seyrek olarak lobüler karsinomu düşündüren tek sıralı infiltratif alanlar ve targetoid özellikler olabilir, ancak sitomorfolojik özellikler lobüler karsinomun karakteristik özelliklerini taşımaz. Tümör hücreleri çeşitli morfolojik özelliklere sahiptir. Nükleus uniform veya iri multipl nükleollü yüksek derece pleomorfik, sitoplazma bol ve eozinofilik olabileceği gibi, mitotik aktivite seyrek veya çok yaygın görülebilir. Stromal komponent değişkendir. Çok veya az fibroblastik proliferasyon, belirgin hyalinizasyon ile fokal nekroz odakları içerebilir. Olguların bir kısmında lenfoplazmasitoid infiltrat tanımlanmıştır. SEİK'lerin %80'inde DCIS ile ilişkili odaklar bulunabilir (1,3,8,9).

- **İnvaziv lobüler karsinom (İLK)**

Meme kanserlerinin %5-15'ini oluşturur. İntrasitoplazmik lümen içeren küçük hücrelerin oluşturduğu invaziv bir karsinomdur. Fibröz stroma içerisinde tek sıra şeklinde lineer paternde düzenlenmiş veya tek tek non-koheziv şekilde dağılım yanı sıra normal duktusları çevreleyen targetoid paternde de görülebilir. Genellikle lobüler karsinoma in situ (LCIS) ile ilişkilidir (1,3,9).

- **Tübüler karsinom**

Tümörün %90'ından fazlasının tek sıralı hücreler ile döşeli lümeni açık iyi diferansiye tubüler yapıların oluşturduğu, meme kanserinin iyi prognozlu özel bir tipidir. İnvaziv meme kanserlerinin %2'sini oluşturur (1,3,8,9).

- **Kribriform karsinom**

Lezyonun %90'nından fazlası elek benzeri paternde belirgin kribriform boşluklar oluşturan köşeli adalar şeklinde düzenlenmiş tümör hücrelerinden oluşan, oldukça iyi prognoza sahip, memenin invaziv bir karsinomudur. Tüm invaziv meme kanserlerinin %0.3-0.8'ini oluşturur (1,3).

- **Medüller özellikli karsinomlar**

Medüller karsinom (MK), atipik medüller karsinom (AMK) ve medüller özellikli SEİK'leri kapsar. Bu tümörler; belirgin veya itici sınırlar, sinsityal büyüme paterni, yüksek nükleer grade'e sahip hücreler ve belirgin lenfoid infiltrasyon özelliklerini gösterirler.

MK, bütün meme karsinomlarının %1'den azını oluşturur. Görülme yaşı ortalama 45-52 arasındadır. Ancak %26'sı 35 yaş altında tanı alır. Özellikle BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında yaygın olduğu belirtilmektedir (1,3).

MK tanı kriterleri: Sinsityal büyüme paterninin tümörün %75'inden fazlasında görülmesi, tümörün sınırlarının belirgin veya itici özelliklere sahip olması, tubuler diferansiasyonun olmaması, belirgin ve difüz lenfoplazmatik stroma infiltrasyonu, bir ve/veya birkaç nükleol içeren yüksek grade'e sahip veziküle nükleuslu ve bol sitoplazmalı pleomorfik yuvarlak tümör hücrelerinden oluşmasıdır. Mitoz çok sayıdadır ve atipik dev hücreler

görülebilir. Bu tanı kriterlerinin tamamını karşılamıyor ise AMK ve medüller özellikli SEİK terimleri kullanılır (1,3,9).

- **Metaplastik karsinom**

Neoplastik epitelin, skuamöz ve/veya mezenkimal benzeri elementlere (iğsi, kondroid, osseoz ve rhabdomyoid hücreler vs.) diferansiasyonu ile karakterli bir grup neoplazmı kapsar. Bütün invaziv meme karsinomlarının %0.2-5'ini oluşturur. Histolojik diferansiasyonuna göre alt tiplere ayrılır:

- Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom
- Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- İğsi hücreli karsinom
- Mezenkimal diferansiasyonlu metaplastik karsinom
- Mikst metaplastik karsinom

Gen ekspresyon profiline göre bazal-benzeri subtip olduğu gösterilmiştir. Ancak özellikle iğsi hücre diferansiasyonlu grubunda, claudin düşük gen ekspresyon profili tanımlanmıştır. Tipik olarak üçlü negatif tümörlerdir. P53 mutasyonu çoğunda vardır. Epidermal growth faktör reseptör (EGFR) amplifikasyonu, %10-25'inde bildirilmiştir (1,3).

- **Apokrin diferansiasyon gösteren invaziv karsinom**

Herhangi bir İnvaziv karsinomdaki hücreler apokrin hücrelerin sitolojik özelliklerini gösterebilir. Fokal apokrin diferansiasyon SEİK'de yaygındır. Yaygın apokrin diferansiasyon invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %4'ünde görülür. Apokrin diferansiasyon alanlarında tipik olarak B- cell lymphoma 2 (Bcl-2) negatif, GCDFP-15 pozitifdir (1,3).

- **Müsinöz karsinom**

Tümörün %90'ından fazlasında büyük miktarda ekstraselüler müsin içerisinde yüzen genel olarak küçük ve uniform hücre kümeleri ile karakterli invaziv karsinomdur. Saf müsinöz karsinom bütün meme kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur. Sıklıkla 55 yaş üzeri hastalarda ortaya çıkar (1,3).

- **İnvaziv papiller karsinom**

İnvaziv komponentte %90'ın üzerinde düzensiz papiller morfolojiye sahip invaziv bir adenokarsinomdur. Gerçek invaziv papiller karsinomlar

nadirdir. İnvaziv komponent içeren solid papiller karsinom ve enkapsüle papiller karsinomlar yanlışlıkla invaziv papiller karsinom olarak sınıflandırılmamalıdır (1,3).

İnvaziv papiller karsinomdan ayrı olarak intraduktal papiller lezyonlar başlığı altında; intraduktal papillom, intraduktal papiller karsinom, enkapsüle papiller karsinom, solid papiller karsinom yer alır(1,3).

Intraduktal papillomlar; benign lezyonlardır. Papiller yapılarda myoepitelyal tabaka hemen her zaman vardır. Bazen ADH veya DCIS odakları olabilir. Bu odakların olduğu alanlarda myoepitelyal hücreler azalmış veya yoktur. Bir papillom içinde ≥ 3 mm DCIS ve < 3 mm ADH yer alıyor ise atipili papillom ve/veya DCIS'lu papillom olarak belirtilmelidir. Eşlik eden DCIS'lar yüksek grade'li ise yaygınlığının önemi yoktur. Bu lezyonların klinik önemi tam olarak bilinmemekle birlikte, çevre meme dokusunda ADH ve/veya DCIS odaklarının varlığı nüks açısından daha önemlidir (1,3).

Intraduktal papiller karsinom; malign non-invaziv neoplastik epitelyal proliferasyondur. Papiller yapılar içinde myoepitelyal hücre yok veya çok azdır. Tümörün içini doldurduğu duktus epitelinde myoepitelyal tabaka mevcuttur (1,3).

Enkapsüle papiller karsinom (intrakistik papiller karsinom); fibröz bir kapsül ile çevrili kistik kavitede neoplastik papiller yapılardan oluşur. Tipik olarak myoepitel tabaka kapsül içindeki papiller alanlarda ve içini doldurduğu duktus epitelinde yoktur. Bu lezyonun in situ ve invaziv karsinom arasında bir geçiş olduğu düşünülmektedir. DSÖ/WHO evreleme sistemine göre çevresinde invaziv karsinom yok ise Tis olarak kabul edilir(1,3).

Solid papiller karsinom; tipik olarak lezyon solid, selüler, nodüler yapılardan oluşur. Çevrede invazyon olmasada sıklıkla periferik myoepitelyal yoktur. İnvazyon olursa invazyonlu solid papiller karsinom ismini alır. Nöroendokrin ve müsinöz diferansiasyon olabilir. İn situ/ invaziv ayrımı zordur. Evrelemede Tis olarak kabul edilir (1,3).

- **İnvaziv mikropapiller karsinom (İMPK)**

Berrak stromal boşluklar ile çevrili küçük, çukur veya morul benzeri hücre kümelerinden oluşan bir karsinomdur. Neoplastik hücreler karakteristik

olarak “inside-out” büyüme paterni olarak bilinen ters kutuplaşma gösterir. Bu patern İHK olarak Mucin-1 (MUC-1) veya EMA ile gösterilebilir. Saf mikropapiller karsinom nadirdir, invaziv meme kanserlerinin %0.9-2’sini oluşturur. Bütün invaziv kanserlerin %7.4’ten fazlasında mikropapiller paternde alan bulunur (1,3).

3.5. Moleküler Gen Ekspresyon Profili Subtipleri:

Meme kanserleri, 2000 yılında intrensek gen seti ile gen ekspresyon profiline dayanarak önemli biyolojik ve klinik farklılıklar içeren bir kaç ana grupta toplanarak sınıflandırılmıştır. Gen ekspresyon profiline göre 5 subtipte ayrılır:

Luminal A: ER (yüksek oranda), PR, globin transcription factor 3 (GATA-3), forkhead box A1 (FOXA1), hepatocyte nuclear factor 3 (HNF3) eksprese ederler. HER2/neu negatiftirler. Endokrin tedaviye yanıt verir ve iyi prognozludur (3,4,22).

Luminal B: ER (düşük-orta oranda) pozitif, PR negatif olup, Ki67 proliferasyon indeksi yüksek ve HER2/neu (+)/(-)’dir. Ayrıca luminal A’ya göre yüksek oranda alkol dehidrogenaz 1B (ADH1B) eksprese ederler. Prognozu luminal A’lara göre daha kötü, diğer subtiplere göre daha iyidir (3,4,22).

HER2 pozitif : ER/PR (-), HER2/neu (+) meme tümörleridir. P53 mutasyonu sıktır. Prognozu kötüdür (3,4,22).

Bazal-benzeri tip (üçlü negatif): ER(-), PR(-), HER2(-) olup EGFR ve CK 5/6 eksprese ederler. BRCA1 mutasyonu ile ilişkilidir ve p53 mutasyonu içerirler. Prognozları kötüdür. Bu tip meme tümörleri TipA ve TipB olarak alt gruba ayrılabilir. TipB ek olarak mezenkimal belirteçleri eksprese eder (3,4,22).

Normal benzeri: Luminal A’ya benzer şekilde ADH1B yüksek oranda eksprese eder (3,4,22).

Ayrıca son dönemlerde **claudin düşük** tümörler olarak ayrı bir subtip tanımlanmıştır. Bunlar ER (-) /PR (-) /HER2 (-) olup kök hücre fenotip özelliklerini (CD44+/CD24-) gösterirler. Claudinler epitelyal hücrelerin sıkı bağlantı alanlarında yer alır. Bu tümörlerde E-kadherin kaybı da mevcuttur.

Bu grupta yer alan tümörler sıklıkla yüksek grade'e sahip SEİK, medüller karsinomlar ve metaplastik karsinomlardır (4).

Bu subtipleme sınıflaması göreceli olarak kabul edilmiştir. Gen ekspresyon paternlerinin çakıştığı olgular bildirilmiştir (22).

3.6. Histolojik Grade'leme (Derecelendirme)

SEİK ve bütün diğer invaziv meme karsinomlarında rutin olarak uygulanan, tubul/gland formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı değerlendirmesine dayalı olarak yapılan derecelendirme şeklidir (Tablo 3.6.1). Histolojik grade'lendirme, Elston&Ellis tarafından modifiye edilen Patey&Scarff ve Bloom&Richardson'nın orijinal yöntemi ile daha objektif olarak yapılır. Bu yöntem büyük oranda SEİK için ortaya çıkmıştır ancak spesifik tipler ve lobüler karsinom için de uygulanabilir. Birçok çalışma invaziv meme karsinomunda histolojik grade ve SK arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterir (1,3,8,9).

Tablo 3.6.1. İnvaziv meme kanserlerinde histolojik grade değerlendirme

Özellikler		Skor
Tubul ve gland formasyonu	Tümörün çoğu(>75%)	1
	Orta derece (10-75%)	2
	Az veya hiç yok(<10%)	3
Nükleer pleomorfizm	Küçük, düzenli uniform hücreler	1
	Orta derece boyut ve çeşitlilikte artış	2
	Belirgin çeşitlilik	3
Mitoz sayısı (mikroskop alanına bağlı)		1-2-3
Grade		Toplam skor
Grade I		3-5
Grade II		6 veya 7
Grade III		8 veya 9

3.7. Prognoz ve Prognostik faktörler

Meme kanserli kadınların prognozu çok değişkendir. 10 yıllık SK ortalama %55 civarındır. Prognoz, klinik ve patolojik faktörlerin büyük bir kısmıyla ilişkilidir (1,3,6,8,9).

Yaş: Tanı anında 50 yaş altında ise en iyi prognoza sahiptir. SK göreceli olarak 50 yaş üzerinde düşer ve özellikle de daha yaşlılarda düşüktür(1,3).

BRCA1 durumu: Önceki çalışmalar, BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında gelişen meme kanserinin adjuvan tedavi almadıysa daha kötü bir prognoza sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcı İsraili kadınlarda son yapılan büyük serili bir çalışmada, meme kanserinden ölüm oranlarının taşıyıcı olmayanlarla benzer olduğunu ortaya koymuştur(1,3,6).

BRCA1 protein ekspresyonu: İHK olarak nükleer BRCA1 ekspresyonunun azalması veya yokluğunun, birkaç olumsuz mikroskopik özellik ve daha kısa hastalıksız SK ile birlikte olduğu ve bu belirtecin sitoplazmik ekspresyonunun tümör nüksü ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir (3).

Gebelik ve oral kontraseptifler (OKS): Gebelik veya laktasyon süresince ortaya çıkan meme kanserlerinin genellikle HER2/neu yüksek ekspresyonu ve hormon reseptörlerinin düşük ekspresyonu ile karakterli agresif tümörler olduğu bilinmektedir. Bu grubun 5 yıllık SK oranları birçok seride %15-35 arasında değişir. OKS kullanımının meme karsinomu gelişimi ve SK üzerine etkisi ile ilgili tatmin edici bir kanıt bulunamamıştır (3,6).

Erken tanı: Erken saptanan tümörlerin, genellikle küçük boyuta sahip, aksiller LNM bulunmayan, daha iyi histolojik tipler olması nedeniyle iyi prognozlu olduğu düşünülmektedir (1,3,5).

İnvaziv karsinomun varlığı veya yokluğu: Meme karsinomu için en önemli prognostik belirleyicidir. İn situ karsinomlar mastektomi ile %100 tedavi edilebilir. Prognoz, in situ komponentin miktarı, multisentrisite insidansı ve indirekt olarak belki okkult invazyon ile koreledir. DCIS, duktal sisteme

sınırlıdır ve metastaz yapmaz. Ancak DCIS'in komedo tipinin, saptanabilen invazyon olmasa da bazen metastaz yapabileceği bildirilmiştir (1,3,6).

Tümör çapı: Primer tümörün çapı, nodal metastaz ve SK ile iyi bir korelasyon gösterir. Lenf nodu negatif tümörlerde tümör çapı, nüks oranı ve yayılımı ön görmede en güçlü faktörlerden biri olarak bilinmektedir. Tümör çapı 10mm'nin altında ve lenf nodu negatif meme karsinomu olan kadınlar, meme kanseri olmayan kadınlar ile aynı prognoza sahiptir. Tümör çapı 20mm'nin üzerinde olan meme karsinomlarının yarısından fazlasında lenf nodu metastazı bulunur. Bir çalışmada, tümör çapı ≤ 10 mm ve lenf nodu metastazı bulunmayan, modifiye radikal mastektomi ile tedavi edilmiş invaziv meme karsinomlu 111 hasta en az 10 yıl takip edilmiş ve sonuçta %75'i hastalıksız sağ kalmış, %4'ünde rekürren karsinom gelişmiş, %6'sı hastalıktan ölmüş, %15'i de diğer nedenlerden ölmüştür (1,3,6,8,9).

Lokalizasyon: Çoğu çalışmada, prognoz ve primer tümörün kadran lokalizasyonu arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak son bir çalışmada medial lokalizasyonun, lateral lokalizasyon ile karşılaştırıldığında sistemik nüks ve tümöre bağlı ölüm açısından daha yüksek risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Multisentrisite birden fazla meme kadranında tümör kitlesinin bulunmasıdır. Multifokalite ise aynı meme kadranında birden fazla tümör kitlesinin bulunmasıdır. Multisentrisite/multifokalite daha çok İLK'da beklenir. Multisentrisite ve prognoz arasındaki ilişki tartışmalı bir konudur. Son bir çalışmada, multisentrik tümöre sahip olan hastaların SKnin, tek tümör kitlesine sahip olanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (1,3,5,9). Vera-Badillo FE ve ark. (23) yaptıkları bir çalışmada multisentrisite/multifokalite bulunan meme tümörlerinde, tek odaklı olanlara göre daha az SK oranları, daha yüksek oranlarda LNM ve nüks olasılığı bildirmiştir.

Histolojik tip: Tipik SEİK ve İLK arasındaki prognostik farklılık önemli değildir. SEİK'in 10 yıllık SK %35-50 arası olup tüm invaziv meme kanserlerinin ortalama SKne benzer veya biraz daha düşüktür. Meme karsinomunun daha iyi prognozlu morfolojik varyantları; tubuler karsinom, kribriiform karsinom, medüller karsinom, saf müsinöz karsinom, papiller

karsinom, adenoid kistik karsinom ve sekretuar (juvenil) karsinom olup 10 yıllık SK %80-100 arasındır. Mikst müsinöz karsinomlar daha kötü prognozludur ve saf müsinöz karsinoma göre LNM insidansı daha yüksektir. Apokrin diferansiasyonlu karsinomlar, SEİK ile aynı klinik sonuçlara sahiptir. Bazen SEİK ve diğer spesifik tiplerde de görülebilen taşlı yüzük hücre diferansiasyonu en yaygın İLK'da görülür ve prognozu çok kötüdür. İnflamatuvar karsinomların geçmiş yıllarda kötü prognoz ile birlikte olduğu bilinmekte ise de mastektomiye takiben adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile tedavi sonucunda dramatik olarak klinik gidişlerinin daha iyi olduğu bildirilmektedir. SEİK'e göre daha agresif olduğu söylenen ancak yaşam oranlarına bakıldığında küçük farklılıklar gösteren tümörler, skuamöz hücreli karsinom, metaplastik karsinom, nöroendokrin özellikli karsinomlardır (1,3,6).

Histolojik grade: Birçok çalışma da invaziv meme karsinomunda histolojik grade ve SK arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Grade I tümörlerde 10 yıllık SK %85, grade II'de %60, grade III tümörlerde %15 civarındadır (1,3,6,8,9).

İnvaziv meme karsinomlarının grade'lemesinde, yapısal (tubul formasyonu) özelliklere göre Bloom & Richardson ve nükleer atipiyeye dayalı Black'in mikroskopik derecelendirme yöntemi, yıllardır en yaygın olarak kullanılan iki sistemdir. Yapısal ve sitolojik özelliklerin, prognoz ile korelasyonunun, çeşitli çalışmalarla belirlenmesi sonucu bunlar birleştirilmiştir. Elston ise mitotik aktivite değerlendirmeyi de bu yöntemlere eklemiş, modifiye Nottingham Bloom&Richardson sisteminin kullanımını başlatmıştır. WHO/DSÖ, 2012'de de belirtildiği gibi histolojik grade değerlendirmede, Elston&Ellis tarafından modifiye edilen Patey&Scarff ve Bloom&Richardson'nın orijinal yöntemi ile daha objektif olarak yapılır (1,3).

Tümör sınırları: Tümörlerin yaklaşık üçte biri iyi sınırlıdır ve infiltratif sınırlı tümörlere göre daha iyi prognoza sahiptir. Bu yalnızca medüller karsinom için değil iyi sınırlı diğer tümörler için de geçerlidir (1,3,9).

Tümör nekrozu: Tümör nekrozu ile ilgili yapılmış birçok çalışma vardır. Spontan tümör nekrozu, artan LNM insidansı ve özellikle çok yaygın

ise azalan SK ile ilişkilidir. Bu özellik genellikle yüksek histolojik grade ile de ilişkili bulunmuştur (3,9).

Stromal reaksiyon: Periferik inflamatuvar reaksiyon olmayan tümörlerin, ilginç olarak, daha az sıklıkta LNM yaptığı ve muhtemelen daha iyi prognoza sahip olduğu bulunmuştur (3).

Mikrodamar yoğunluğu (anjiogenezis) : Daha agresif davranışlı invaziv meme kanserleri, stromayı çevreleyen belirgin vasküler komponente sahiptir. Mikrodamar sayısının fazlalığı nod negatif veya pozitif meme kanserlerinde kötü prognoz ile ilişkilidir. Bazı araştırmacılar tarafından bağımsız bir prognostik belirteç olabileceği de bildirilmiştir (3,9).

Perinöral invazyon: İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %10'unda bulunabilir. Özellikle lenfatik tümör embolisi bulunan yüksek grade'li tümörlerde ortaya çıkar, ancak prognostik önemi yoktur (9).

Elastozis: Elastozis olmayan meme kanserlerinin, elastozis içerenlere göre endokrin tedaviye yanıt oranı daha düşüktür. SK açısından ise elastozis olan ile olmayan tümörler arasında anlamlı farklılıklar bulunamamıştır. Elastozis, ER pozitifliği ile anlamlı düzeyde ilişkilidir ancak bağımsız prognostik belirteç olarak önemi tartışmalıdır (3,9).

Fibrotik odak: Bir meme kanserinin merkezinde skar benzeri alan varlığının, hipoksi ve lenfajiyogenezis için bir gösterge olduğu düşünülür (3).

Keratin boyanma paterni: Bir çalışmada, CK17 ve CK5 ekspresyon eden kanserlerin diğerlerine göre daha kötü klinik sonuca sahip olduğu gösterilmiştir (3).

Müsin ekspresyonu: Meme kanserinde ekspresyon olan çeşitli müsinler arasında, MUC1 ve MUC3'ün olası prognostik göstergeler olduğuna inanılır. Bunlardan MUC1'in iyi prognoz göstergesi olduğu düşünülmektedir (3).

E-kadherin durumu: E-kadherin kaybı İLK'un bir özelliğidir ancak bu özellik tümör tipinin belirlenmiş prognostik parametreleri ile korele değildir. Buna zıt olarak, İLK dışındaki diğer tümörlerde, E-kadherin kaybının, azalmış hastalıklı SK ve tüm SK ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1,3).

Vimentin ekspresyonu: Vimentin ekspresyonunun, nod negatif duktal karsinomlarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir (3).

Stromal CD10 ekspresyonu: Bu İHK özellik, ER negatif, yüksek tümör grade'i ve azalmış SK ile ilişkili bulunmuştur (3).

HER2/neu: Hücre büyümesinin kontrolünde yer alan bir transmembran glikoproteini olan HER2/neu, meme karsinomlarının %20-30'unda eksprese olur. Ancak son çalışmalarda bu oranın yüksek olduğu, gen amplifikasyonunun %15 olduğu gösterilmiştir. Meme kanseri için hem prognostik hem de prediktif bir belirteçtir. Özellikle lenf nodu pozitif hastalarda azalan SK ve nüks açısından kuvvetli bir prognostik belirteçtir. SEİK'lerin %15'i, İMPK'ların %10-35'i HER2/neu pozitifliği gösterir. Apokrin diferansiasyonlu karsinomlar HER2/neu pozitifdir. HER2/neu overekspresyonu İLK'da beklenmez, nadiren pleomorfik lobüler karsinom vakalarında pozitif olabilir. Tubuler karsinom, medüller özellikli karsinomlar, metaplastik karsinomlar ve müsinöz karsinomlarda genellikle negatiftir (1,3,6,14).

Fluorescence In Situ Hibridizasyon (FISH) veya İHK ile saptanan bu onkogenin overekspresyonu hedefe yönelik tedavide kullanılan Transtuzumab ve Lapatinib'e yanıtın mükemmel bir prediktörü iken kemoterapiye yanıtın zayıf bir prediktörüdür. Özellikle LNM olan kötü prognozlu hastaların bir grubunda tanımlanmasına rağmen, tümör grade'i ile yakından korelasyon gösterir ve çok değişkenli analizlerde bağımsız prognostik anlamını kaybeder (1,3,5).

P53 and nm23: P53 protein birikimi ve nm23 proteinin düşük ekspresyonunun, azalan SK ile korele olduğu söylenmiştir. Ancak lenf nodu negatif 440 adet olguyu kapsayan bir çalışmada, İHK olarak p53'ü göstermenin güvenilir prognostik bir belirteç olmadığı gibi herhangi bir majör epidemiyolojik faktör ile de ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (3).

Apoptozis, Bcl-2, telomeraz: Meme karsinomunda, çok değişkenli analizlerde apoptozis bağımsız prognostik bir parametre olarak

bulunmamıştır. Bcl-2 proteini ekspresyonu ile uzun dönem SK ve ER reseptör durumu arasında ilişki gösterilmiştir. Telomeraz aktivitesi düzeyi ise meme karsinomunun proliferatif indeksi ile ilişkilidir, ancak ölçümü SK'ı öngörmede bağımsız bir faktör değildir(3,9).

Murine double minute-2 (MDM2) ekspresyonu: İHK olarak bulunan MDM2 ekspresyonunun bağımsız negatif bir prognostik belirteç olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (3).

Siklooksigenaz 2 (COX2) : Tümör gelişimi ve neovaskülarizasyon ile ilişkili bir molekül olan COX2'nin ekspresyonu, birkaç çalışmada meme kanserlerinde ve bir çalışmada ER negatif meme kanserlerinde kötü prognostik belirteçler ile ilişkili bulunmuştur (3).

Cilt invazyonu: Cilt invazyonu azalan SK oranları ile ilişkilidir. Dermal lenfatiklerin tümör embolusları ile tıkanması ve inflamatuvar karsinom klinik bulguları kötü prognoz belirleyicileridir (1,3,6,8,9).

Meme başı invazyonu: Meme başı tutulumu daha yüksek oranda aksiller LNM'ı ile ilişkilidir (3).

Lokal ileri evre hastalık: Meme kanserli olguların yaklaşık olarak üçte biri, cilt veya göğüs duvarına infiltrasyon bulguları ile ya da aynı taraf aksillada LNM ile ortaya çıkan lokal ileri evrede tanı alırlar. Kas içersine veya deri içine invaze olan tümörler sıklıkla aynı anda gelişen ve sonradan oluşan uzak metastazla ilişkilidir (5,6,14).

Lenfatik tümör embolisi: Meme içersinde lenfatik damarlarda tümör embolisi varlığı, artmış tümör nüksü ve LNM ile ilişkilidir. Ayrıca LNM olmayanlarda da kötü prognostik faktördür. İHK kullanarak endotelial hücre belirteci olan D2-40 ile boşlukların lenf damarı olduğu doğrulandığında aradaki ilişki daha güçlüdür. Ayrıca intravasküler tümör embolisinde apoptotik ve mitotik figürlerin varlığı da kötü prognostik bir belirteç olarak bildirilmiştir (1,3,6,8,9).

Vasküler invazyon: Bu bulgu tümör boyutu, histolojik grade, tümör tipi, lenf nodu durumu, uzak metastaz gelişimi ve kötü prognoz ile korelasyon

gösterir. Damar invazyonunun varlığında lenfatik ve/veya vasküler invazyon ayrımının prognostik önemi olmadığından, pratik yaklaşımda lenfovasküler invazyon terimi kullanılması tercih edilir (1,3,6,8,9).

Paget's Hastalığı: İnvaziv meme karsinomunda Paget's hastalığının varlığı veya yokluğunun prognoz ile ilişkisi yoktur (3).

ER/PR reseptör durumu: Hormon reseptörleri hem prognostik hem de prediktif faktörlerdir. ER/PR pozitifliği hormonal tedaviden fayda görme açısından kuvvetli bir prediktif faktördür. Bu reseptörlerin pozitifliği, negatif olanlarla karşılaştırıldığında daha uzun HSK ve azalmış mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur. Ancak uzun dönem prognozda farklılık minimaldir (1,3,6,14).

Yapılan çalışmalarda ER pozitif tümörlerin yaklaşık %50'sinin aynı zamanda PR'de pozitif olduğu ve bu tümörlerin %75'inin hormon tedavisine olumlu yanıt verdiği gösterilmiştir. ER(+), PR(-) hücrelerin tedaviye daha az yanıt vermesi, tedaviye yanıt için PR(+)'liğinin prediktif bir faktör olabileceğini göstermektedir (14).

Meme karsinomlarının %50-85'i ER/PR eksprese ederler ve bu özellik postmenopozal kadınlarda daha sıktır. SEİK'lerin yaklaşık %70-80'i, İLK'ların %80-95'i, İMPK'un %61-100'ü, müsinöz karsinom, tubuler ve kribriform karsinomların hemen hemen hepsi ER ve PR pozitifdir. Medüller özellikli karsinomlar, metaplastik karsinomlar ve apokrin diferansiasyonlu karsinomlarda hormon reseptörleri genellikle negatiftir (1,3,6).

DNA ploidi: Her tümör hücresinde DNA miktarı, akım sitometri veya doku kesitlerinin görüntü analizi ile saptanır. DNA ploidi değerlendiren çok sayıda çalışmaya rağmen, diğer prognostik parametrelerin veya bağımsız terapötik bilginin bu parametreye eklenip eklenmediği açık değildir. Anöplid tümörler, anormal DNA indeksine sahiptir ve biraz daha kötü prognoz gösterirler (3,6).

Hücre proliferasyonu: Bu parametre, mitotik sayım veya İHK olarak belirlenebilir. Bu amaçla hücre siklusu sırasında oluşturulan hücre proteinleri

olan MIB-1 (Ki-67) veya siklinler, proliferasyon akım sitometrisi ile S-faz fraksiyonu, timidin işaretleme indeksi saptanması kullanılabilir. Lenf nodu pozitif vakalarda çok önemli bir prognostik belirteç olduğu iddia edilmektedir. Yüksek proliferasyonlu tümörler daha kötü prognoza sahiptir. Siklin D1'in İHK ile overekspresyonu bağımsız bir prognostik gösterge olarak bulunamamıştır (1,3,6).

Aksiller/bölgesel LNM: Meme kanserinde en önemli prognostik parametrelerden biridir. Özellikle erken evre meme kanserlerinde aksiller LNM, nüks ve SK için en önemli prognostik faktördür. Tutulum yok ise 10 yıllık hastalıksız SK oranı %70-80 civarındır. Bu oran 1-3 adet lenf nodu tutulduğunda %35-40'a, 10 veya daha fazla lenf nodu tutulduğunda %10-15'e düşer (1,3,6). Smart CR ve ark. (24) yapmış oldukları çalışmada, 280 bin olgu 20 yıl takip edilmiş, lenf noduna yayılım göstermeyen lokalize erken evre hastalıkta SK oranı %82.9 iken, aksiller lenf noduna yayılım var ise oranın %66.8'e düştüğü bulunmuştur. Lenf nodu pozitif ve negatif bulunan hastaların SK oranları arasında keskin bir farklılık olmasının yanı sıra; yaşam oranları, tutulan aksiller lenf nodunun seviyesine, sayısına, metastatik tümör miktarına, ektranodal yayılım varlığı veya yokluğuna ve efferent damarlarda tümör hücrelerinin varlığı veya yokluğuna da bağlıdır. Mikrometastaz ve izole tümör hücrelerinin prognostik önemini saptamak için çalışmalar sürmektedir ancak hasta prognozu üzerine minimal etkili oldukları gösterilmiştir (1,3,6).

Lenf nodu reaksiyon paterni: Bölgesel lenf nodunun mikroskopik görünümünün, tümöre konak yanıtının tipini göstermede bir belirteç ve prognozla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu konu tartışmalı olup gerçekte bir korelasyon varsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir (3).

Internal mammary LNM: Özellikle 1-3 adet pozitif aksiller lenf nodu bulunan hastalarda, internal mammary lenf nodu grubunda tutulum olanlarda SK oranları, olmayanlarınkine göre daha düşüktür (3).

Uzak metastaz: Meme karsinomlarının uzak metastazı en çok akciğer, karaciğer, adrenaller, beyin, kemik ve meninkslere olur. Primer karsinomdaki gen ekspresyon paterni de metastaz potansiyelini yansıtır.

Örneğin, iyi prognozlu luminal tiplerde uzak metastaz daha az beklenirken, diğer profillerde beklenti biraz daha fazladır (3,4,6).

Lokal nüks: Kötü prognozun bir belirticidir. Uzak metastazı saptanamayan ve ipsilateral göğüs duvar nüksü olan 60 olgudan oluşan bir seride, bütün olgular metastatik meme karsinomundan ölmüştür (3).

Tedavi tipi: Bu oldukça kompleks ve multifaktöriyel bir konudur. Bütün ulaşılabilir kanıtlar, prognozun uygulanan tedavi tipinden ziyade tümörün özelliklerine bağlı olduğunu gösterir. Buna rağmen, birbirinin aynı olmayan tedavi yaklaşımlarını kullanan değişik merkezlerdeki SK oranlarında çarpıcı farklılıklar vardır. Altı büyük prospektif randomize klinik çalışma sonuçları, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi kombinasyonunun, mastektomili olanlarla eşit yaşam oranları sağladığını açıkça göstermiştir (3,5).

Cerrahi sınırlar: Koruyucu meme eksizyonu uygulanan spesmenlerde, mikroskopik olarak cerrahi sınır pozitifliğinde, ipsilateral tümör nüksü riski daha yüksektir (3,5).

Gene ekspresyon profili: Gen ekspresyon profilinin, son zamanlarda çalışmalarda kullanılan oldukça popüler bir konu olmasının nedeni, meme kanserini moleküler temellere dayandırarak tanımlamanın prognoz ve tedaviye yanıtı öngörebileceğini düşündürmesidir. Prognostik/prediktif grupları ayırmak için gen imzasını seçen ve böylece tedavi seçimine yardımcı olacak mikroarray analiz kullanımını bildiren birçok çalışmaya göre, hazırlanmış iki popüler ticari ulaşılabilir test vardır:

MammaPrint: taze veya dondurulmuş tümör dokusu gerektiren mikroarray ile 70 gen ekspresyon analiz yöntemidir.

Oncotype DX: Parafin bloklara uygulanan PCR yöntemi ile kanserle ilişkili 16gen ve referans gen ekspresyon analizidir (3).

3.8. Evreleme

Klinik evreleme (c): Cildin, memenin ve lenf nodlarının (aksiller, supraklavikuler ve servikal) dikkatli inspeksiyonu ve palpasyonunu içeren fizik muayene, görüntüleme ve meme karsinom tanısını koymak üzere meme ve diğer dokuların patolojik incelemesini içermektedir. Neoadjuvan kemoterapi, hormonal tedavi, immünoterapi veya radyoterapi sonrasındaki görüntüleme ve klinik bulguları, başlangıç klinik evrelemenin bir parçası olarak düşünülmemektedir. Tıbbi kayıta belirtilmiş ise “yc” öneki kullanılarak dikkat çekilmelidir.

Patolojik evreleme (p): Klinik evreleme için kullanılan tüm verilere ek olarak primer karsinomun, bölgesel lenf nodlarının ve mümkünse metastatik yerleşimlerin patolojik incelemeleri yanı sıra cerrahi eksplorasyon ya da rezeksiyondan elde edilen verileri de içermektedir. Cerrahi sınırdaki tutulum sadece mikroskopik olup makroskopik değilse, kanser patolojik evre gruplaması için pT olarak sınıflandırılabilir. Makroskopik incelemede rezeksiyon sınırından kesilen tümörün patolojik boyutu eldeki bilgilerle hesaplanabilse de birden fazla rezeksiyon parçalarının boyutları toplamı her zaman doğru olmayacaktır.

Primer tümör invaziv ise (olası mikroinvaziv kanser hariç) patolojik sınıflama (pN) için en azından pektoral minör kasın lateral sınırının lateralindeki alt aksiler lenf nodlarının (Level I) rezeksiyonu önerilmekle birlikte (Böyle bir rezeksiyon genel anlamda altı veya daha fazla lenf nodu içermelidir) son zamanlarda gereksiz aksiller diseksiyona engel olmak amacıyla sentinal lenf nodu (pN(sn)) örneklemesi yapılabilir.

Bazı histolojik invaziv kanser tipleri (<1cm tubuler karsinom, <1cm müsinöz karsinom ve mikroinvaziv karsinom (pT1mi)) çok düşük aksiller LNM insidansına sahiptirler ve sentinel lenf nodu biyopsisi faydalı olsa da aksiler lenf nodu diseksiyonu gerektirmeyebilirler.

Memeye komşu aksiller yağ dokusundaki tümör nodülleri, histolojik olarak rezidüel lenf nodu dokusu içermesede bölgesel LNM ($\geq N$) şeklinde

sınıflandırılırlar. Patolojik evre gruplandırması, patolojik ve klinik sınıflandırmanın kombinasyonlarını içermektedir (pT pN pM veya pT pN cM).

Neoadjuvan kemoterapi, hormonal tedavi, immünoterapi veya radyoterapi sonrası cerrahi yapılmış ise TNM sınıflaması ile beraber “yp” öneki kullanılmalıdır. Tedaviye yanıtın açıkça belirtilmesi gerekir. Neoadjuvan tedavi kullanımı klinik evreyi değiştirmez. Neoadjuvan tedavi öncesi İİAS ve sentinal lenf nodu biyopsisi kullanımı sırasıyla “f” ve “sn” işaretleri ile ifade edilmektedir. İİAS veya core biyopsi ile saptanan LNM, patoloji spesmenindeki tümör odaklarının büyüklüğüne bakılmaksızın makrometastaz olarak (N1) olarak sınıflandırılmaktadır.

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi(AJCC) tarafından 2010 yılında 7.edisyonda yayınlanan, meme karsinomları için yapılmış evreleme sistemi, invaziv karsinomlar kadar mikroinvazyonu olan ya da olmayan in situ karsinoma da uygulanmaktadır. Tanının mikroskopik olarak doğrulanması ve karsinomun histolojik tip ve grade’i mutlaka gereklidir. Klinik evreleme(c), cerrahi ve neoadjuvan tedavi öncesi tanımlanan bilgiler ile belirlenmektedir.

TNM evreleme, sistemik tedavi uygulama kararını vermede anatomik prognoza dayalı bir rehber olarak kullanılır (Tablo 3.8.1). TNM evrelemenin amacı yeni tanı almış meme kanserli hastaların prognozu için standart bir terminoloji sağlamaktır. Evreyi etkileyen bir faktör olan invaziv kanser çapı, multisentrisite, tümör sınırları ve cerrahi tipi ile belirlenmektedir (1,14).

Tablo 3.8.1. Anatmik evreleme/prognostik gruplar

Evre0	Tis	N0	M0
EvreIA	T1*	N0	M0
EvreIB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
EvreIIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
EvreIIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EvreIIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
EvreIIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
EvreIIIC	Herhangi bir T	N3	M0
EvreIV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

*T1, T1mi'yi içermektedir

** Nodal mikrometastazlar ile birlikte olan T0 ve T1 tümörler Evre IIA'ya dahil edilmemektedirler ve EvreB olarak sınıflandırılmaktadırlar.

Primer tümör (T)

Primer tümörün T sınıflaması, klinik ve/veya patolojik olarak aynıdır (Tablo 3.8.2). Patolojik olarak belirlenen tümör çapı daha önemlidir. Boyut milimetre (mm) olarak ölçülmelidir. Tümör boyutu verilen T sınıflamasının sınırından küçük veya daha büyük ise sınırın en yakınında okunan mm'nin yuvarlanması önerilmektedir. Neoadjuvan sistemik tedavi veya radyoterapi alan hastalar için tedavi öncesi patolojik boyutu saptamak mümkün değildir. Bu nedenle tedavi öncesi T klinik olarak tanımlanmaktadır (cT).

Noninvaziv karsinomların boyutu T sınıflamalarını değiştirmez. Mikroinvaziv karsinom, invaziv odağı 1mm'den büyük olmayan invaziv karsinom olarak tanımlanmaktadır. Sadece tek odağı olan olgularda mikroskopik ölçüm yapılmalıdır. Çoklu odağı olan olgularda ise odak sayısını ve en büyük olan dahil olmak üzere boyut aralığını ölçmek için çalışılmalıdır, fakat tümörün boyutunu odakların toplam boyutu olarak rapor etmemelidir. Bu olgularda tahmini bir sayı belirlenmesi veya mikroinvazyon odak sayısının sayılamayacak kadar çok fazla olduğu fakat 1mm'den büyük bir odak olmadığına dikkat edilmesi önerilmektedir.

Multipl eş zamanlı ipsilateral primer karsinomlarda T evre tayini en büyük tümöre göre yapılmalıdır. Makroskopik olarak belirgin bir şekilde farklı tümörler, birbirine çok yakın olduğunda (<5mm) histolojik olarak da benzer iseler, T kategorisi için en büyük toplam boyut esas alınır. Eş zamanlı bilateral primer karsinomlarda her karsinom kendi özelliğine bağlı olarak ayrı bir organda ayrı bir primer karsinom gibi evrelendirilmektedir

İnflamatuvar karsinom, meme derisinin üçte birini veya daha fazlasını içeren, diffüz eritem veya ödemle karakterize (peau d'orange) klinik-patolojik bir durumdur. Cilt lenfatiklerindeki tümör embolileri ile beraber cilt değişikliğinin olmadığı durumlarda veya cildi direk invaze eden ancak lenfatiklerde tümör embolileri olmayan durumlarda inflamatuvar karsinom denemez. T1, T2 veya T3 tümörlerde de cilt çekilmesi, meme ucu çekilmeleri veya diğer cilt değişimleri görülebilir (1,14).

Tablo 3.8.2. Primer tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümöre ait kanıt yok

Tis:Karsinoma in situ

Tis (DCIS):Duktal karsinoma in situ

Tis (LCIS):Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget):Meme başının, altta yatan meme dokusunun invaziv karsinomu ve/veya DCIS ve/veya LCIS tanısıyla ilişkili olmayan Paget's hastalığı. Altta yatan parankimin Paget's hastalığı ile ilişkili karsinomları, boyuta göre sınıflandırılmalı ancak Paget's hastalığının varlığı bildirilmelidir

T1:Tümörün en büyük çapı $\leq 20\text{mm}$

T1mi:Tümörün en büyük çapı $\leq 1\text{mm}$

T1a: Tümörün en büyük çapı $>1\text{mm}$ ancak $\leq 5\text{mm}$

T1b: Tümörün en büyük çapı $>5\text{mm}$ ancak $\leq 10\text{mm}$

T1c: Tümörün en büyük çapı $>10\text{mm}$ ancak $\leq 20\text{mm}$

T2:Tümörün en büyük çapı $>20\text{mm}$ ancak $\leq 50\text{mm}$

T3:Tümörün en büyük çapı $> 50\text{mm}$

T4:Herhangi bir boyuttaki tümörün direkt göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu vardır*

T4a:Yalnızca pektoral kas yapışıklığı/invazyonunu içermeyen göğüs duvarı tutulumu

T4b: İnflamatuar karsinom için gerekli olan özellikleri karşılamayan, cilt ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodülleri ve/veya ödemi (peau d'orange dahil) vardır

T4c: T 4a ve T 4b' nin her ikisi

T4d: İnflamatuar karsinom

*Not: Tek başına dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilmez

Bölgesel lenf nodları (N)

Lenf nodlarının patolojik değerlendirilmesi için lenf nodu bütün olarak gönderilmelidir. Lenf nodları ikiye bölünmeli veya 2mm'den kalın olmayacak şekilde ince dilimlenmelidir.

Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilemediği olgular Nx veya pNx olarak gösterilmektedir. Bölgesel LNM'nin saptanamadığı olgular cN0 veya pN0 olarak belirtilmektedir.

Lenf nodları metastaz durumu değerlendirirken en önemli kriter, tümör depozitinin kapladığı alanın çapıdır. **Makrometastaz**, en az bir nodda 2mm'nin üstünde tümör depoziti bulunmasıdır. **Mikrometastaz**, 0.2mm-2mm arasındaki tümör depozitleri olarak tanımlanmaktadır. **İzole tümör hücresi (İTH)** ise en büyük çapı 0.2mm'nin altında küçük hücre kümeleri veya histolojik stromal reaksiyon içermeyen tekli hücreler veya tek bir histolojik kesitte 200'den az hücreden oluşan tümör depozitleri şeklinde tanımlanmaktadır.

Sadece $\leq 0.2\text{mm}$ izole tümör hücreleri içeren nodlar, N sınıflandırmasında, pozitif lenf nodu sayımının dışında tutulmaktadır. Ancak kayıt edilmeli ve değerlendirilen nodların toplamına dahil edilmelidirler. Mikrometastazlar ise en az bir makrometastaz eşlik etmesi durumunda toplam LNM sayısına dahil edilir. Makrometastaz yok ise sayı olarak önemi yoktur, pNmi olarak belirtilir (Tablo 3.8.3-4)

Sınıflandırmanın sentinal lenf noduna dayandığı olgularda, sentinal nod terimini göstermek için (sn) ön eki verilir. Çıkarılan sentinal veya nonsentinal lenf nodlarının kombinasyonu 6 noddan az ise, (sn) düzenlemesi kullanılır. İlk sınıflandırması sentinal lenf nodu biyopsisine dayandığı fakat standart bir aksiler lenf nodu diseksiyonunun daha sonra yapıldığı olguda aksiler lenf nodu ve sentinal lenf nodu toplamı esas alınır ve (sn) ön eki kaldırılır (1,14).

Tablo 3.8.3. Bölgesel lenf nodları(N) klinik olarak

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış vs.)
N0: Bölgesel LNM yok
N1: İpsilateral mobil level I, II aksiller LNM
N2: İpsilateral klinik olarak fikse veya yığın yapmış level I, II aksiller LNM veya klinik olarak aksiler LNM'a ait kanı olmayıp ipsilateral internal mammarian nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz
N2a: İpsilateral birbirlerine veya diğer yapılara fikse veya yapışık level I, II aksiller LNM
N2b: Klinik olarak aksiler LNM'a ait kanıt olmayıp sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz
N3: Level I, II aksiller LNM olsun veya olmasın ipsilateral infraklavikuler (level III aksiller) LNM, veya klinik olarak level I, II aksiller LNM kanıtı ile birlikte ipsilateral internal mammarial nodlarda klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiler veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral supraklaviküler LNM
N3a: İpsilateral infraklavikuler LNM
N3b: İpsilateral internal mammarial nodlara ve aksiller LNM
N3c: İpsilateral supraklavikuler LNM

Tablo 3.8.4. Bölgesel lenf nodları (P) patolojik olarak

pNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmıştır veya patolojik çalışma için çıkarılmamıştır) pN0: Bölgesel LNM histolojik olarak tanımlanmamıştır pN0(i-): Histolojik olarak bölgesel LNM yok, İHK negatif pN0(i+): Bölgesel lenf nodlarında 0.2mm'den küçük alanda malign hücreler (H&E veya İHK ile saptanan, İTH dahil) pN0(mol-): Histolojik olarak bölgesel LNM yok, negatif pN0(mol+): Moleküler bulgular (RT-PCR) pozitifdir ancak bölgesel LNM histoloji veya İHK ile saptanamamıştır. pN1: Mikrometastazlar veya 1-3 adet aksiller LNM ve/veya sentinal lenf nodu biyopsisi ile saptanmış ancak klinik olarak saptanmamış internal mammarian LNM vardır. pN1mi: Mikrometastazları vardır (0.2mm'den büyük ve/veya hiçbir 2mm'den büyük olmayan 200'den fazla hücre) pN1a: 1-3 adet aksiller LNM, 2mm'den büyük olan en az bir adet metastazı vardır. pN1b: İnternal mammarian nodlarında mikrometastazları veya sentinal lenf nod biyopsisinde saptanan fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır. pN1c: 1-3 adet aksiller lenf nodu ve internal mammarial lenf nodu mikrometastazları veya sentinal lenf nodu biyopsisinde saptanan fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır pN2: 4-9 adet aksiller lenf nodu veya aksiller lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarial LNM vardır. pN2a: 4-9 adet aksiller LNM (2mm'den büyük en az bir adet tümör depoziti vardır) pN2b: Aksiller lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarial LNM vardır

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu veya infraklaviküler (level III) lenf nodu veya bir veya daha fazla pozitif level I,II aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarial lenf nodu veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu mikrometastazı veya sentinal LNM ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları veya ipsilateral supraklavikuler LNM vardır

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu (2mm'den daha büyük olan en az bir adet tümör depoziti) veya infraklavikuler (level III aksiller) LNM vardır.

pN3b: Bir veya daha fazla aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian LNM veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu ve internal mammarian lenf nodu mikrometastazı veya sentinal lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır.

pN3c: Ipsilateral supraklavikuler LNM vardır

Tablo 3.8.5. Uzak metastaz (M)

M0: Uzak metastazın radyolojik veya klinik kanıtı yok

cM(i+): Klinik ve radyografik uzak metastaz kanıtı yok fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kan dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri vardır.

M1: Uzak metastaz var (aynı taraf supraklavikuler LNM da bu gruba girmektedir)

4. KÖK HÜCRE ve BELİRTEÇLERİ

Memelilerin gelişimi karmaşık mekanizmalar ile ortaya çıkar. Hücrelerde yönlü bir farklılaşma gerçekleşir ve hücreler bir yöne doğru ilerleyerek farklılaşp işlev görmeye başlarlar. Vücuttaki bütün dokular, kendini yenileme ve herbir organı oluşturan hücre tiplerine farklılaşma kapasitesine göre tanımlanan organospesifik kök hücrelerden gelişir (4,13).

Kök hücreler kendi kendini yenileme kapasitesine, çoklu hücre tiplerine farklılaşma, sınırsız bölünebilme özelliğine sahip olan hücrelerdir (4,12,13).

Üç tür kök hücre vardır:

Totipotent: Bütün vücudun tüm organ ve dokularına dönüşebilme özelliğine sahiptir. Fertilize yumurtanın ilk 4 günü bu kök hücre özelliklerini taşır.

Pluripotent: Totipotent hücreler, ileri evrelerde pluripotent hücrelere dönüşürler. Pluripotent hücreler, totipotentler gibi bütün vücut hücrelerine dönüşmezler. Ancak endoderm, ektoderm ve mezodermden farklılaşan vücudun birçok hücrelerine dönüşebilecek yeteneğe sahiptirler.

Multipotent: Gelişimin daha ileri evresine ait hücrelerdir ve özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilir. Tek bir germ tabakasına ait olmak üzere birden fazla sayıda hücre tipine farklılaşabilen hücrelerdir. Mezenkimal kök hücreler ve yetişkin kök hücrelerin çoğu bu gruptandır. Yetişkin kök hücreleri, yetişkinlerde farklılaşmış dokularda bulunan ve ölen ya da hasar gören hücreleri yenileme kapasitesine sahip farklılaşmamış hücre grubudur. Son zamanlarda, yetişkin kök hücrelerinin kan, kemik iliği, yağ dokusu, beyin, gastrointestinal sistem, meme, diş pulpası gibi birçok dokuda bulunduğu gösterilmiştir(4,13).

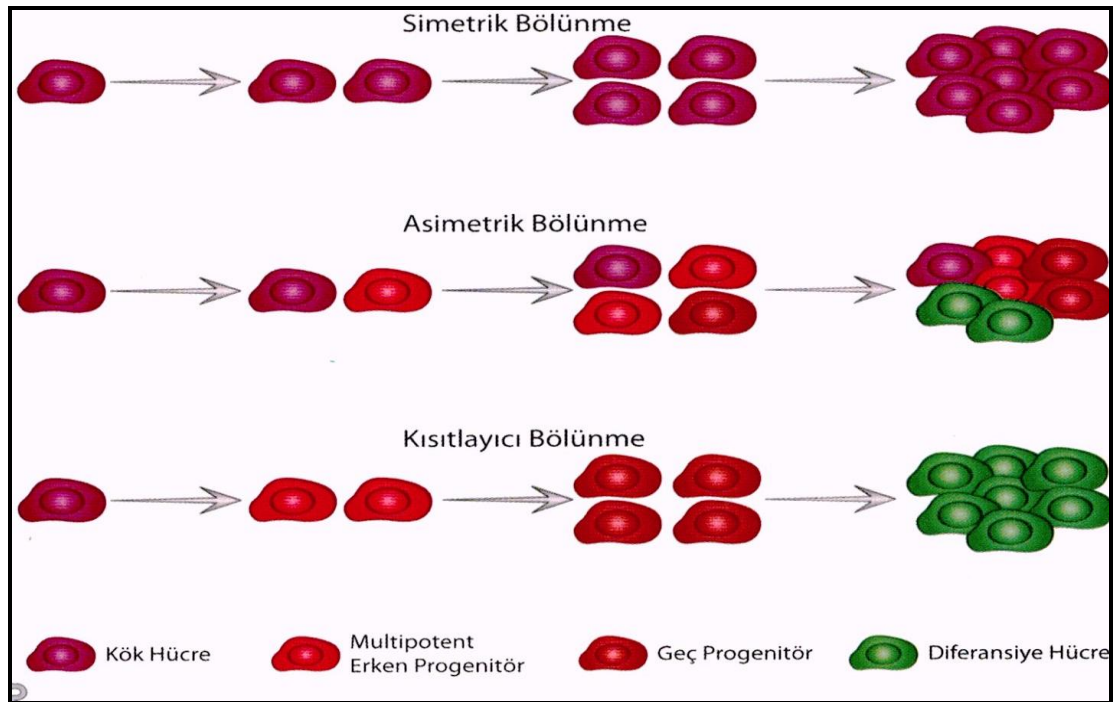
Kök hücreler çeşitli değişim aşamalarından geçerek diferansiye hücrelere köken oluştururlar.

Multipotent hücre ----> erken progenitör hücreler ----> geç progenitör hücreler ----> diferansiye hücreler şeklinde dönüşüm gerçekleşir (4,13).

Kök hücreler bölünürken bir yandan diferansiye hücelere dönüşecek öncü (progenitör) hüceleri üretirken bir yandan da kendi yedeğini üretirler. Kök hüceleri, iki kök hücre üretecek şekilde simetrik bölünebildiği gibi asimetrik olarak bölünerek, farklı gelişen bir geçiş hücresi yanında başka bir kök hücre oluşturabilir. Asimetrik bölünme farklılaşmış hücre üretimi için başlangıç materyali sağlarken aynı zamanda kök hücre kompartmanının devamlılığını da sağlar. Böylece kök hücelerin bölünmeleri sırasında bir yandan diferansiye hücelere dönüşecek öncü hüceleri üretirken bir yandan da kendi yedeğini oluşturmaktadırlar. Asimetrik hücre bölünmesi sonucu kök hücre havuzunun yaşam boyu sabit kalması sağlanır (Şekil 4.1). Asimetrik hücre bölünmesi, kök hücrenin içinde bulunduğu mikroçevre ile çok sıkı kontrol altında tutulur. Mikroçevreyi oluşturan hücre dışı matriks bileşenleri, komşu hüceler ve salgı proteinleri, kök hücre sayısını ve hücrenin içinde bulunduğu durumu kontrol altında tutar. Kök hücre fonksiyonlarının devamlılığı, mikroçevreden gelen parakrin, endokrin sinyaller, nöral uyarılar, ortaya çıkan metabolik ürünler aracılığı ile olur. Kök hücre yuvaları, özellikle somatik kök hücelerinin varlığını sürdürmesini sağlayan doku yerleri şeklinde tanımlanmıştır. Yuvada süren sinyaller ve bazı dış etkenler bu hücelerin dediferansiasyonuna, transdiferansiasyonuna ve kontrolsüz çoğalmalarına neden olabilir (4,13).

Normal kök hüceler spesifik dokularda az miktarda bulunur ve izole edilebilen yüzey belirteçlerini (CD44+/CD24-) eksprese ederler. Kök hüceler ve onların ürünleri dokuda hiyerarşik şekilde organize olur. Kabul edilen kök hüceleri, fenotipik olarak homojen ancak fonksiyonel olarak heterojen olabilir (22). Deome ve ark. (25) fare transplantasyon çalışmasında, yağ hücelerinin içine transplante ettikleri tek tek hücelerin fonksiyonel meme dokusu oluşturabileceğini göstererek ilk kez meme kök hücelerinin varlığını bildirmişlerdir.

Şekil 4.1. Normal kök hücrelerin bölünme şekilleri (4)



Kök hücreler kendini yenileyebilme veya farklılaşma özelliklerini kontrol etmek için birçok sinyal yolağını kullanır. Bu yolaklar kök hücrelerde oldukça sıkı bir şekilde kontrol altında tutulur. Bu yolakların olağan dışı etkinlik kazanması ya da düzeninin bozulması KKHnin ortaya çıkışına neden olur. Bu yolaklar Wnt/ β -catenin , Sonic Hedgehog, Notch, P13K/Akt/mTOR, sitokinler, STAT , NFB ve Bmi1'dir (4,13).

Meme kök hücrelerindeki yolaklar da bunlara benzerdir:

-*Wnt-1 yolağı*, meme kök hücrelerinin kendi kendilerini yenileme programında etkili olabildiği gibi meme progenitör hücreleri üzerinde onkojenik rolü de vardır (4).

-*Notch yolağı*, hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunun düzenlenmesi ile kök hücrelerin kendi kendine yenilenmesinde yanısıra kök hücrenin lüminal hücreye diferansiye olmasını sağlar(özellikle Notch3). Notch ligand upregülasyonu mamosfer sayısının artmasına yol açar (4,12).

-*Hedgehog yolağı*, meme kök hücre aktivitesinde azalmaya neden olur.

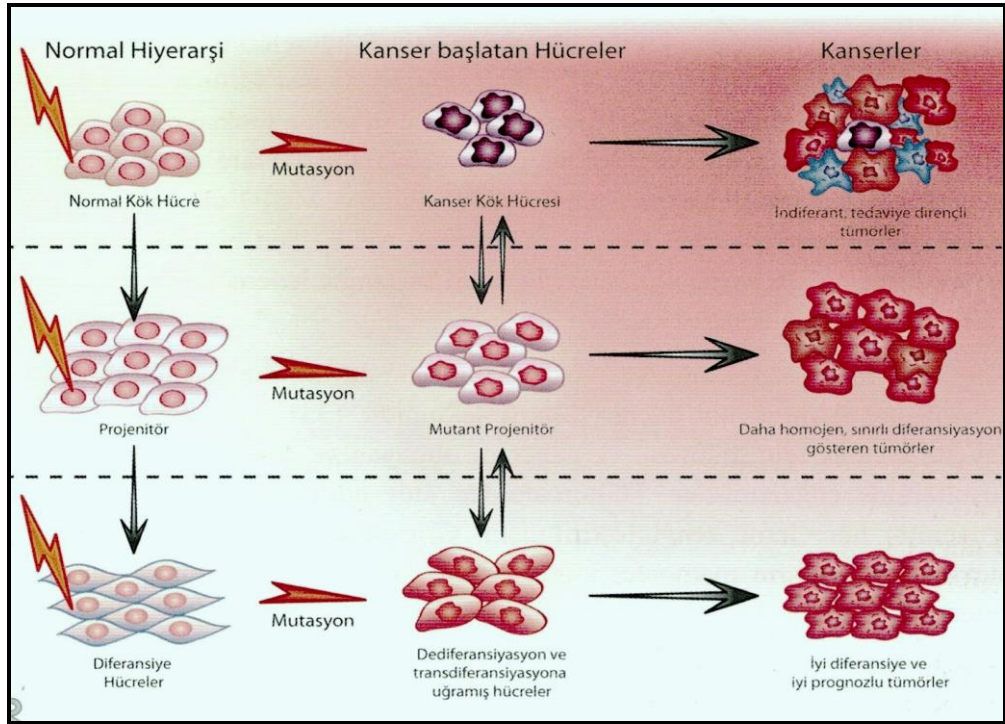
-*Gata-3 ve Elf-5 genleri*, maturasyonu uyarırlar.

-*BRCA1 süpresör geni*, meme kök hücre düzenleyicidir. BRCA1 kaybı, ALDH1 pozitif hücrelerde artışa ve immatur lüminal hücrelerin matür ERα hücrelerine farklılaşmasında azalmaya neden olur (4).

Bonett ve Dick (26), ilk kez lösemi hastalarında küçük bir hücre grubu yoluyla hastalığın yönlendirildiğinden bahsetmişler ve bu grubu KKH olarak tanımlamışlardır. Tümör hücreleri ile kök hücreler arasındaki benzerliklere bakıldığında (kendini yenileme, çok yönde farklılaşma, apoptozise ve tedavilere direnç gibi) KKH'nin, normal kök hücrelerden geliştiği düşünülmektedir (13).

KKH hipotezine göre; kanserler onkogenik transformasyona uğrayan normal kök hücreler, progenitör kök hücre veya diferansiye olmuş kök hücreden meydana gelir. Tümörü oluşturan küçük odak ortaya çıktıktan sonra bunu izleyen mutasyonlar, genetik ve epigenetik değişiklikler ile yeni hücre klonları gelişir ve tümör odağı büyür. Tümör tedavi edildikten sonra, tedavi baskısından kurtulan KKH ilave mutasyonlar ile daha dirençli hale gelerek tümörün tekrarlamasına veya metastaza neden olur. Kök hücrelerin mutasyonundan kaynaklanan tümörler heterojen bir yapı ve daha fazla metastatik potansiyel gösterir. Progenitör hücrelerin mutasyonundan kaynaklanan tümörlerde ise daha homojen bir yapı ve daha az metastaz olasılığı söz konusu iken diferansiye hücrelerdeki mutasyonlar sonucu gelişen tümörler ise iyi diferansiye ve iyi prognozlu olmaya eğilimlidir (Şekil 4.2) (4,13).

Şekil 4.2. Kanser kök hücrelerinin tümörögenезisi (4)



KKH'nin tanımlanması ve izolasyonu, fonksiyonel, fenotipik ve genetik özelliklere bakılarak mümkündür. Bunun için kullanılabilecek yöntemler:

- **Side population tekniği:** Akım sitometri ile Hoechst 33342 boyası boyanarak gösterilebilir. Bu teknik birçok kanser tipinde başarı ile kullanılmıştır (4).
- **Tümörosfer tekniği:** Mamosfer kültürüne dayalı meme tümöral dokusu için adapte edilmiş bir hücre kültürü tekniğidir. Malign mamosferlerde CD44+/CD24- fenotipini ve hem luminal hem de bazal/myoepitelyal kökenlere farklılaşabilme kapasitesini göstermişlerdir (4).
- **Fenotipik özellikleri tanımlama:** Normal ve malign kök hücre belirteçlerinin belirlenmesi ile yapılır. Her dokudan gelişen KKH belirteçleri farklılık gösterebilir (4). Al-Hajj ve ark. (27) ilk olarak hücre yüzey belirteçlerini kullanarak tümörojenik olan kanser hücrelerini diğerlerinden ayırmışlardır. KKH'yi meme tümörlerinden izole edip meme kanseri oluşturabilen KKH'lerin fenotipik olarak CD44+/CD24-/lowESA+ olduğu belirlenmiştir. Bu hücrelerin NOD/SCID (immünyetmezlikli) farelerde tümör oluşumunu hızlandırdığı ve pasajlamalardan

sonra bile bu özelliğini devam ettirdiğini göstermişlerdir. Ayrıca kanser kök hücrelerinin radyoterapiye daha dirençli olduğunu gösteren çalışmalarda vardır (28).

- **Aldehid dehidrogenaz yöntemi (ALDH):** Kök hücreler farklılaşmayı başlatmak için ALDH aktivitesine ihtiyaç duyarlar. ALDEFLUOR tekniği ile ALDH enzimatik aktivitesi yüksek hücreler ayrılır (4). Cheung ve ark.(29) ALDEFLUOR değerlendirme ile artmış ALDH aktivitesine dayanarak lösemi kök hücrelerinin izole edilebileceğini ilk kez göstermişlerdir.

Ginestier ve ark.(30) ise KKH'e sahip meme kanserlerinden, ALDH pozitif hücrelerin izole edilebileceğini göstermişlerdir. Takip eden yıllarda ALDH aktivitesi akciğer, karaciğer, kemik, kolon, pankreas, prostat, baş-boyun, mesane, tiroid, beyin, serviksi kanserleri ve melanomlarda KKH belirteci olarak başarı ile kullanılmıştır (31).

Bazı tümör tiplerinde kullanılan KKH belirteçleri arasında; CD44, meme, mide, kolon, baş-boyun, karaciğer, akciğer, over, pankreas ve prostat kanserinde, CD24 mide ve pankreasta, CD133 glioblastom, meme, kolon, prostat, karaciğer, akciğer, over ve böbrek, CD20 ve ALDH melanom, CD117 akciğer ve over ile ilişkilendirilmiştir (13).

Meme tümörlerinde görülen fenotipik çeşitliliğin, meme KKH'lerinin, tümör oluşturmayan diferansiye kanser hücrelerine farklılaşmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (5). Progenitör olduğu varsayılan hücreler ile meme kök hücreleri arasındaki ilişki şu anda tartışmalı bir konudur. Ancak memede karakteristik kök hücre özellikli hücrelerin (kendi kendini yenileme ve matür dokuda bulunan bütün hücre tiplerine farklılaşma yeteneği) olduğu açıktır ve kök hücrelerin, meme gelişimi ve karsinogenezinde önemli olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalar ile ER, PR, CD24 ekspresyonu azlığı veya yokluğu, CD44 yüksek ekspresyonu ve ALDH1 ekspresyonunu kapsayan meme kök hücreleri ile ilgili fenotipik özellikler tanımlanmasına rağmen şu anda bu konuda halen çalışmalar devam etmektedir (17). Özellikle kötü prognozlu ve agresif tümör davranışının izlendiği hastalarda, tümörde CD44+/CD24- fenotipinin

bulunması nedeniyle, KKH ile ilişkili tümörlerin daha kötü prognozlu ve tedaviye (kemoterapi ve radyoterapi) dirençli oldukları söylenebilir(10).

İnsan meme kök hücresi-zenginleştirilmiş popülasyonlarının ER, PR ve HER2/neu ekspresyonu yapmadığı ve bunlarda EGFR, CK5/6 ve p63'ün ise yüksek eksprese olduğu gösterilmiştir (32,33). KKH'nin CD44+/CD24- fenotipi ile meme kanseri moleküler subtipleri karşılaştırıldığında özellikle bu fenotipin bazal-benzeri tümörlerde yüksek, luminal tip ve HER2/neu pozitif tümörlerde düşük oranlarda olduğu dikkati çekmektedir (28). Bu bilgiler meme kök hücresinin, az diferansiye moleküler bir subtip olan, bazal-benzeri meme kanserleri için bir köken olabileceğini desteklemektedir.

ALDH1: İntraselüler aldehitlerin oksidasyonundan sorumludur. Normal kök hücrelerin ve tümör hücrelerinin diferansiasyonunu sağlar. İnvazyon ve metastaza katkısı olduğu düşünülür (12). Kök hücrelerinin erken farklılaşmasında ve retinolün retinoik aside oksidasyonunda görevli detoksifiye edici bir enzimdir (4).

Yüksek ALDH1 aktivitesi hematopoetik, mezenkimal, nöral, meme ve prostat gibi çeşitli dokuların progenitör ve kök hücrelerinde saptanmıştır (34). Meme epitelinde ALDH1'in artmış enzimatik aktivitesi, ALDH1'in meme kanseri kök hücresinin bir belirteci olduğunu, kök hücre yenilenmesi ve diferansiasyonunda fonksiyonel bir rol oynadığını göstermektedir (35).

Literatürde bir çalışmada inflamatuvar meme kanserlerinde azalmış SK ve erken metastaz ile ALDH1 ekspresyon ilişkisini ve ALDH1'in bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (36). Balicki ve ark. (37) normal ve malign meme kök hücrelerinin bir belirteci ve kötü klinik sonuç için bir prediktör olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ise invaziv meme karsinomlarında ALDH1 ile yüksek oranda boyanmanın, azalan BRCA1 oranı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (38). ALDH1, over kanserlerinde platinyum gibi kemoterapotik ajanlara dirençli hücrelerde gösterilmiştir (34).

SOX2: SOX gen ailesi, büyük ölçüde korunmuş yüksek mobilite grup (high-mobility group- HMG) alanı ile karakterli organogeneziste ve kök hücrelerin pluripotent özelliklerini sürdürmede anahtar rol oynayan bir grup transkripsiyon faktörünü kodlar (39,40). SOX2 , 317 aminoasit proteinini kodlayan ve 3q26.3-27 kromozomunda lokalize tek bir ekson genidir (41).

Hücre düzeyinde, SOX2'nin G1-S geçişini kolaylaştırması ile hücre siklusu ilerlemesini, hücre proliferasyonunu ve tümör genezisi düzenlediği görülmüştür (39). Embriyonik kök hücreler ve nöral progenitör hücrelerde kendi kendini yenilemenin sürdürülmesi için kritik bir rol oynayan SOX2 overekspresyonu, Wnt sinyal yolunu aktive ederek meme kanser kök/progenitör hücrelerin oranını artırır (40,42).

Son zamanlarda SOX transkripsiyon faktörleri ve insan kanserleri arasında birtakım bağlantılar bulunmuştur. Örneğin; SOX2'nin, küçük hücreli akciğer karsinomu hastalarının %41 ve meningiom hastalarının %29'unda immünojenik bir antijen olduğu gösterilmiştir (39). Kanada ve ark. yaptıkları çalışmada pankreas karsinomu ve pankreatik intraepitelyal neoplazilerde (PanIN) SOX2'nin İHK'al ekspresyonunu değerlendirmiş; az diferansiye ve perinöral invazyon gösteren olgularda, daha sık ve güçlü boyanma, PanIN'lerde ise daha az oranda boyanma tespit ettiklerinden dolayı, SOX2'nin pankreas karsinogenezisinde daha ileri evrelerde rolü olabileceğini düşünmüşlerdir (43). SOX2, gastrik karsinogeneziste ve prostat kanserlerinde de amplifiye edilebilir (39).

Meme karsinogenezinde SOX2 ekspresyonu ile ilgili çelişkili sonuçlar ve daha sınırlı çalışmalar vardır. Kötü prognozlu olarak bilinen bazal-benzeri meme karsinomlarında %43 oranında pozitiflik bildiren çalışmalar yanı sıra buna zıt olarak daha iyi prognozlu olduğu bilinen erken evre meme kanserlerinde de SOX2 ekspresyonunu anlamlı bulan çalışmalar vardır (39,44).

ALDH1 kök hücre diferansiasyonunda, SOX2 kök hücre proliferasyonu ve tümör geneziste rolü olan iki kök hücre belirteçleridir. Özellikle de meme kanserinde SK'ın yüksek olmasına rağmen bazı tümör tiplerinde kötü

prognozun değiştirilememesinin altında kök hücreden gelişen tümörler olabileceği dşncesi yatmaktadır. Bu çalışmada, normal ve kanser kök hücre si ile ilişkisi netleşmiş ALDH1 ile meme karsinogene zisinde daha az çalışılmış kök hücre belirteği olan SOX2 ekspresyonunun prognoz üzerine etkisi ve prognostik parametreler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2008 ve Aralık 2013 tarihleri arasında invaziv meme karsinomu (SEİK, papiller, kribriiform, tubuler, metaplastik, medüller, apokrin diferansiasyon gösteren) tanısı almış, parafin bloklarına ulaşılabilen ve Cumhuriyet Üniversitesi Onkoloji Anabilim Dalı tarafından takipleri yapılmış 100 meme kanseri olgusu çalışmaya alındı. Olgulara lumpektomi ve/veya mastektomi uygulanmış ve çoğunda sentinal lenf nodu örnekleme ve/veya aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı.

Olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen H&E boyalı preparatlar, önceki tanılarına bakılmaksızın retrospektif olarak WHO/DSÖ, 2012 sınıflamasına göre tümör tipi ve histolojik grade yönünden ve İHK boyalı preparatlar ER, PR, HER2/neu ve ki67 yönünden yeniden değerlendirildi.

Olguların yaş, tümör lokalizasyonu, operasyon şekli, tümör çapı, multisentrisite/multifokalite, lenfovasküler invazyon, tutulan lenf nodu sayısına ait bilgiler patoloji raporlarından; metastaz, nüks ve SK'a ait bilgiler onkoloji takip dosyalarından elde edildi. Erkek meme kanseri olgumuz yetersiz olduğu için yalnızca kadın hastalar çalışma kapsamına alındı.

Olgular, <50 ve ≥50 olmak üzere iki yaş grubuna ayrıldı. Tümör çapı yönünden olgular, 2 cm ve altında, 2-5 cm arasında, 5 cm üzerinde olmak üzere üç gruba ayrıldı. Aksiller LNM yönünden ise; LNM olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırıldı.

Histolojik grade, Nottingham birleşik histolojik derecelendirme sistemi (Scarff-Bloom&Richardson sisteminin Elston-Ellis düzenlemesi) kullanılarak belirlendi. Bu sisteme göre; tübüler yapı, nükleer özellikler ve mitoz oranının değerlendirilmesi esas alındı. Tübül ve gland formasyonu en küçük büyütmede ve tüm tümör alanı üzerinden değerlendirildi: % 75'den fazla ise 1, %10-75 arasında ise 2, %10 veya daha az ise 3 puan verildi.

Tümör hücrelerinde pleomorfizm, komşu normal epitelyal hücrelerin nükleer şekil ve boyutları referans alınarak en yüksek olan alanda değerlendirildi: Hücreler uniform şekil ve boyutlara sahip, küçük nükleuslu (normal hücrelerin boyutunun 1.5 katından az) ve belirsiz nükleole sahip ise 1 puan, orta derecede boyut ve şekil farkı mevcut (normal hücrelerin 1.5-2 katı) ve bazı hücrelerde küçük nükleol var ise 2 puan, veziküle kromatine sahip, belirgin şekil ve boyut farklılıkları var (normal hücrelerin 2 katı) ve bir veya birden fazla nükleol içeriyorsa 3 puan verildi. Son olarak mitoz sayısı en fazla proliferasyon gösteren alanlarda, Zeiss Axio Lab.A1 marka ışık mikroskopunda x40 objektifte (yüzey çapı 0.65 mm, yüzey alanı 0.332 mm²) 10 alanda sayılarak değerlendirildi: 0-12 mitoz içeriyorsa 1 puan, 13-24 mitoz içeriyorsa 2 puan, 25 veya daha fazla mitoz içeriyorsa 3 puan verildi. Bu üç ayrı değerlendirmeye göre toplam puan elde edildi. Toplam puan: 3-5 puan ise grade I (iyi diferansiye), 6-7 puan ise grade II (orta diferansiye), 8-9 puan ise grade III (kötü diferansiye) olarak değerlendirildi.

Daha sonra immünohistokimyasal inceleme için çalışma grubuna ait her olgunun histolojik grade'ini en iyi yansıtabilecek şekilde, internal kontrol olarak normal meme dokusu içeren preparatlar seçildi. Bu preparatların parafin bloklarından 3µm kalınlıkta kesitler yapılarak lamlara alındı. Kök hücre belirleyicilerinden ALDH1 (ALDH1A1 (44), Mouse monoklonal antikor, Cell Marque, California, USA) ve SOX2 (anti-SOX-2(SP76), rabbit monoklonal primer antikor, Cell Marque, USA) antikorları Ventana Benchmark XT otomatik immünohistokimya boyama cihazı kullanılarak preparatlara uygulandı.

Pozitif kontrol olarak ALDH1 için karaciğer dokusu, SOX2 için akciğerin yassı hücreli karsinomu kullanıldı.

5.1. Değerlendirme:

ALDH1 için epitelyal ve stromal boyanma ayrı ayrı değerlendirildi ve sitoplazmik boyanma kabul edildi. SOX2 değerlendirilirken nükleer boyanma esas alındı. Tümörün antikor ile boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu ayrı ayrı değerlendirilerek boyama sonuçları Tablo 5.1.1.de belirtildiği şekilde Allred skorlama yöntemine göre değerlendirildi.

Tablo 5.1.1. Boyanmanın Allred Skorlama yöntemi ile değerlendirilmesi

Yaygınlık	0	Boyanma yok
	1	≤%1
	2	%1-10
	3	%11-33
	4	%34-66
	5	%67-100
Yoğunluk	0	Boyanma yok
	1	Zayıf
	2	Orta
	3	Şiddetli
Toplam skor	0-1	Negatif
	2-3	Hafif
	4-6	Orta
	7-8	Şiddetli

Yaygınlık ve yoğunluk skorları toplanarak toplam bir skor elde edildi. Sonuç skorunda 0-1 arası negatif, 2 ve üzeri puanlar pozitif olarak kabul edildi.

ER, PR için >%1 hücrede nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi. Ki67 proliferasyon indeksi St Gallen konsensusuna göre %1-15 arası düşük, %15-30 arası orta, %30 üzeri yüksek olarak kabul edildi.

HER2/neu ekspresyonunu değerlendirmede membranöz boyanma esas alındı. şu kriterler kullanıldı;

- <%10 inkomplet çok zayıf veya sitoplazmik boyanma: negatif
- <% 10 komplet zayıf boyanma: bir pozitif/+
- <%10 komplet (orta şiddette) veya >%10 inkomplet membranöz boyanma: iki pozitif/++
- >%10 komplet kuvvetli membranöz boyanma: üç pozitif/+++

Çalışmadan elde edilen ve hastaya ait prognostik veriler SPSS (versiyon 15.0) programına yüklendi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Khi-kare testi, Pearson's korelasyon testi ve Kaplan-Meir yöntemi kullanıldı. Kaplan-Meir ile SK ve hastalıksız SK ile ilişkili bulunan parametrelere Cox regression analizi uygulandı.

Çalışma için etik kurul onayı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi Giriřimsel olmayan Klinik Araştırmalar Kurulundan 09/23 sayılı 29.09.2014 tarihli karar ile alındı.

6. BULGULAR

Çalışmadaki 100 olgunun 70'ine (%70) lumpektomi, 30'una (%30) mastektomi ve 94'üne(%94) beraberinde sentinal ve/veya aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştı. Olguların 6'sına (%6) ait lenf nodu örnekleme bulunmamakta idi.

Tümör lokalizasyonu 51 olguda (%51) sağ, 49'unda (%49) sol memede idi.

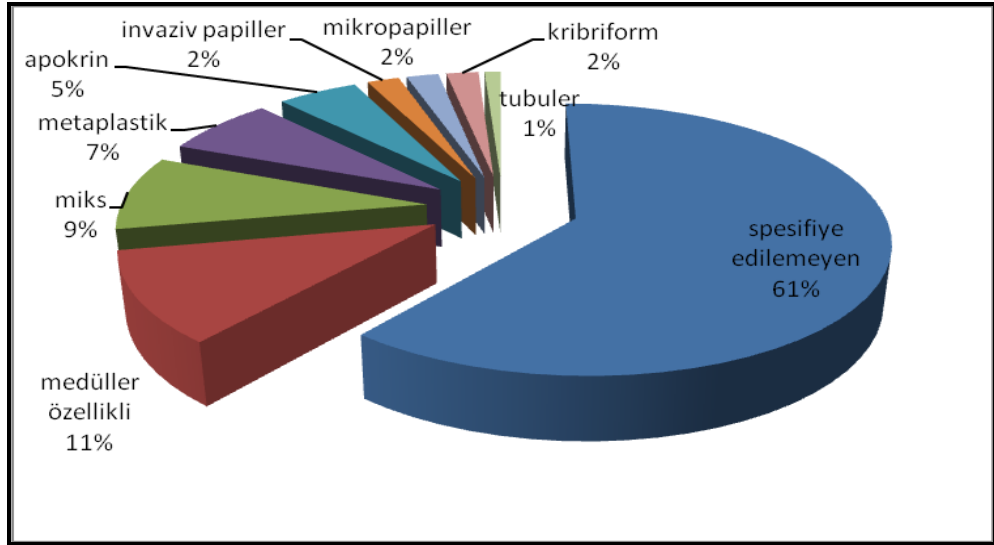
Olguların ortalama yaşı 54 ± 13.3 olup en düşük yaş 19, en yüksek yaş 92 idi. Bunların 38'i (%38) <50 yaş, 62'si (%62) ≥ 50 yaşta olup, çalışmaya dahil edilen olguların tamamı kadın idi.

Çalışmaya alınan olguların 21'i(%21) multisentrisite/multifokalite göstermekte idi.

Çalışmaya dahil edilen olgularda, en küçük tümör çapı 10mm, en büyük tümör çapı 140mm olup ortalama tümör çapı $35.25 \text{mm} \pm 23 \text{mm}$ idi. Olguların 33'ünde (%33) tümör çapı $\leq 20 \text{mm}$ 'da, 51'inde(%51) 20-50mm arası, 16'sında(%16) $> 50 \text{mm}$ idi.

Çalışmadaki olguların H&E preparatları yeniden WHO/DSÖ 2012 sınıflamasına göre incelendiğinde tanıların 61'i (%61) SEİK (Resim 6.1-3), 9'u (%9) miks karsinom, 7'si (%7) metaplastik karsinom (Resim 6.4-5), ikisi (%2) medüller karsinom ve 9'u (%9) medüller diferansiasyon gösteren invaziv karsinom olmak üzere toplam 11 olgu medüller özellikli karsinom (Resim 6.6) olarak değerlendirilir iken, 5'i (%5) apokrin diferansiasyon gösteren invaziv karsinom (Resim 6.7) , ikisi (%2) invaziv papiller karsinom (Resim 6.8), ikisi (%2) invaziv mikropapiller karsinom (Resim 6.9), ikisi (%2) invaziv kribriform karsinom (Resim 6.10), biri (%1) tübüler karsinom olarak değerlendirildi (Şekil 6.1).

Şekil 6.1. Çalışmadaki olguların histolojik tiplerinin dağılımı



Nottingham birleşik histolojik derecelendirme sistemine (Scarff-Bloom&Richardson sisteminin Elston-Ellis düzenlemesi) göre 14 olgu (%14) grade I , 58 olgu (%58) grade II, 28 olgu (%28) grade III olarak değerlendirildi (Resim 6.1-4).

Çalışmadaki 100 olgunun 49'unda (%49) lenfovasküler invazyon, 41'inde (%41) aksiller lenf nodu metastazı bulunmakta olup hastaların 16'sında (%16) uzak metastaz ve 7'sinde (%7) nüks mevcut idi .

Olguların 19'u (%19) evre I, 43'ü (%43) evre II, 29'u (%29) evre III, 9'u (%9) evre IV idi.

Olguların %60'ı ER pozitif, %46'sı PR pozitif, %41'ü HER2/neu pozitif (%9'u iki(++), %32'si üç(+++))idi. Ki67 proliferasyon indeksi değerlendirmesinde %36'sı düşük, %27'si orta, %37'si yüksek tespit edildi (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Olgulara ait prognostik parametrelerin dağılımı

Parametreler		N	%
Yaş	<50	38	38
	≥50	62	62
Tümör çapı	≤2cm	33	33
	2-5cm	51	51
	>5cm	16	16
Multisentrisite/multifokalite	Yok	79	79
	Var	21	21
Histolojik tipi	SEİK	61	61
	Diğerleri	39	39
	Miks karsinom	9	9
	Metaplastik karsinom	7	7
	Medüller özellikli karsinom	11	11
	Apokrin diferansiasyon gösteren karsinom	5	5
	İnvaziv papiller karsinom	2	2
	İnvaziv mikropapiller karsinom	2	2
	Tubuler karsinom	1	1
	Kiribriform karsinom	2	2
Grade	I	14	14
	II	58	58
	III	28	28
LVI	Yok	51	51
	Var	49	49
LNM	yok	53	53
	var	41	41
	Örnekleme yok	6	6
Uzak metastaz	yok	84	84
	var	16	16
Nüks	Yok	93	93
	Var	7	7
Evre	I	19	19
	II	43	43
	III	29	29
	IV	9	9
ER	Negatif	40	40
	Pozitif	60	60
PR	Negatif	54	54
	Pozitif	46	46
HER2/neu	Negatif	59	59
	Pozitif	41	41
Ki67	Hafif	36	36
	Orta	27	27
	Yüksek	37	37

Takip edilen olguların takip süreleri en düşük 5 ay, en yüksek 72 ay olup ortanca (median) takip süresi 35.5 ay idi. Hastalıksız takip süresi en düşük 1 ay, en yüksek 72 ay olup ortanca süre 30.5 ay idi. 5 yıllık SK oranı %64 , 5 yıllık HSK oranı %75 idi.

ALDH1ep boyanma olguların %58'inde (Resim 6.11-16, 20), ALDH1str boyanma olguların %91'de (Resim 6.16-19), SOX2 boyanma ise olguların %27'sinde (Resim 6.22-25), tümöral hücrelerde farklı yaygınlık ve yoğunluklarda (hafif, orta, şiddetli) pozitif idi. Epitelyal boyanma olmaksızın 37 olguda sadece ALDH1str, stromal boyanma olmaksızın 4 olguda ise sadece ALDHep boyanma tespit edildi. ALDHep ve str boyanma olmaksızın bir olgu sadece SOX2 ile boyandı. ALDH1ep boyanma 13 olguda hafif, 40 olguda orta, 5 olguda şiddetli olmak üzere toplam 58 olguda pozitif 42 olguda negatif olarak tespit edildi. ALDH1str boyanma ise 2 olguda hafif, 52 olguda orta, 5 olguda şiddetli olmak üzere 91 olguda pozitif 9 olguda negatif olarak tespit edildi. SOX2 ekspresyonu, iki olguda hafif, 21 olguda orta, 4 olguda şiddetli olmak üzere toplam 27 olguda pozitif olup 73 olguda negatif olarak tespit edildi. Boyanma skorlaması sonucunda elde edilen hafif, orta , şiddetli gruplarının olgu sayısı istatistiksel olarak değerlendirme için uygun olmadığından, 0-1 arası skor negatif , 2 ve üzeri skorlar pozitif olarak kabul edildi ve bu şekilde değerlendirildi.

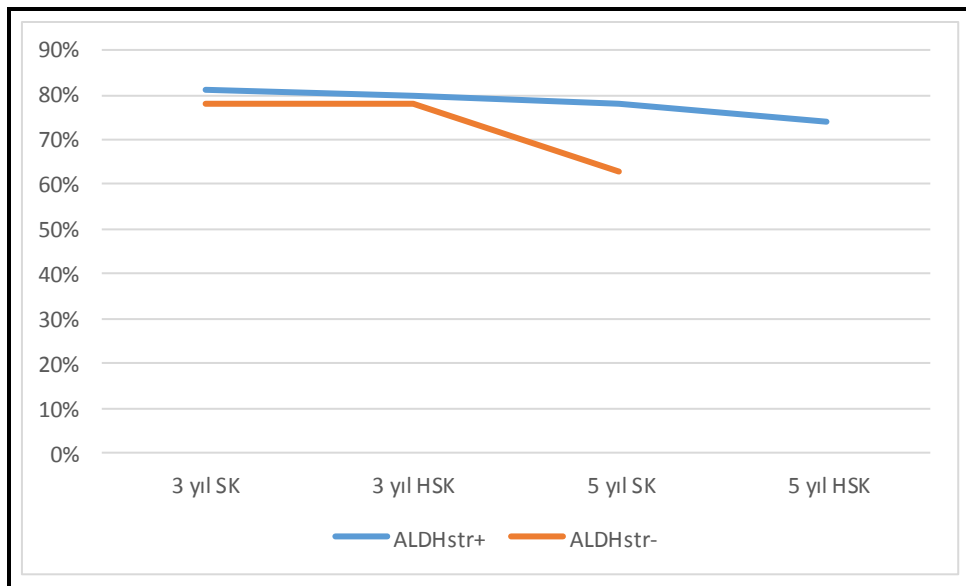
ALDH1ep ile normal meme alanlarındaki TDLU hücrelerinin bazılarında ve DCIS alanlarından bazılarında farklı yaygınlık ve yoğunlukta pozitif boyanma dikkati çekti (Resim 6.14), ancak istatistiksel değerlendirme için yeterli sayıda olgu saptanmadığı için değerlendirme dışı bırakıldı. Normal meme stromasında ALDH1str ile yaygın olarak boyanma izlendi (Resim 6.21). SOX2 ile normal ve DCIS alanlarında herhangi bir boyanma tespit edilmedi.

ALDH1ep pozitif vakaların 11'i (%19), negatif olanların 11'i (%26); ALDH1str pozitif vakaların 20'si (%22), negatif olanların 2'si (%22), SOX2 pozitif olanların 9'u (%33), negatif olanların 13'ü (%18) meme kanserinden ölmüştü. ALDH1ep pozitif vakaların 11'i (%19), negatif olanların 9'u (%21);

ALDH1str pozitif vakaların 18'si (%20), negatif olanların 2'si (%22), SOX2 pozitif olanların 7'si (%26), negatif olanların 13'sinde (%28) uzak metastaz/nüks mevcut idi.

ALDH1ep pozitif olgularda 3 yıllık SK oranı %81, HSK oranı %81, 5 yıllık SK oranı %40, HSK oranı %77 olup ortalama takip süresi 60 ay idi. ALDH1ep negatif olgularda 3 yıllık SK oranı %82, HSK oranı %80, 5 yıllık SK oranı 68, HSK oranı %72 olup ortalama takip süresi 66 ay idi. ALDH1str pozitif olgularda 3 yıllık SK oranı %81, HSK oranı %80, 5 yıllık SK oranı 78, HSK oranı %74 olup ortalama takip süresi 57 ay idi. ALDH1str negatif olgularda 3 yıllık SK oranı %78, HSK oranı %78, 5 yıllık SK oranı %63 olup ortalama takip süresi 47 ay idi. SOX2 pozitif olgularda 3 yıllık SK oranı %76, HSK oranı %78, 5 yıllık SK oranı %52, HSK oranı %63 olup, ortalama takip süresi 52 ay idi. SOX2 negatif olgularda 3 yıllık SK oranı %83, HSK oranı %81, 5 yıllık SK oranı %77, HSK oranı %81 olup ortalama takip süresi 61 ay idi. ALDH1ep, SOX2 ile SK ve HSK oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi($p>0.05$) **ALDH1str ile SK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi($p<0.05$) (Şekil 6.2)**. ALDH1str ekspresyonu olan olgularda SK oranları daha yüksekti. Ancak ALDH1str ile HSK arasında bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.2).

Şekil 6.2. ALDH1str ekspresyonu ile SK ve HSK arasındaki ilişki



Tablo.6.2. ALDH1 ve SOX2 ile SK ve HSK ilişkisi

	ALDH1 ep+	ALDH1 ep-	ALDH1 str+	ALDH1 str-	SOX2+	SOX2-
Takip süresi (ay)	60	66	57	47	52	61
3 yıllık SK (%)	81	82	81**	78	76	83
5 yıllık SK (%)	40	68	78**	63	52	77
3 yıllık HSK (%)	81	80	80	78	78	81
5 yıllık HSK (%)	77	72	74	*	63	81

*olgu olmadığından tespit edilemedi

**p<0.05

Çalışmaya alınan 50 yaş altındaki olguların 26'sında (%68), 50 yaş üstündeki olguların 32'sinde(%52) ALDH1ep ekspresyonu izlendi. Elli yaş altındaki olguların 35'inde (%92), 50 yaş üstündeki olguların 56'sında (%90) ALDH1str ekspresyonu izlendi. 50 yaş altındaki olguların 12'sinde (%32), 50 yaş üstündeki olguların 15'inde(%24) SOX2 ekspresyonu izlendi. Yaş grupları arasında ALDH1ep, ALDH1str, SOX2 ekspresyonu ve çalışmaya dahil edilen diğer prognostik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (p>0.05).

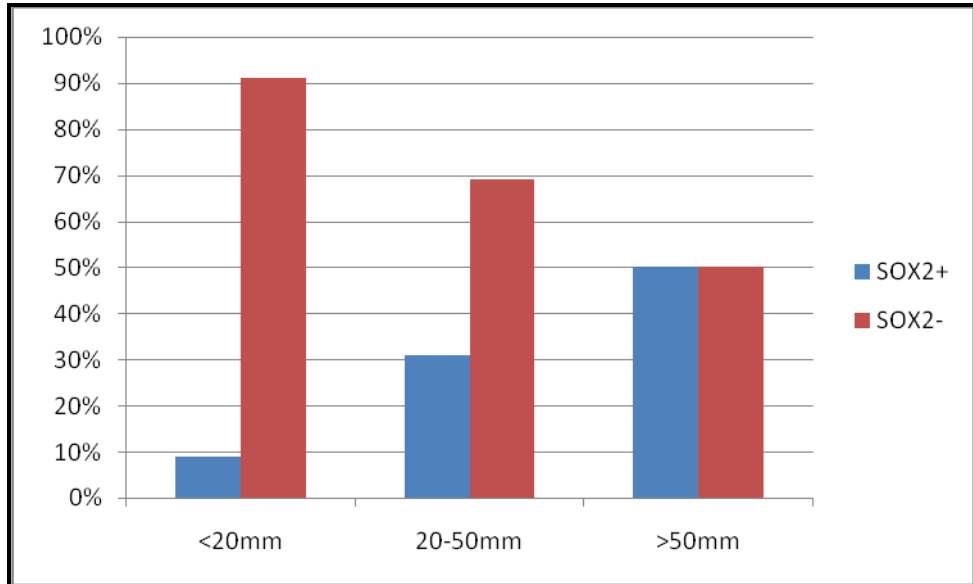
Çalışmaya alınan 50 yaş altındaki olguların 10'u (%26), 50 yaş üstü olguların 12'si (%19) meme kanserinden ölmüştü. Uzak metastaz/nüks 50 yaş altındaki olguların 11'inde (%29), 50 yaş üstü olguların 9'unda (%14) mevcuttu. Çalışmadaki 50 yaş altındaki olguların 3 yıllık SK oranı %80, HSK %70, 5 yıllık SK %51 olup ortalama takip süresi 53 ay idi. Çalışmadaki 50 yaş üstündeki olguların 3 yıllık SK oranı %82, HSK %86, 5 yıllık SK %73, HSK %83 olup ortalama takip süresi 60 ay idi. Yaş grupları arasında SK ve HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05) .

Tümör çapı ≤20mm altında 18 olgu (%55), 20-50mm arası olan 28 olgu (%55), >50mm olan 12 olgu (%75) ALDH1ep pozitif idi. Tümör çapı

$\leq 20\text{mm}$ altında 32 olgu (%97), 20-50mm arası olan 46 olgu (%90), $>50\text{mm}$ olan 13 olgu (%81) ALDH1str pozitif idi. Tümör çapı ve ALDH1ep/str ekspresyonu arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

SOX2 boyanma, tümör çapı $\leq 20\text{mm}$ altında 3 olguda (%9), 20-50mm olan 16 olguda (%31), $\geq 50\text{mm}$ olan 8 olguda (%50) pozitif idi. **Tümör çapı SOX2 ekspresyonu ve tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$). Tümör çapı arttıkça SOX2 ekspresyonunun da arttığı görüldü (Şekil 6.3).**

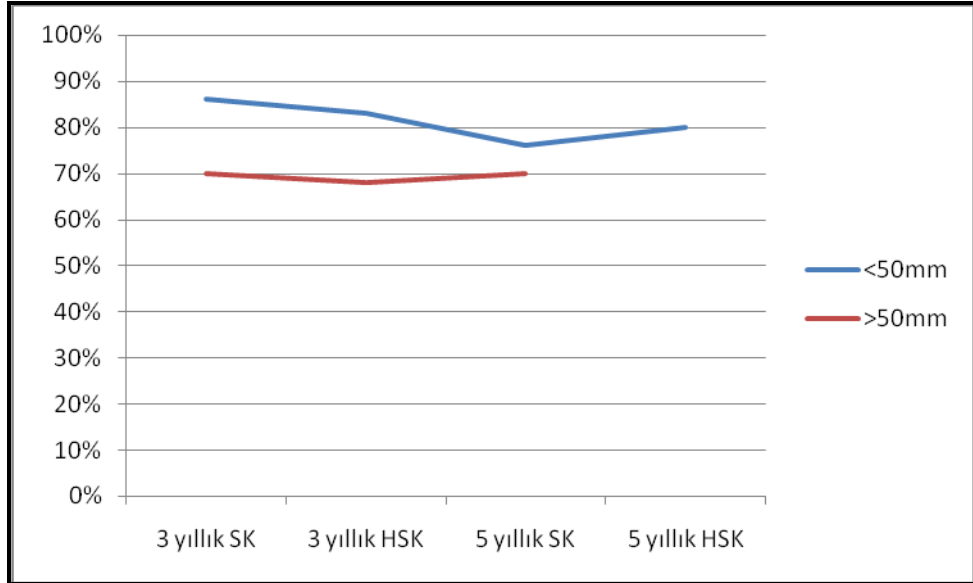
Şekil.6.3. SOX2 ekspresyonu ile tümör çapı ilişkisi



Çalışmada evrelemeyi etkileyen tümör çapları daha önce belirtildiği gibi üç gruba ayrıldı. Ancak tümör çapı ile HSK ve SK ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak gruptaki olgu yetersizliğine bağlı olarak analiz yapılamadı. Bu nedenle $\leq 50\text{mm}$ ve $>50\text{mm}$ olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirme yapıldı. Tümör çapı 50mm'in altında olan olgulardan 15'i (%19), 50mm'in üstünde olan olguların 7'si (%33) meme kanserinden ölmüştü. Tümör çapı 50mm'in altında olan olgulardan 13'ünde (%16), 50mm'nin üstünde olan olguların 7'sinde (%33) uzak metastaz/nüks mevcuttu. Tümör çapı 50mm'in altında olan olguların 3 yıllık SK oranı %86, HSK %83, 5 yıllık SK oranı %76, HSK %80 olup ortalama takip süresi 60 ay idi. Tümör çapı 50mm'in üstünde olan olguların 3 yıllık SK oranı %70, HSK

%68, 5 yıllık SK oranı %70 olup ortalama takip süresi 45 ay idi. **Tümör çapları ≤ 50 mm ve >50 mm olarak esas alındığında, SK ve HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Tümör çapı 50mm'in üzerinde olduğunda SK, HSK oranlarında belirgin azalma mevcuttu (Şekil 6.4).**

Şekil 6.4. Tümör çapı ile SK ve HSK ilişkisi

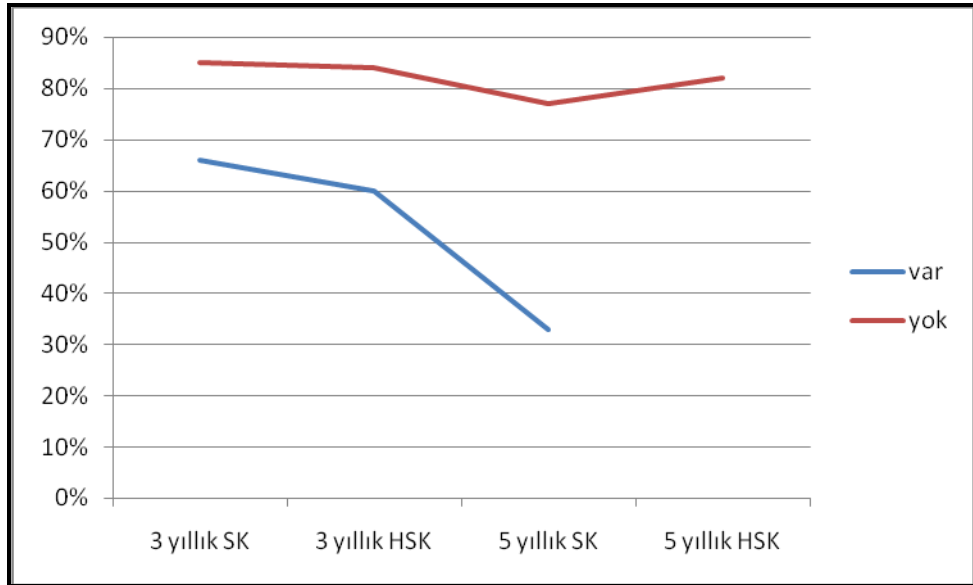


Multisentrisite/multifokalite mevcut olan olguların 13'ü (%62) ALDH1ep, 19'u (%90) ALDH1str, 8'i (%38) SOX2 ile pozitif olarak boyandı. Multisentrisite/multifokalite olmayan olguların 45'i (%57) ALDH1ep, 72'si (%91) ALDH1str, 19'u (%24) SOX2 ile pozitif olarak boyandı. Multisentrisite/multifokalite ile ALDH1ep, ALDH1str ve SOX2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$)

Multisentrisite/multifokalite mevcut olan olguların 8'i (%38), olmayanların 14'ü (%18) meme kanserinden ölmüştü. Multisentrisite/multifokalite mevcut olan olguların 7'sinde (%33), olmayanların 13'ünde (%16) uzak metastaz/nüks mevcut idi. Multisentrisite/multifokalite mevcut olan olguların, 3 yıllık SK oranı %66, HSK oranı %60, 5 yıllık SK oranı %33 olup ortalama takip süresi 48 ay idi. Multisentrisite/multifokalite olmayan olguların 3 yıllık SK oranı %85, HSK oranı %84, 5 yıllık SK oranı %77, HSK oranı %82 olup ortalama takip süresi 61 ay idi.

Multisentrisite/multifokalite ile SK ve HSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0.05$). Multisentrisite/multifokalite olan olguların SK, HSK oranları, multisentrisite/multifokalite olmayanlara göre daha düşük idi (Şekil 6.5). Ayrıca multisentrisite/multifokalite ile evre arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0.05$).

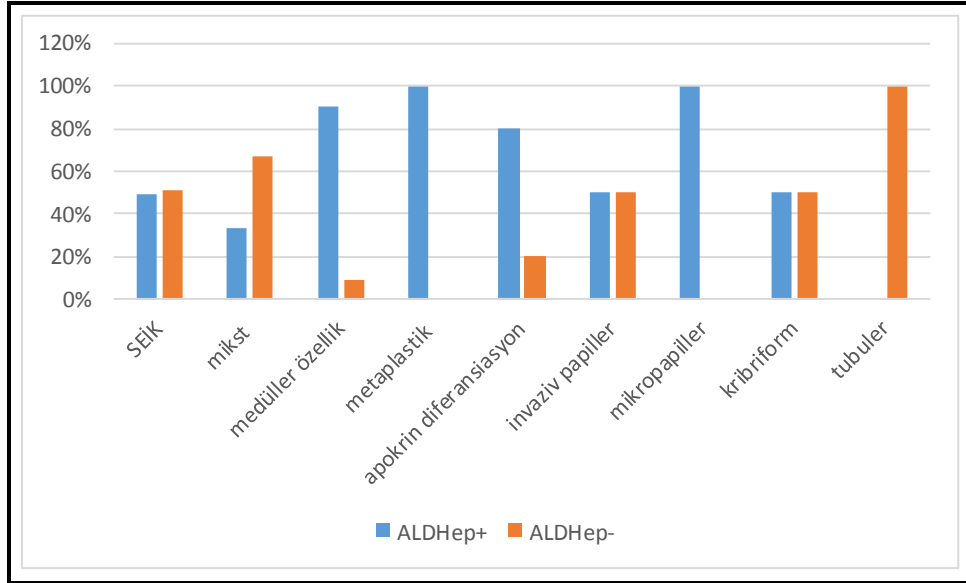
Şekil 6.5. Multisentrisite/multifokalite ile SK ve HSK ilişkisi



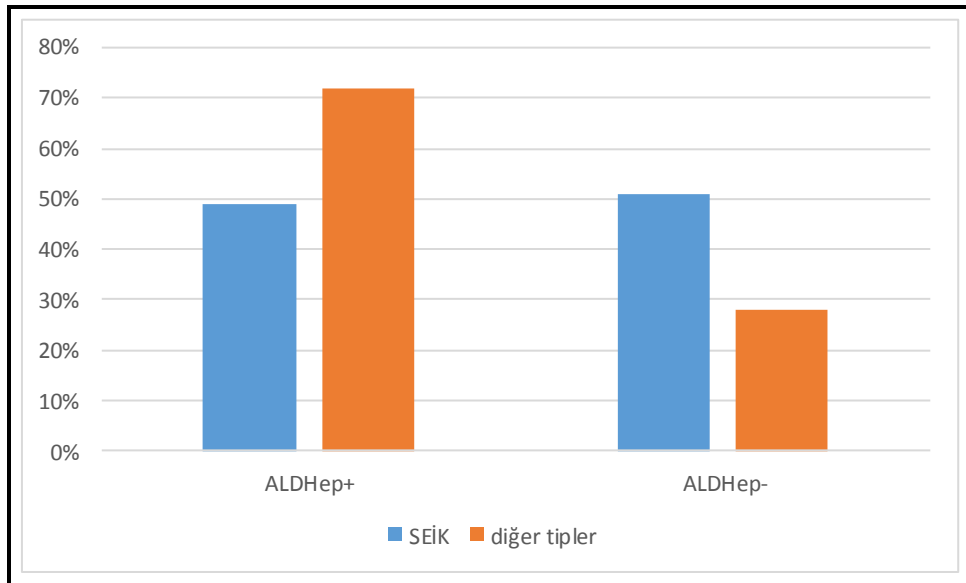
SEİK dışındaki spesifik tip olgu sayısının az olması nedeni ile istatistiksel değerlendirme, 61 olgu SEİK (%61) ve 39 olgu diğerleri (%39) olarak yapıldı. ALDH1ep ekspresyonu, SEİK'lerin 30'unda (%49), diğer gruptaki olguların 28'inde (%72) mevcuttu. **ALDH1ep ekspresyon ve tümör tipleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Şekil 6.6-7).** ALDH1ep ekspresyonu, spesifik tip karsinomlarda, **SEİK'lere göre daha yüksek oranda idi.** ALDH1str, 57 (%93) SEİK olgusunda, 34 (%87) diğer olgularda pozitif idi. SOX2, 18 (%30) SEİK olgusunda, 9 (%23) diğer olguda pozitif idi. ALDH1str ve SOX2 ekspresyonu açısından SEİK ve diğerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Ayrıca spesifik tiplerden 7 metaplastik karsinomun hepsinde ALDH1ep, üçünde SOX2, üçünde ALDH1str boyanma olduğu dikkati çekti. Medüller özellikli 11 invaziv karsinomun hepsinde ALDH1str, 10'unda ALDH1ep, üçünde de SOX2 ekspresyonu dikkati çekti.

Şekil 6.6. ALDH1ep ekspresyonu ile tümörün farklı histolojik tipleri arasındaki ilişki



Şekil 6.7. ALDH1ep ekspresyonu ile tümörün SEİK ve diğer histolojik tipleri arasındaki ilişki

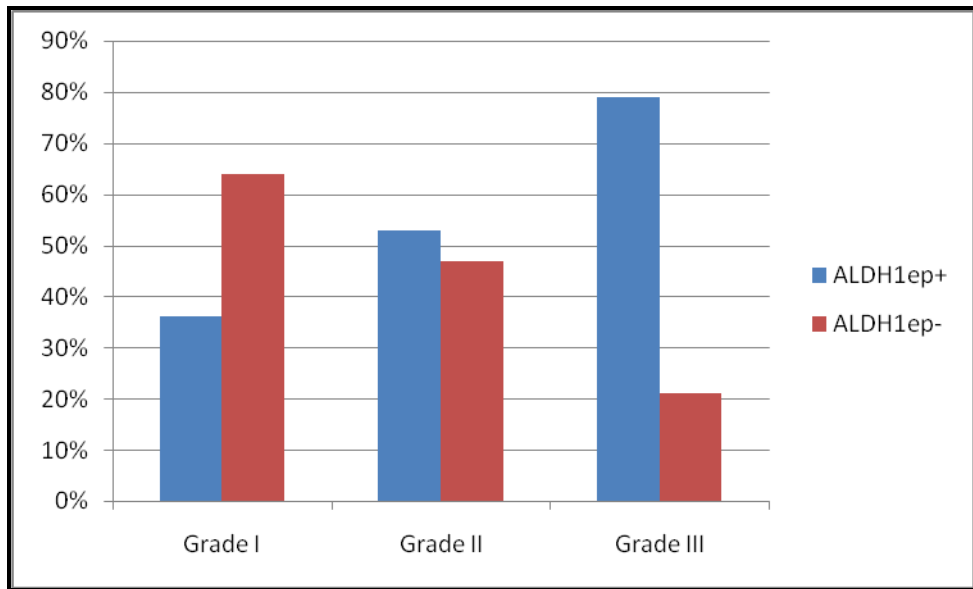


SEİK olan olgulardan 13'ü (%21), diğer gruptaki olgulardan 9'u (%23) meme kanserinden ölmüştü. Tümör tiplerinden SEİK olan olgularda 3 yıllık SK oranı %82, HSK %78, 5 yıllık SK oranı %57, HSK %72 olup ortalama takip süresi 57 ay idi. Diğer spesifik tiplerin oluşturduğu grupta 3 yıllık SK oranı %77, HSK %73, 5 yıllık SK %77, HSK %73 olup ortalama takip süresi 50 ay

idi. Tümör histolojik tipleri ile SK, HSK oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Grade I olan 5 olguda (%36), grade II olan 31 olguda (%53), grade III olan 22 olguda (%79) ALDH1ep ekspresyon mevcuttu. **ALDH1ep ekspresyonu ve tümör grade'i arasında düşükten yükseğe eğimdeki X^2 anlamlı olarak bulundu ($p<0.05$). Tümörün histolojik grade'i yükseldikçe ALDH1ep boyanma oranı da artmıştı (Şekil 6.8).**

Şekil 6.8. ALDH1ep ekspresyonu ile tümör grade'i arasındaki ilişki



Grade I olan olguların hepsinde(%100), grade II olanların 53'ünde(%91), grade III olanların 24'ünde(%86) ALDH1str ekspresyon mevcuttu. Grade ve ALDH1str boyanma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edilmedi($p>0.05$).

Grade I olan 2 (%14), grade II olan 16(%28), grade III olan 9 (%32) olgu SOX2 ile pozitif boyandı. SOX2 pozitif olan olguların %59'u grade II idi. SOX2 ekspresyonu ve tümör grade'i arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Grade I olguların 3'ü (%21), grade II olguların 12'si (%21), grade III olguların 7'si (%25) meme kanserinden ölmüştü. Grade I olguların 2'sinde (%14), grade II olguların %13'ünde (%22), grade III olguların 5'inde (%18)

uzak metastaz/nüks tespit edildi. Grade I olguların 3 yıllık SK oranı %78, HSK %84, 5 yıllık SK %78 olup ortalama takip süresi 49 ay idi. Grade II olguların 3 yıllık SK oranı %84, HSK %78, 5 yıllık SK %66, HSK %70 olup ortalama takip süresi 58 ay idi. Grade III olguların 3 yıllık SK oranı %77, HSK %82 olup ortalama takip süresi 47 ay idi. Grade ile SK ve HSK oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tümör grade'i ile çalışmaya dahil edilen tüm prognostik parametreler, ALDH1ep, ALDH1str ve SOX2 ekspresyonu arasındaki korelasyon incelendiğinde; **ALDH1ep ve Ki67 indeksi ile pozitif korelasyon, ER ile negatif korelasyon göstermekte idi ($p<0.05$). Ki67 proliferasyon indeksi arttıkça tümör histolojik grade'i de yükselmekte idi. ER negatif tümörlerde daha yüksek histolojik grade mevcuttu.** Diğer prognostik parametreler ile grade arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi.

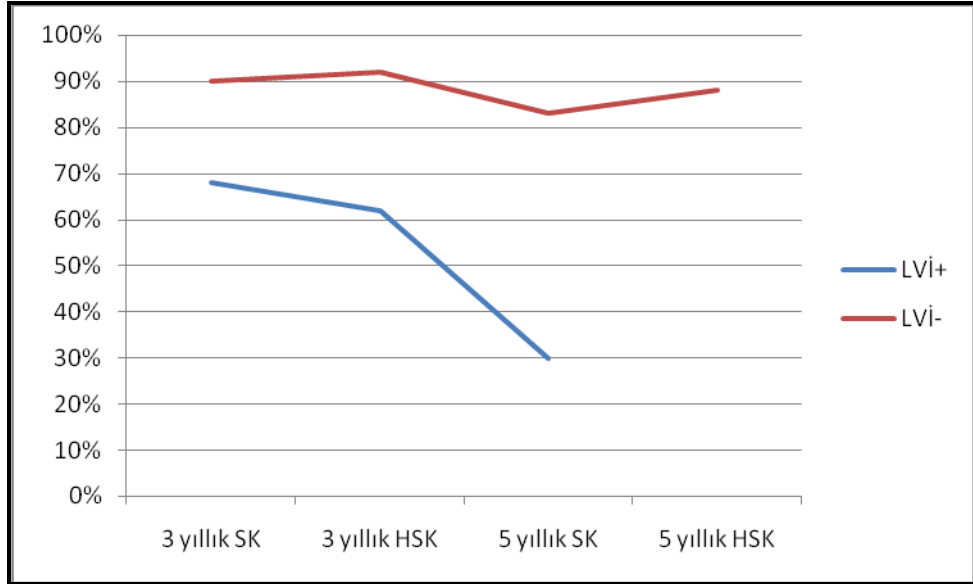
Çalışmadaki LVİ mevcut olguların 28'i (%60) ALDH1ep, 43'ü (%91) ALDH1str, 14'ü (%30) SOX2 pozitif idi. LVİ olmayan olguların 30'u (%57) ALDH1ep, 48'i (%91) ALDH1str, 13'ü (%25) SOX2 pozitif idi. LVİ olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, ALDH1ep, ALDH1str ve SOX2 boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmedi ($p>0.05$).

LVİ mevcut olan hastaların 14'ü (%30), olmayanların 8'i (%15) meme kanserinden ölmüştü. LVİ olan olguların 15'inde (%32), olmayan olguların 5'inde (%9) uzak metastaz/nüks mevcut idi. LVİ olan olguların 3 yıllık SK oranı %68, HSK %62, 5 yıllık SK oranı %30 olup ortalama takip süresi 46 ay idi. LVİ olmayan olguların 3 yıllık SK oranı %90, HSK %92, 5 yıllık SK oranı %83, HSK %88 olup ortalama takip süresi 63 ay idi. . **LVİ olan ve olmayan gruplar arasında, SK ve HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$). LVİ mevcut olması SK, HSK oranlarını belirgin azaltmakta idi (Şekil 6.9).**

LVİ ile çalışmaya dahil edilen tüm prognostik parametreler, ALDH1ep, ALDH1str ve SOX2 ekspresyonu arasındaki korelasyon incelendiğinde; **LVİ**

ile evre, HER2/neu, LNM, uzak metastaz arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$).

Şekil 6.9. LVİ ile SK ve HSK (3 ve 5 yıllık) ilişkisi

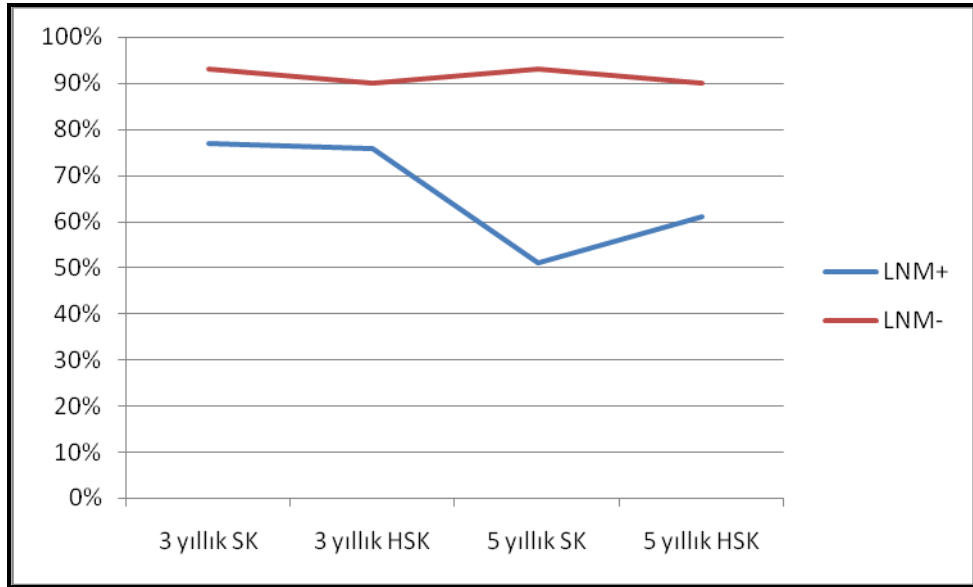


Bölgesel LNM olan olguların 27'sinde (%66) ALDH1ep, 35'inde (%85) ALDH1str, 15'inde (%23) SOX2 pozitifliği mevcut idi. Bölgesel LNM olmayan olguların 27'sinde (%51) ALDH1ep, 51'inde (%96) ALDHstr, 10'unda (%24) SOX2 pozitifliği mevcut idi. LNM olan ve olmayan olgular arasında ALDH1ep, ALDH1str ve SOX2 açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Bölgesel LNM olan olguların 15'i (%28), olmayan olguların 3'ü (%7) meme kanserinden ölmüştü. Bölgesel LNM olan olguların 13'i (%24), olmayan olguların 4'ünde (%10) uzak metastaz/nüks mevcut idi. Bölgesel LNM olan olguların 3 yıllık SK oranı %77, HSK %76, 5 yıllık SK oranı %51, HSK %61 olup ortalama takip süresi 53 ay idi. Bölgesel LNM olmayan olguların 3 yıllık SK oranı %93, HSK %90, 5 yıllık SK oranı %93, HSK %90 olup ortalama takip süresi 56 ay idi. **Bölgesel LNM olup olmaması istatistiksel olarak SK, HSK oranları açısından anlamlı idi ($p<0.05$). Buna göre bölgesel LNM varlığının SK, HSK oranı üzerine olumsuz etkisi olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca çok değişkenli analiz (Cox regression) ile bölgesel LNM, bağımsız prognostik bir faktör olarak tespit edildi.**

LNM ile çalışmaya dahil edilen tüm prognostik parametreler, ALDH1ep, ALDH1str ve SOX2 ekspresyonu arasındaki korelasyon incelendiğinde; **bölgesel LNM ile ER, evre, LVİ, uzak metastaz arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 6.10).**

Şekil 6.10. LNM ile SK ve HSK (3 ve 5 yıllık) ilişkisi



Uzak metastaz bulunan olguların 8'inde(%50) ALDH1ep, 15'inde(%94) ALDH1str, 4'ünde (%25) SOX2 ekspresyonu pozitif idi. ALDH1ep, ALDH1str, SOX2 ekspresyonu ile uzak metastaz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız olarak bulundu ($p>0.05$).

Uzak metastaz bulunan olguların 13'ü (%81), metastaz bulunmayan olguların 9'u (%11) meme kanserinden ölmüştü. Uzak metastaz bulunan olguların 3 yıllık SK oranı %38, 5 yıllık SK oranı %21 olup ortalama takip süresi 35 aydı. Uzak metastaz olmayan olguların 3 yıllık SK %91, 5 yıllık SK %85 olup ortalama takip süresi 65 ay idi. **Uzak metastaz ile SK oranları arasında güçlü bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$). Uzak metastazın varlığı, SK oranını belirgin şekilde düşürmekte idi.**

Uzak metastaz ile çalışmaya dahil edilen tüm prognostik parametreler, ALDH1ep, ALDH1str ve SOX2 ekspresyonu arasındaki korelasyon incelendiğinde; **uzak metastaz durumu , diğer prognostik parametreler ile**

karşılaştırıldığında evre, bölgesel LNM, LVI, nüks durumu ile pozitif korelasyon göstermekte idi ($p<0.05$).

Çalışmadaki nüks görülen olguların 6'sında (%86) ALDH1ep, 6'sında (%86) ALDH1str, 4'ünde (%57) SOX2 ekspresyonu mevcut idi. SOX2 ve ALDH1 ekspresyonları nüks ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0.05$).

Nüks görülen olguların 4'ü (%57), nüks olmayan olguların 18'i (%19) meme kanserinden ölmüştü. Nüks görülen olguların 3 yıllık SK oranı %57 olup 5 yıllık SK belirlenemedi, ortalama takip süresi 38 aydı. Nüks olmayan olguların 3 yıllık SK %83, 5 yıllık SK %76 olup ortalama takip süresi 65 aydı. **Nüks ile SK oranları karşılaştırıldığında arada anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$). Nüks olan olgularda SK oranları belirgin şekilde düşük idi.**

Nüks ile çalışmaya dahil edilen tüm prognostik parametreler, ALDH1ep, ALDH1str ve SOX2 ekspresyonu arasındaki korelasyon incelendiğinde; **nüks ile uzak metastaz ve Ki67 proliferasyon indeksi pozitif korelasyon, PR pozitifliği negatif korelasyon göstermekte idi ($p<0.05$).**

Evre I olguların 9'u (%47), evre II olguların 25'i (%58), evre III olguların 19'u (%66), evre IV olguların 5'i (%56) ALDHep ile pozitif idi. Evre I olguların 18'i (%95), evre II olguların 38'i (%88), evre III olguların 27'si (%93), evre IV olguların 8'i (%89) ALDHstr ile pozitif idi. Evre I olguların biri (%5), evre II olguların 12'si (%28), evre III olguların 12'si (%41), evre IV olguların ikisi (%22) SOX2 ile pozitif idi. Evre ile ALDH1 ve SOX2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). **Ancak özellikle SOX2 ile boyanan tümörlerin ağırlıklı olarak evre II ve evre III tümörler olduğu dikkat çekti.**

Evre I olguların hiçbirinde hastalıktan ölüm olmamıştı. Evre II olguların üçü (%7), evre III olguların 12'si (%41), evre IV olguların 7'si (%78) meme kanserinden ölmüştü. Evre II olguların 3 yıllık SK oranı %95, HSK %88, 5 yıllık SK oranı %90, HSK %88, evre III olguların 3 yıllık SK oranı %69, HSK

%78, 5 yıllık SK oranı %45, HSK %62, evre IV olguların 3 yıllık SK oranı %22 idi. **Evre ile SK ve HSK oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$). Evre arttıkça SK ve HSK oranları azalmakta idi.**

Evre ile çalışmaya dahil edilen tüm prognostik parametreler, ALDH1ep, ALDH1str ve SOX2 ekspresyonu arasındaki korelasyon incelendiğinde; **evre ile tümör çapı, bölgesel LNM, LVİ, uzak metastaz ve multisentrisite/multifokalite ile pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$).**

ER pozitif olguların 28'i (%47) ALDH1ep, 56'sı (%93) ALDH1str, 17'si (%28) SOX2 ile pozitif olarak boyandı. ER negatif olguların 30'u (%70) ALDH1ep, 35'i (%88) ALDH1str, 10'u (%25) SOX2 ile pozitif boyandı. ER ile ALDH1str ve SOX2 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). **Ancak ER ile ALDH1ep ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$). ER negatifliğinde daha yüksek oranlarda ALDH1ep boyanma izlendi (Şekil 6.11).**

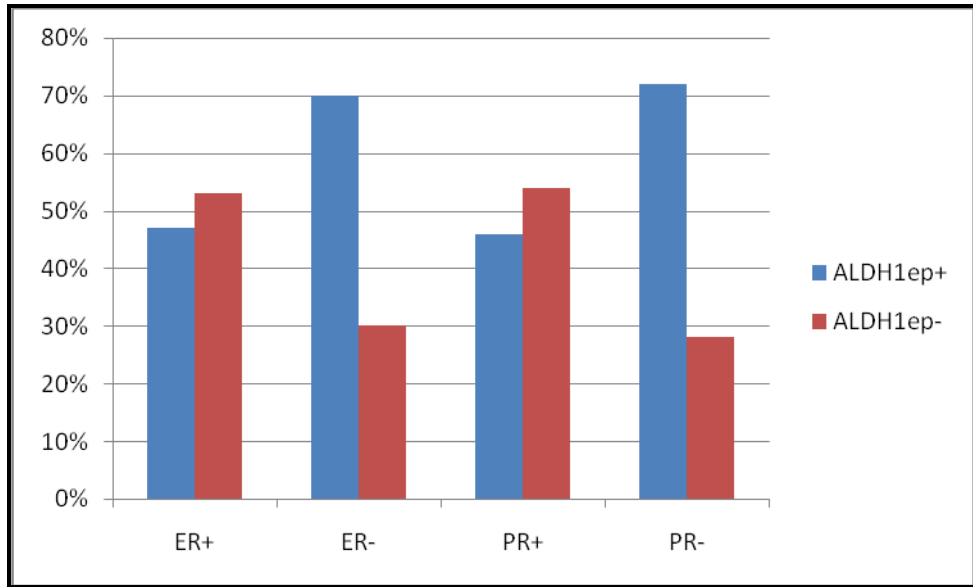
ER ile diğer prognostik parametreler karşılaştırıldığında; **tümör tipi ve bölgesel LNM ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$). SEİK'lerde ER pozitifliği %72 iken diğer tiplerde %41 idi. ER pozitifliği LN tutulumu olanlarda %77 iken, LNM olmayanlarda %41 idi.**

ER pozitiflerin 11'i (%18), negatiflerin de 11'i (%27) meme kanserinden ölmüştü. ER pozitiflerin 11'i (%18), negatiflerin 9'unda (%22) uzak metastaz/nüks mevcuttu. ER pozitiflerde 3 yıllık SK oranı %85, HSK %82, 5 yıllık SK oranı %65, HSK %78 olup ortama takip süresi 60 ay idi. ER negatiflerde 3 yıllık SK %75, HSK %78, 5 yıllık SK oranı %70 idi. ER ekspresyonu ile SK ve HSK oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edilmedi ($p>0.05$).

ER ile diğer prognostik parametreler arasında da; grade, Ki67 indeksi ile negatif korelasyon, PR, LNM ile pozitif korelasyon var idi ($p<0.05$).

PR pozitif olguların 25'i (%46) ALDH1ep, 51'i (%94) ALDH1str, 11'i (%20) SOX2 pozitif boyandı. PR negatif olguların 33'ü (%72) ALDH1ep, 40'ı (%87) ALDH1str, 16'sı (%35) SOX2 ile pozitif idi. PR ile ALDH1str ve SOX2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). **PR ile ALDH1ep arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p<0.05$). PR negatif olan olgularda, ALDH1ep ekspresyonu artmıştı (Şekil 6.11).**

Şekil 6.11. ALDH1ep ekspresyonu ile ER/PR ilişkisi



PR ile diğer prognostik parametreler karşılaştırıldığında, tümör çapı, bölgesel LNM ve nüks ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0.05$). PR pozitifliği 20mm altındakilerde %70, 20-50mm arasındakilerde %51, 50mm üzerindikilerde %31 olup tümör çapı arttıkça PR boyanma oranı düşmüştü. PR pozitifliği LN tutulumu olanlarda %66 iken, tutulum olmayanlarda %44 olarak saptandı. PR pozitifliği nüks olan olguların hiçbirinde gözlenmedi. Nüks olmayan olgularda ise PR pozitifliği %58 oranında idi.

PR pozitif olguların 10'u (%18), negatif olguların 12'si (%26) meme kanserinden ölmüştü. PR pozitif olguların 8'inde (%15), negatif olguların 12'sinde (%26) uzak metastaz/nüks mevcut idi. PR pozitif olguların 3 yıllık SK oranı %82, HSK %84, 5 yıllık SK oranı %73, HSK %84 olup ortalama takip süresi 60 ay idi. PR negatif olan olgularda 3 yıllık SK %79, HSK %77, 5 yıllık

SK %38 olup ortalama takip süresi 53 ay idi. PR ile SK ve HSK oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

PR ile diğer prognostik parametreler arasında, ER ile pozitif korelasyon, ki67, nüks, uzak metastaz ile negatif korelasyon tespit edildi($p<0.05$). PR ile bu parametreler dışındaki prognostik parametreler karşılaştırıldığında korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$).

HER2/neu pozitif olguların 27'si (%66) ALDH1ep, 38'i (%93) ALDH1str, 13'si (%32) SOX2 ile pozitif idi. HER2/neu negatif olguların 31'i (%53) ALDH1ep, 53'ü (%90) ALDH1str, 14'ü (%24) SOX2 ile pozitif boyandı. HER2/neu ile ALDH1 ve SOX2 ekspresyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

HER2/neu ile diğer prognostik parametreler karşılaştırıldığında; LVİ ile istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulundu ($p<0.05$). HER2/neu pozitifliği, LVİ var olanlarda %55 iken LVİ olmayanlarda %28 oranında olup belirgin bir düşme tespit edildi.

HER2/neu ile diğer prognostik parametreler arasında sadece LVİ ile pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$).

HER2/neu pozitif olguların 11'i (%27) , negatif olguların 11'i (%19) meme kanserinden ölmüştü. HER2/neu pozitif olguların 9'unda (%22), negatif olguların 11'inde (%19) uzak metastaz/nüks mevcut idi. HER2/neu pozitif olguların 3 yıllık SK oranı %73, HSK %77, 5 yıllık SK oranı %68, HSK %72 olup ortalama takip süresi 56 ay idi. HER2/neu negatif olguların 3 yıllık SK oranı %87, HSK %82, 5 yıllık SK oranı %63, HSK %77 olup ortalama takip süresi 57 ay idi. HER2/neu ile SK ve HSK oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

Ki67 indeksi düşük olan olgularda 18'i (%50) ALDH1ep, 33'ü (%92) ALDH1str, 11'i (%31) SOX2 ile pozitif boyandı. Ki67 indeksi orta olan olgularda 14 (%52) ALDH1ep, 25'i (%93) ALDH1str, 4'ü (%15) SOX2 ile pozitif boyandı. Ki67 indeksi yüksek olan olgularda 26'sı (%70) ALDH1ep, 33'ü (%89) ALDH1str, 12'si (%32) SOX2 ile pozitif boyandı. Ki67 indeksi ile

ALDH1 ve SOX2 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$)

Ki67 indeksi ile diğer prognostik parametreler karşılaştırıldığında; nüks ile düşükten yükseğe eğimdeki X^2 anlamlı bulundu ($p<0.05$). Ki67 indeksi düşük olan olguların hiçbirinde nüks gözlenmedi. Ki67 indeksi orta olan olgularda %7, yüksek olan olgularda %13 oranında nüks tespit edildi.

Ki67 indeksi ile diğer prognostik parametreler arasında; ER, PR ile negatif korelasyon, grade, nüks ile pozitif korelasyon bulundu ($p<0.05$).

Ki67 indeksi düşük olguların 6'sı (%17), orta olguların 7'si (%26), yüksek olguların 9'u (%24) meme kanserinden ölmüştü. Ki67 indeksi düşük olguların ikisinde (%6), orta olguların 8'inde (%30), yüksek olguların 10'unda (%27) uzak metastaz/nüks mevcuttu. Ki67 indeksi düşük olguların 3 yıllık SK oranı %89, HSK %94, 5 yıllık SK oranı %79, HSK %94 olup ortalama takip süresi 52 ay idi. Ki67 indeksi orta olan olguların 3 yıllık SK oranı %72, HSK %70, 5 yıllık SK oranı %65, HSK %61 olup ortalama takip süresi 51 ay idi. Ki67 indeksi yüksek olguların 3 yıllık SK oranı %83, HSK %74, 5 yıllık SK oranı %62, HSK %67 olup ortalama takip süresi 57 ay idi. Ki67 indeksi ile SK oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu tespit edilmedi($p>0.05$). **Ki67 indeksi ile HSK oranları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.05$). Ki67 indeksi yükseğe doğru gittikçe HSK oranları düşmekte idi.**

Olgulara ait ALDH1, SOX2 ekspresyonu ile prognostik parametreler arasındaki ilişki Tablo 6.3-4'te; SK ve HSK ile prognostik parametreler arasındaki ilişki Tablo 6.5'te gösterilmiştir.

Tablo 6.3. ALDH1 ekspresyonu ile prognostik parametrelerin ilişkisi

Prognostik parametreler		ALDH1 ep		ALDH1 str		p değeri
		-	+	-	+	
Yaş	<50	12	26	3	35	>0.05
	>50	30	32	6	56	
Tümör çapı	≤20mm	15	18	1	32	>0.05
	20-50	23	28	5	46	
	>50mm	4	12	3	13	
Multisentriste/multifokalite	Yok	34	45	7	72	>0.05
	Var	8	13	2	19	
Histolojik tip	SEİK	31	30	4	57	Epitelyal <0.05 Stromal >0.05
	Diğerleri	11	28	5	34	
Grade	I	9	5	0	14	Epitelyal <0.05 Stromal >0.05
	II	27	31	5	53	
	III	6	22	4	24	
LVI	Yok	23	30	5	48	>0.05
	Var	19	28	4	43	
LNM	Yok	26	27	2	51	>0.05
	Var	14	27	6	35	
	Örnek yok	2	4	1	5	
Uzak metastaz	Yok	34	50	8	76	>0.05
	Var	8	8	1	15	
Nüks	Yok	41	52	8	85	>0.05
	Var	1	6	1	6	
Evre	1	10	9	1	18	>0.05
	2	18	25	5	38	
	3	10	19	2	27	
	4	4	5	1	8	
ER	Negatif	10	30	5	35	Epitelyal <0.05 stromal >0.05
	Pozitif	31	28	4	56	
PR	Negatif	13	33	6	40	Epitelyal <0.05 stromal >0.05
	Pozitif	29	25	3	51	
HER2/neu	Negatif	28	31	6	53	>0.05
	Pozitif	14	27	3	38	
Ki67	Düşük	18	18	3	33	>0.05
	Orta	13	14	2	25	
	Yüksek	11	26	4	33	

Tablo 6.4. SOX2 ekspresyonu ve prognostik parametrelerin ilişkisi

Prognostik parametreler		SOX2		P değeri
		negatif	pozitif	
Yaş	<50	26	12	>0.05
	>50	47	15	
Tümör çapı	≤20mm	30	3	<0.05
	20-50mm	35	16	
	>50mm	8	8	
Multisentriste/multifokalite	Yok	60	19	>0.05
	Var	13	8	
Histolojik tip	SEİK	43	18	>0.05
	Diğerleri	30	9	
Grade	I	12	2	>0.05
	II	42	16	
	III	19	9	
LVI	Yok	40	13	>0.05
	Var	33	14	
LNM	Yok	31	10	>0.05
	Var	38	15	
	Örnek yok	4	2	
Uzak metastaz	Yok	61	23	>0.05
	Var	12	4	
Nüks	Yok	70	23	>0.05
	Var	3	4	
Evre	1	18	1	>0.05
	2	31	12	
	3	17	12	
	4	7	2	
ER	Negatif	18	10	>0.05
	Pozitif	31	17	
PR	Negatif	30	16	>0.05
	Pozitif	43	11	
HER2/neu	Negatif	45	14	>0.05
	Pozitif	28	13	
Ki67	Düşük	25	11	>0.05
	Orta	23	4	
	Yüksek	25	12	

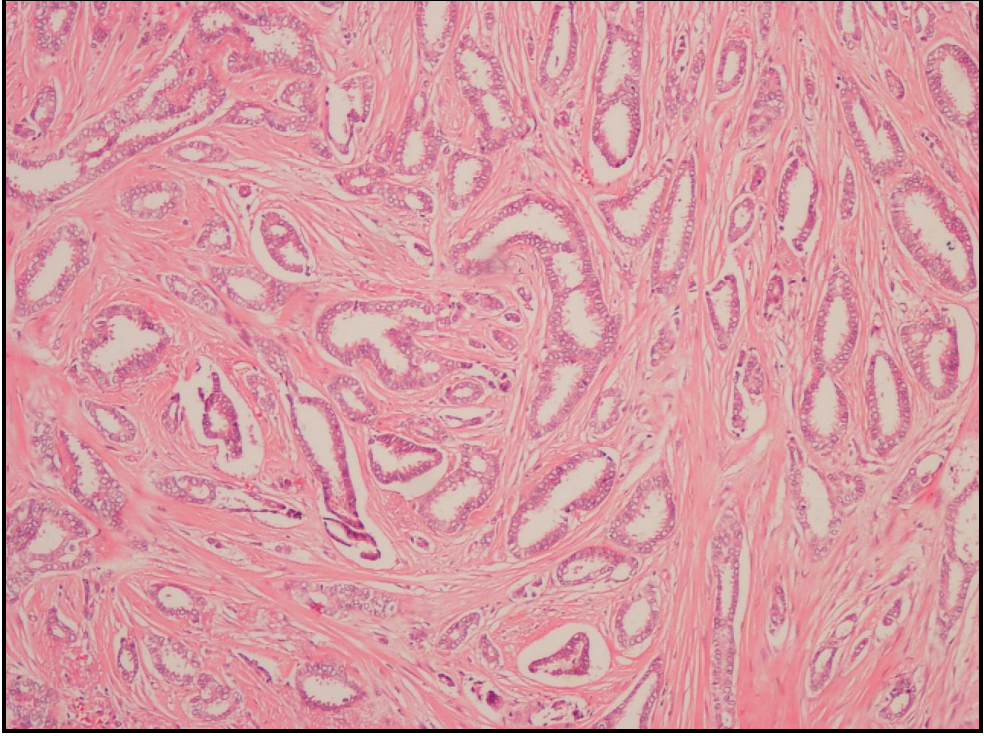
Tablo 6.5. Prognostik parametreler ile SK ve hastalıksız SK ilişkisi

Prognostik Parametreler		3yıllık SK (%)	3yıllık HSK(%)	5yıllık SK (%)	5yıllık HSK(%)	P değeri
Yaş	<50	80	70	51	*	>0.05
	>50	82	86	73	83	
Tümör çapı	≤50mm	86	83	76	80	<0.05
	>50mm	70	68	70	*	
Multisentrisite / multifokalite	yok	85	84	77	82	<0.05
	Var	66	60	33	*	
Histolojik tipi	SEİK	82	78	57	72	>0.05
	Diğerleri	77	73	77	73	
Grade	I	78	84	78	*	>0.05
	II	84	78	66	70	
	III	77	82	*	*	
LVİ	Yok	90	92	83	88	<0.05
	Var	68	62	30	*	
LNM	yok	93	90	93	90	<0.05
	var	77	76	51	61	
	Örnek yok	33	42	*	*	
Uzak metastaz	yok	91	**	85	**	<0.05
	var	38	**	21	**	
Nüks	yok	83	**	76	**	<0.05
	var	57	**	*	**	
Evre	II	95	88	90	88	<0.05
	III	69	78	45	62	
	IV	22	*	*	*	
ER	negatif	75	78	70	*	>0.05
	pozitif	85	82	65	78	
PR	negatif	79	77	38	*	>0.05
	pozitif	82	84	73	78	
HER2/neu	negatif	87	82	63	77	>0.05
	pozitif	73	77	68	72	
Ki67	Düşük	89	94	79	94	SK >0.05 HSK <0.05
	Orta	72	70	65	61	
	Yüksek	83	74	62	67	

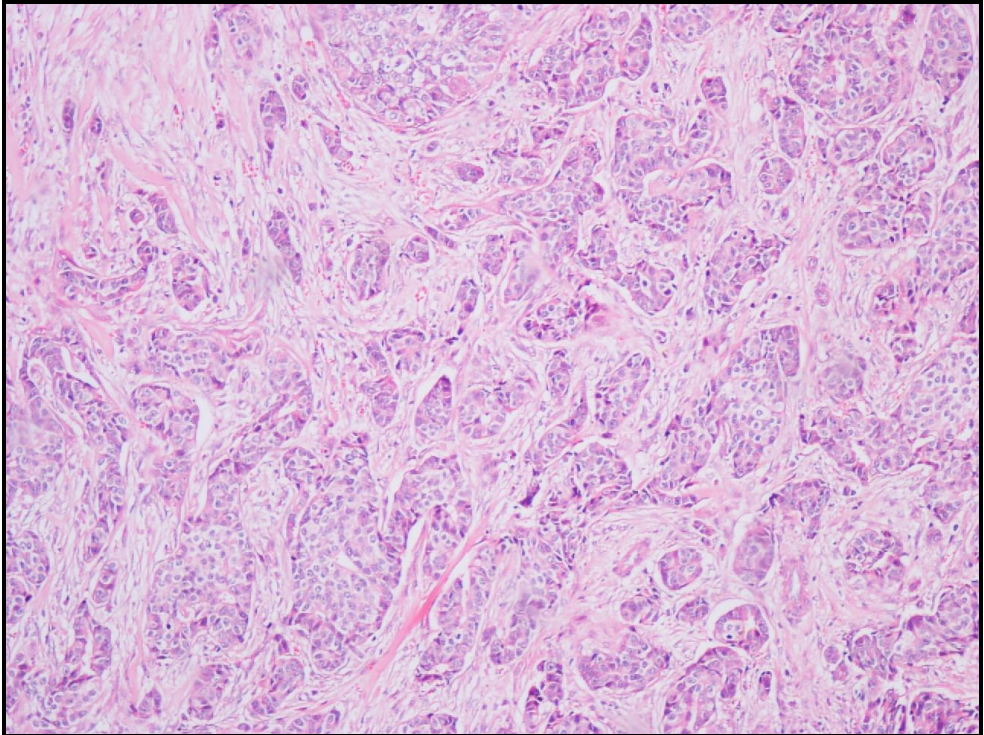
P<0.05

* olgu olmadığından tespit edilemedi

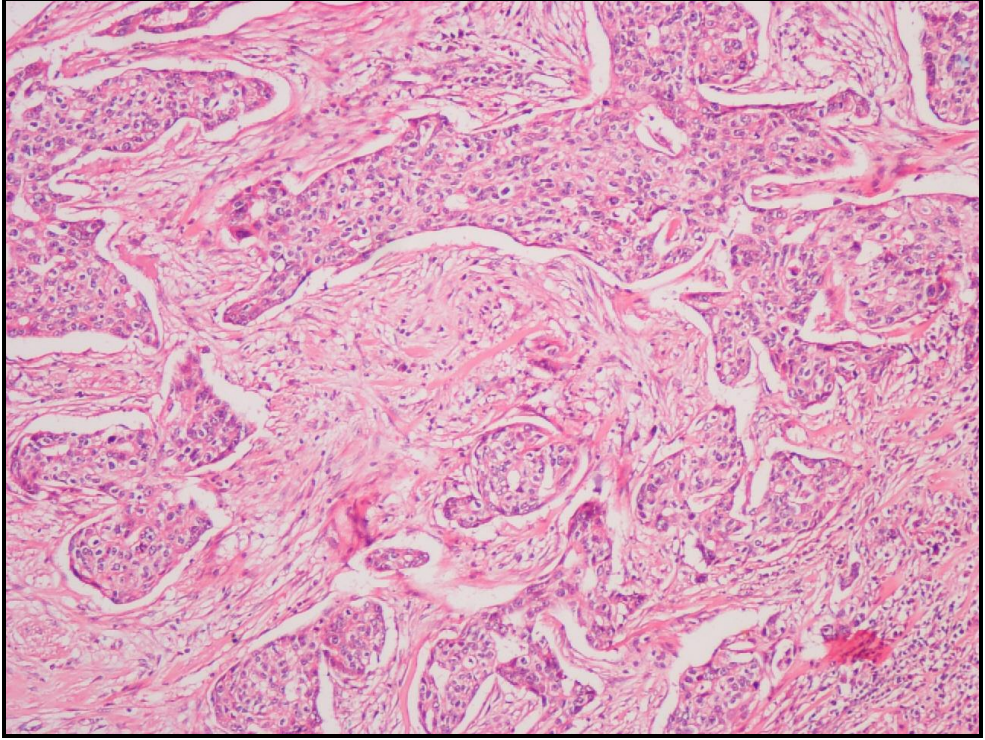
**değerlendirilemedi



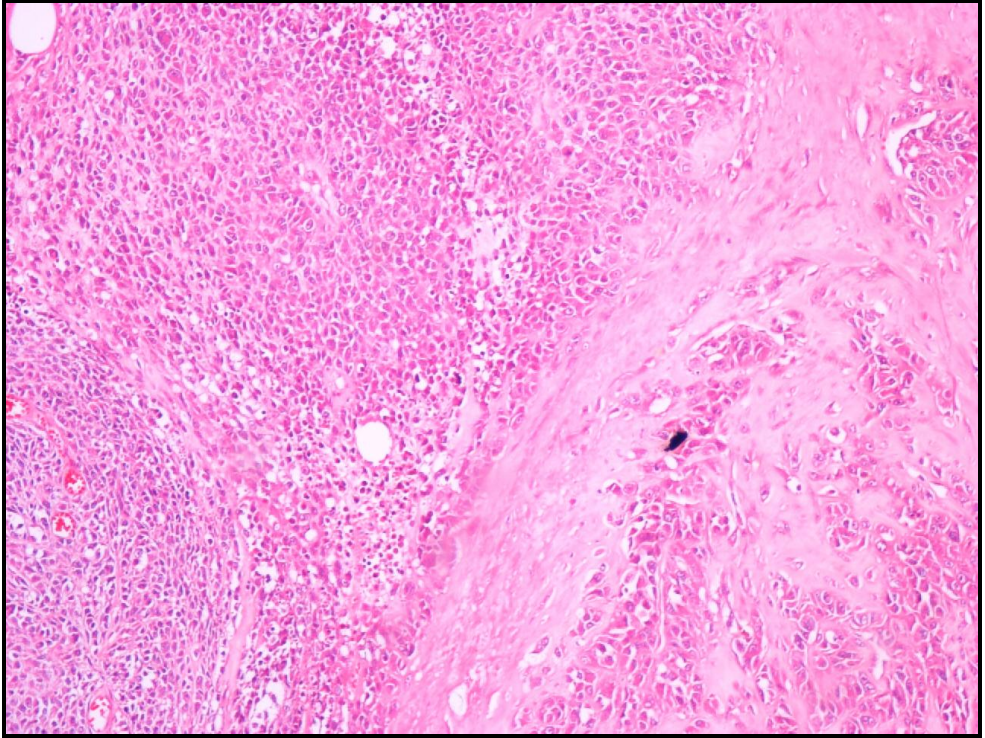
Resim 6.1. Spesifiye edilemeyen invaziv karsinom, grade I, (HEX100)



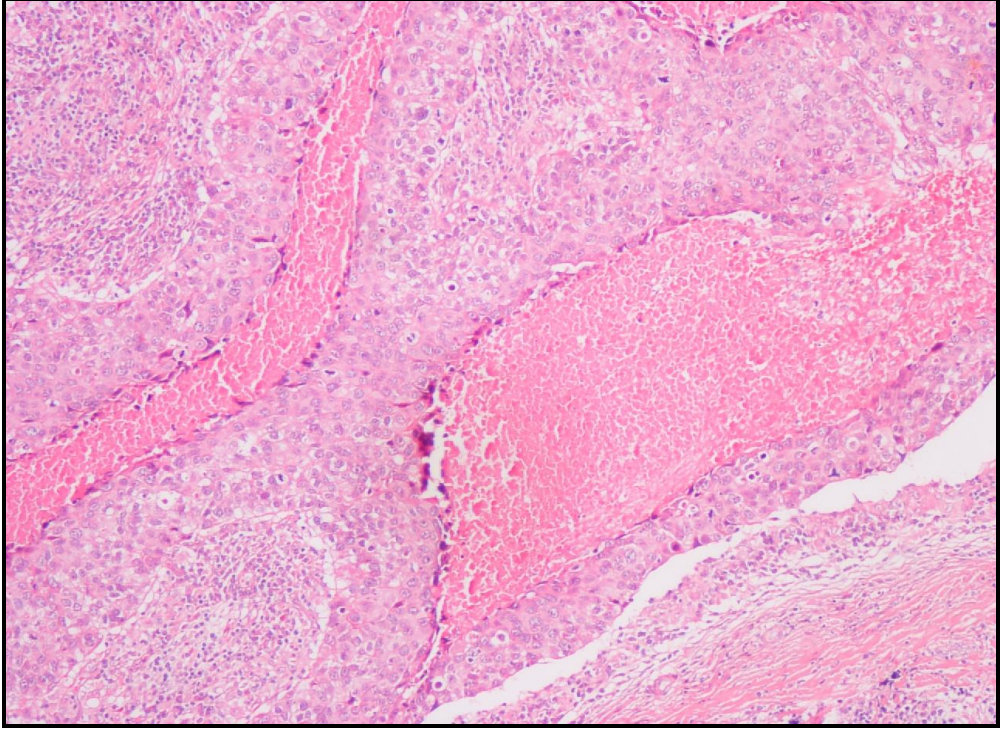
Resim 6.2. Spesifiye edilemeyen invaziv karsinom, grade II, (HEX100)



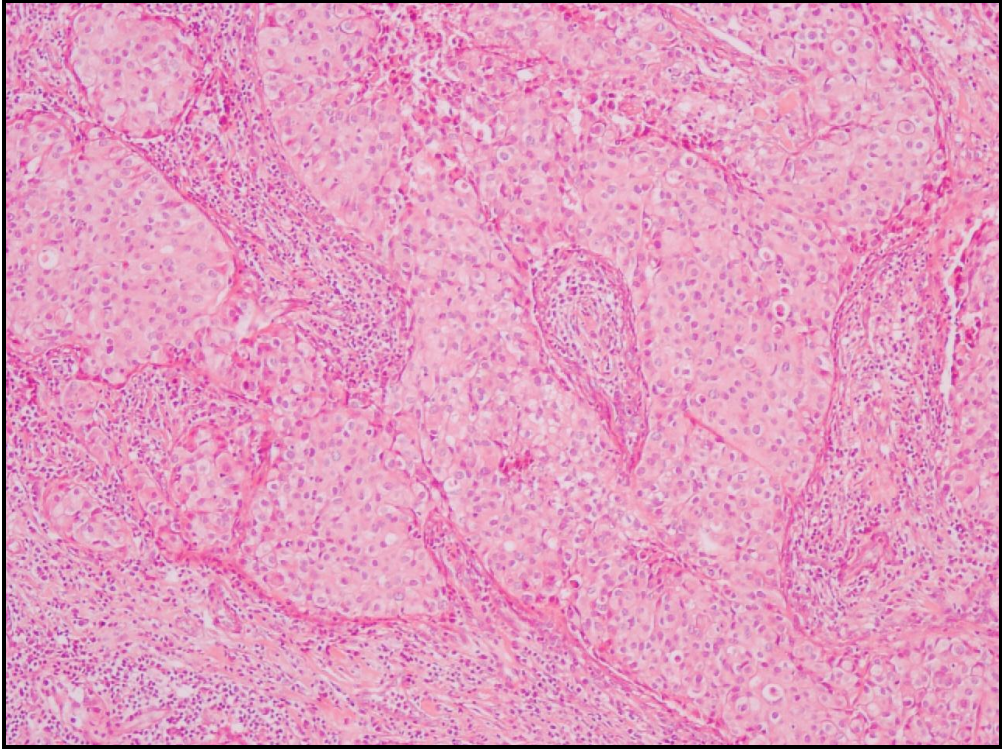
Resim 6.3. Spesifiye edilemeyen invaziv karsinom, grade III, (HEX100)



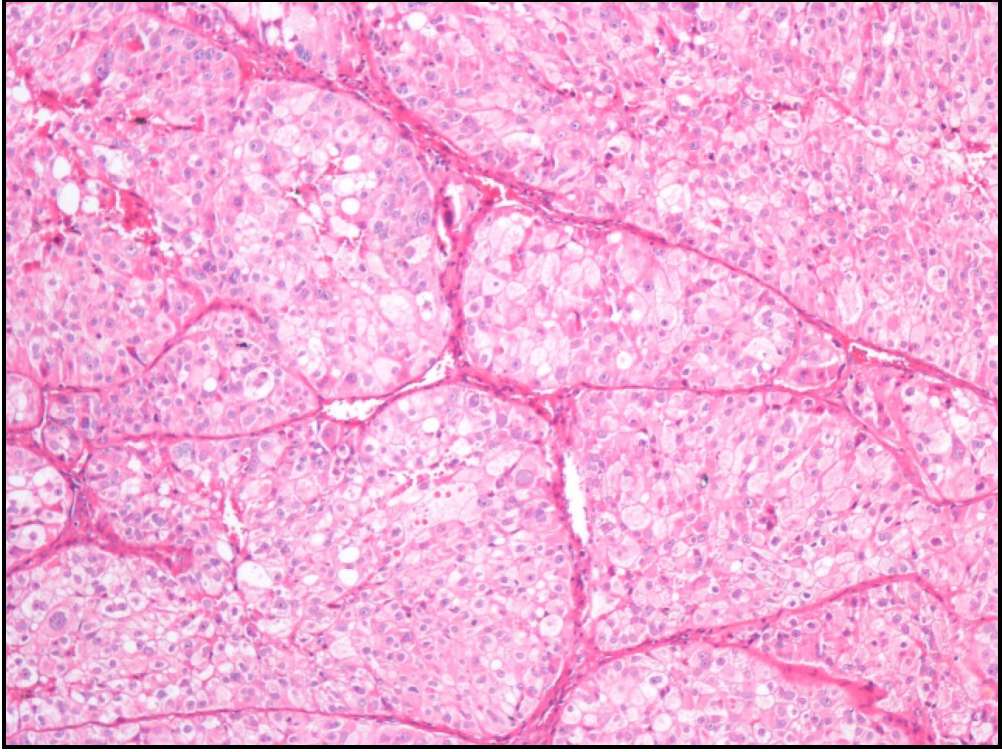
Resim 6.4. Metaplastik karsinom, Grade III, (HEX100)



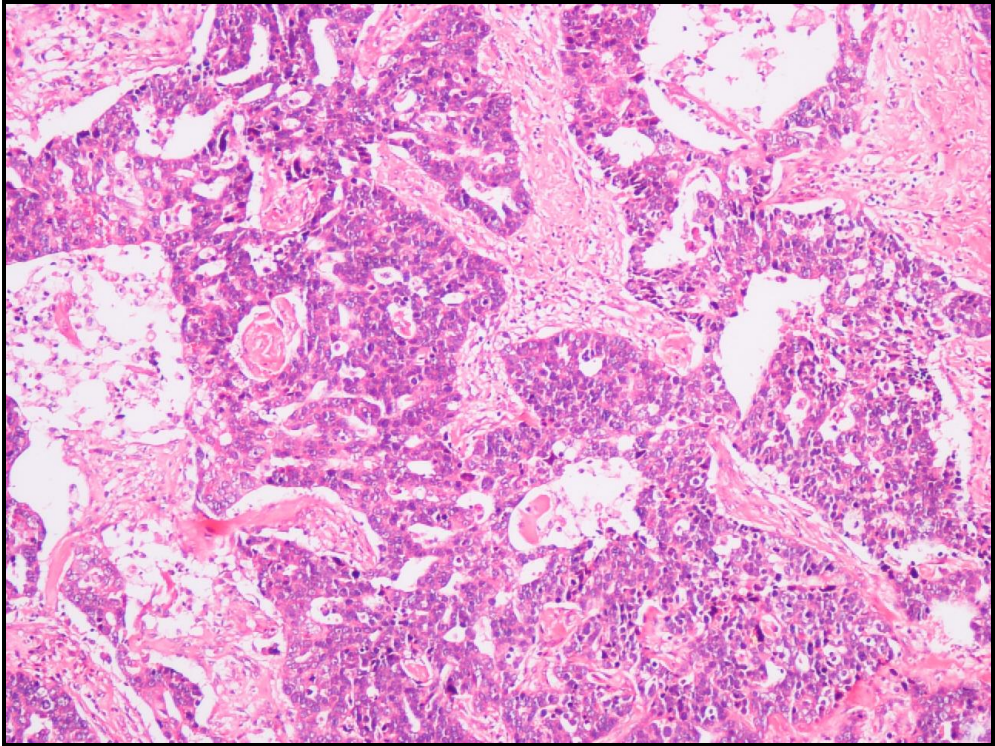
Resim 6.5. Metaplastik karsinom,(HEX100)



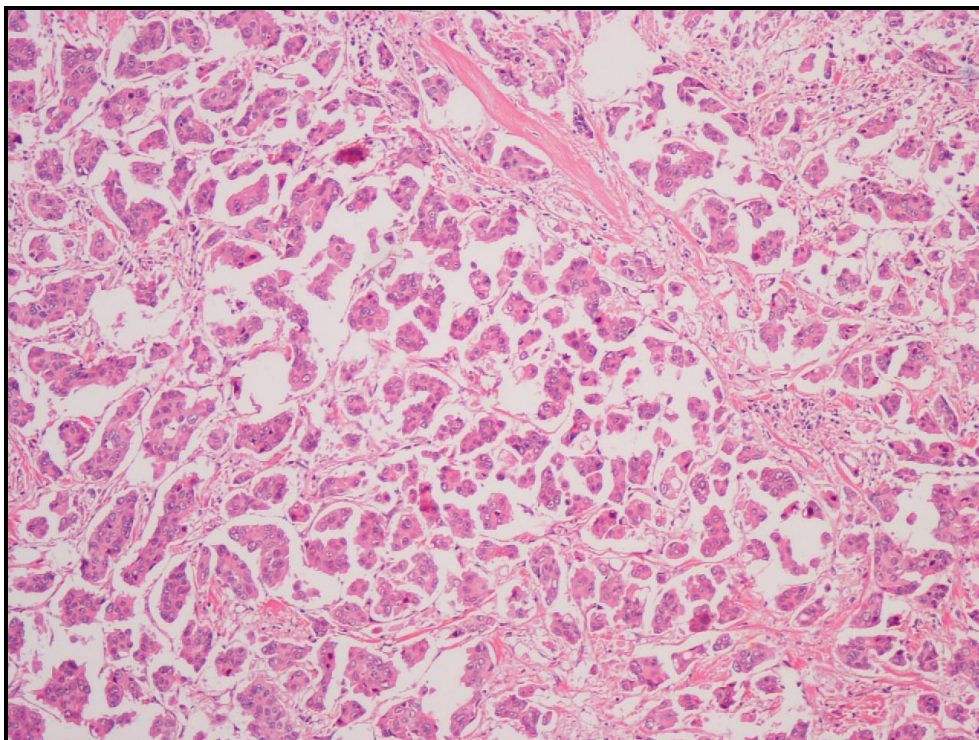
Resim 6.6. Medüller özellikli karsinom, (HEX100)



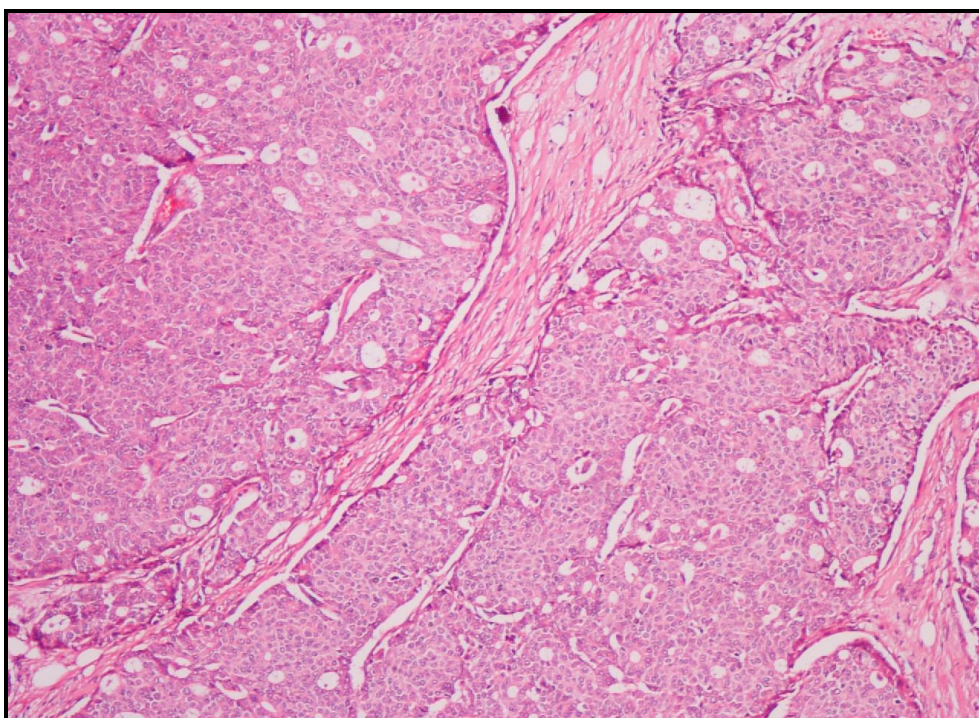
Resim 6.7. Apokrin diferansiasyon gösteren karsinom, (HEX200)



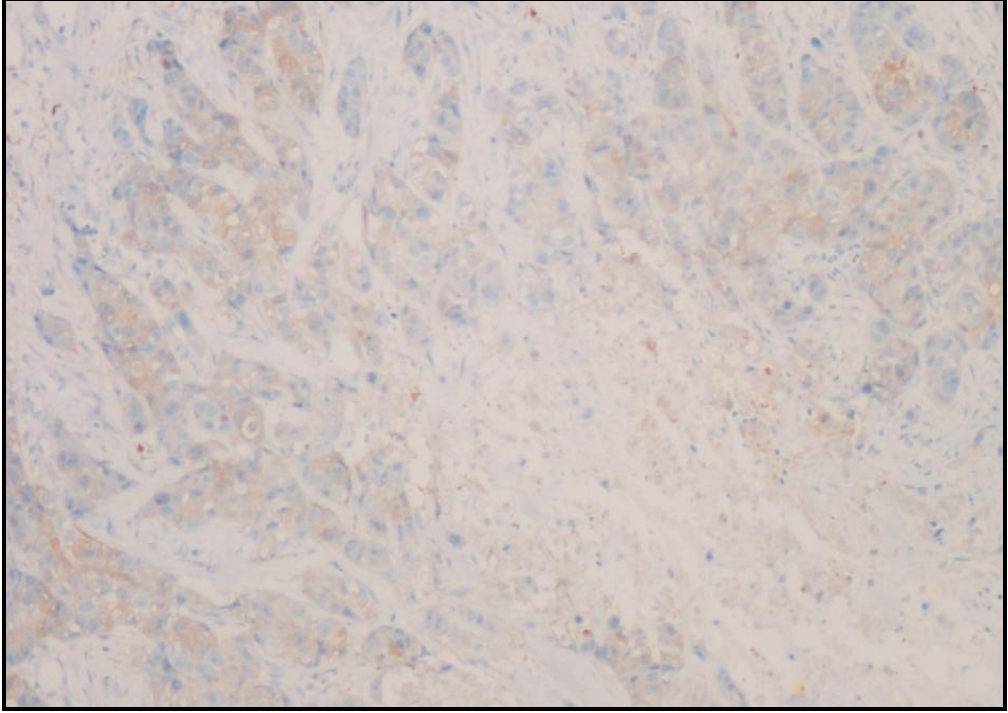
Resim 6.8. İnvaziv papiller karsinom, (HEX100)



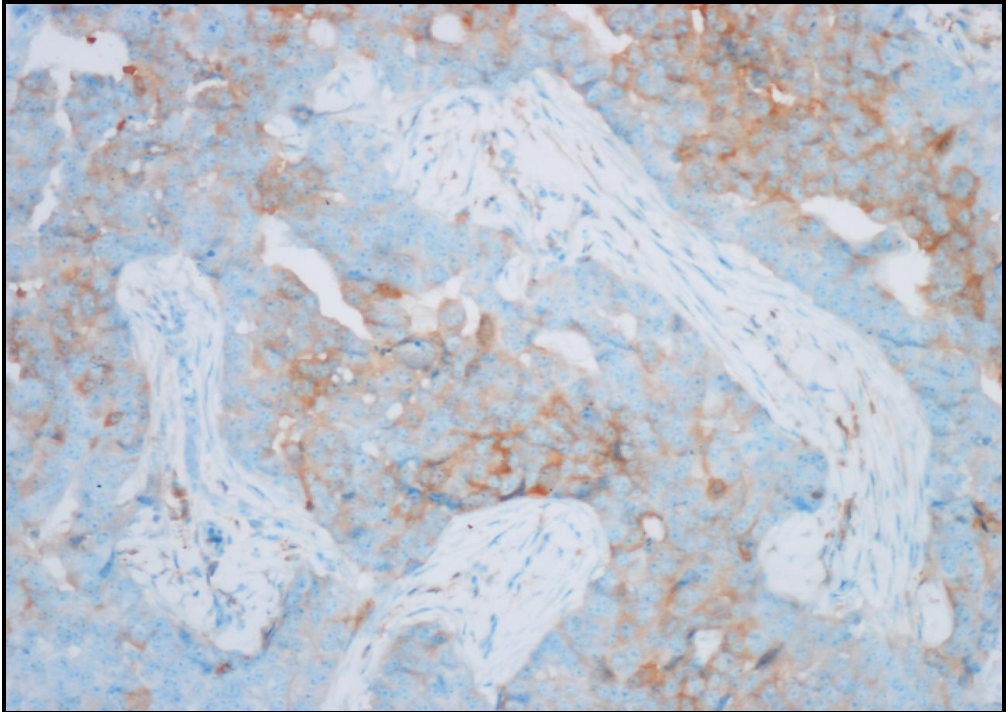
Resim 6.9. İnvaziv mikropapiller karsinom, (HEX100)



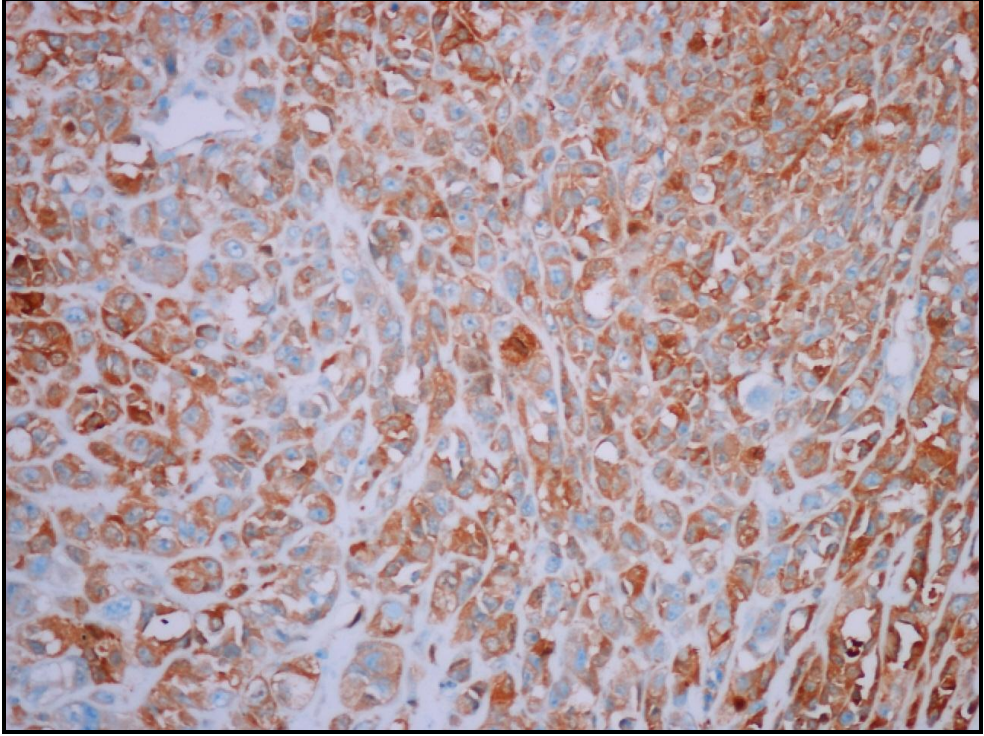
Resim 6.10. İnvaziv kribriform karsinom, (HEX100)



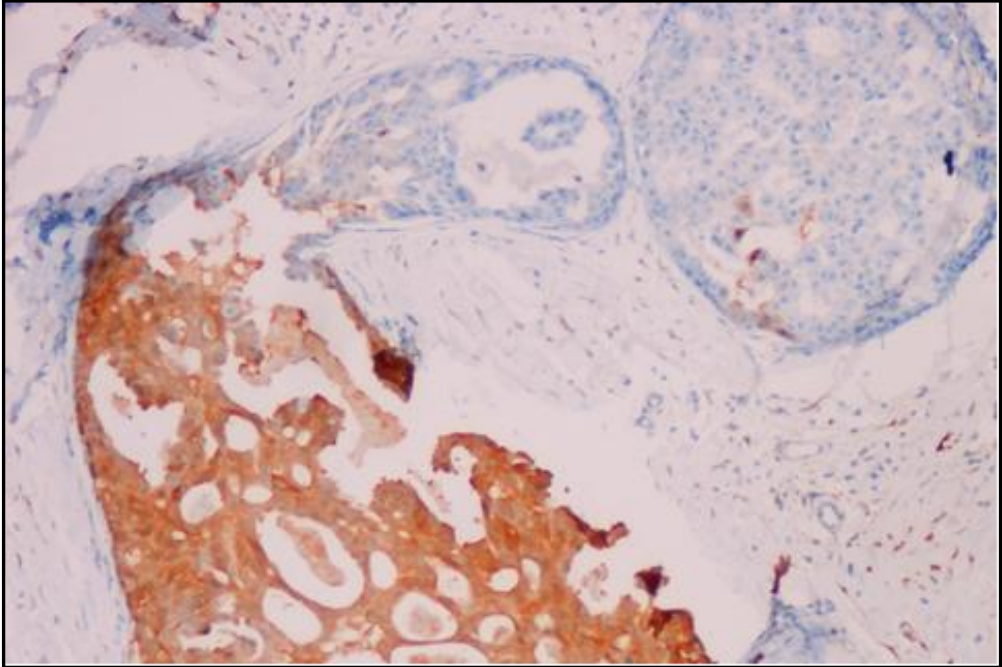
Resim 6.11. ALDH1 ile tümör hücrelerinde epitelyal difüz zayıf boyanma(İHKX100)



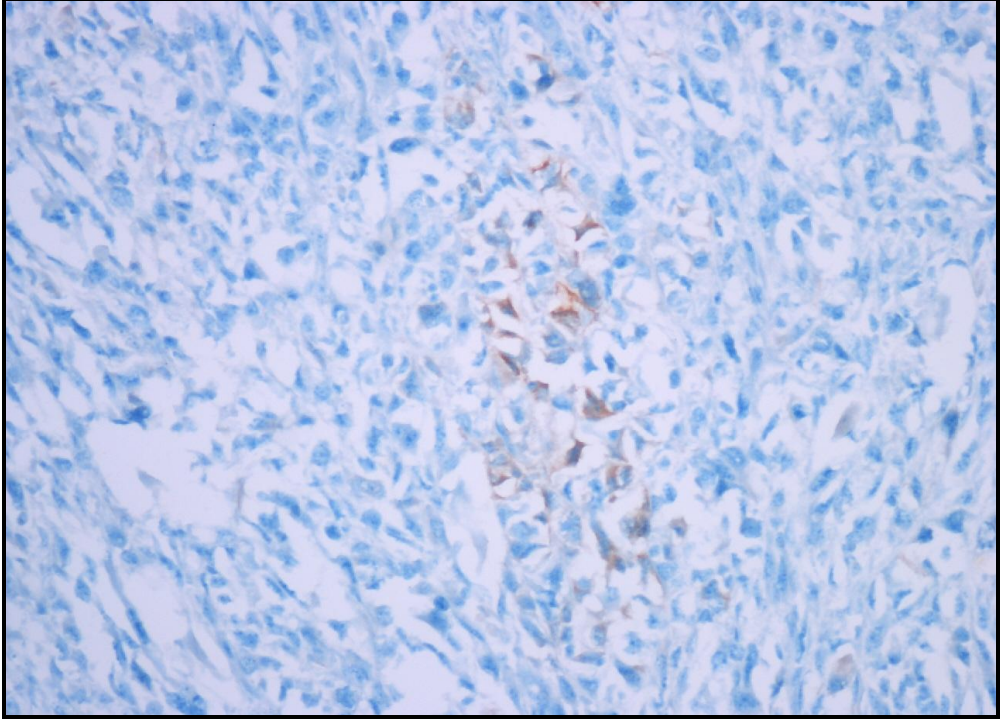
Resim 6.12. ALDH1 ile tümör hücrelerinde epitelyal fokal orta şiddette boyanma (İHKX200)



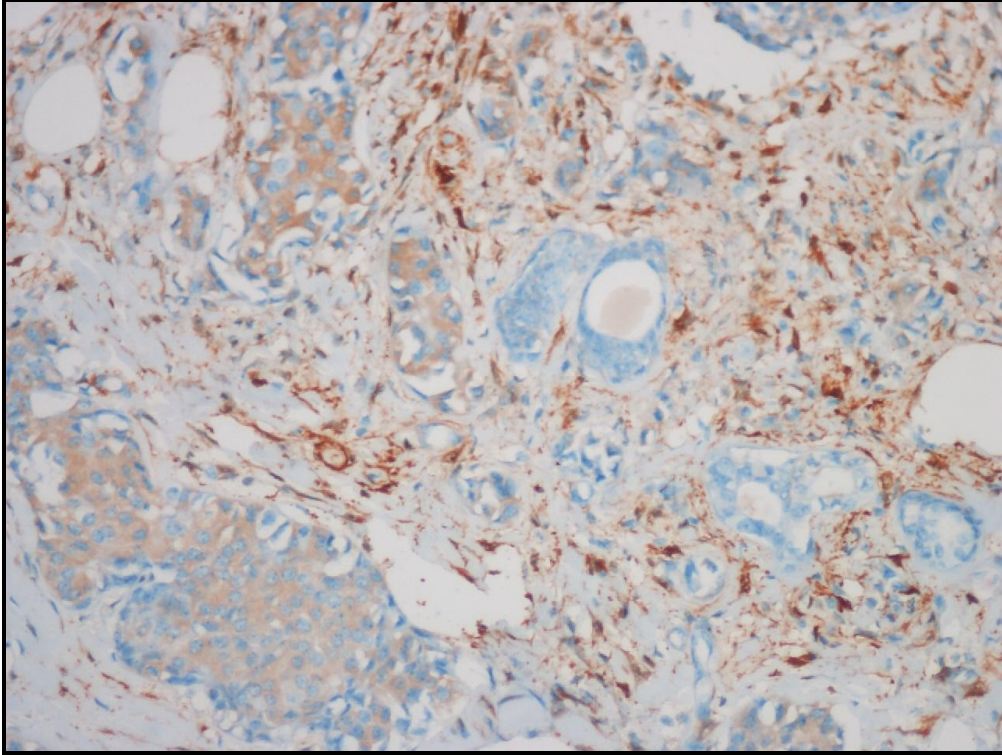
Resim 6.13. ALDH1 ile tümör hücrelerinde epitelyal difüz şiddetli boyanma(İHKX200)



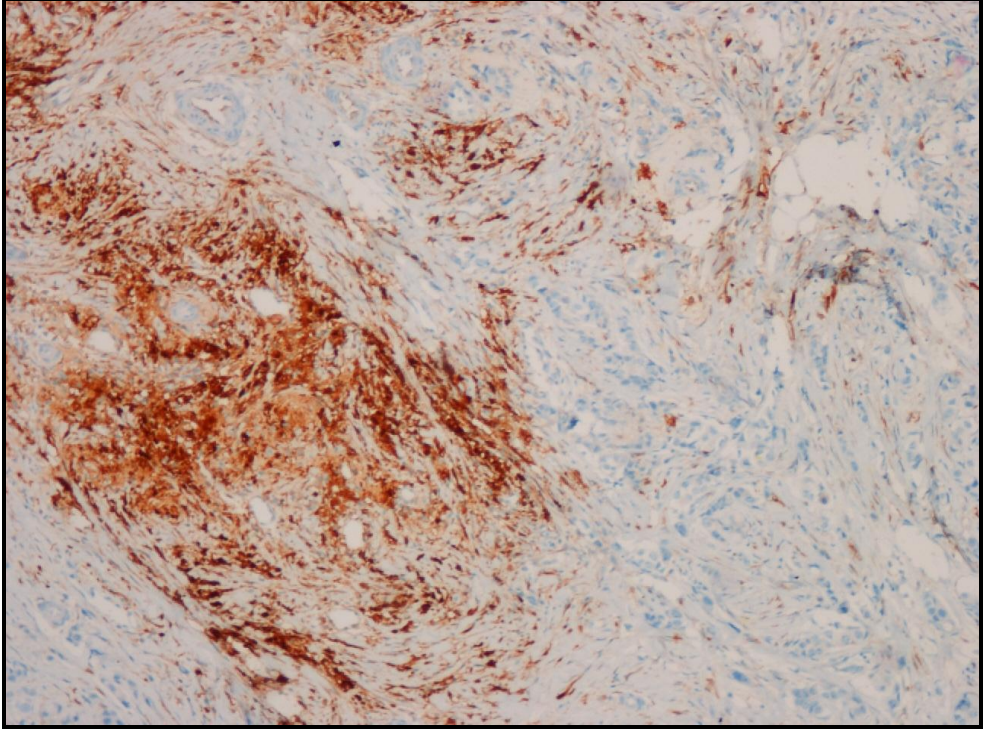
Resim 6.14. DCIS alanlarında ALDH1 ile şiddetli epitelyal boyanma(İHKX100)



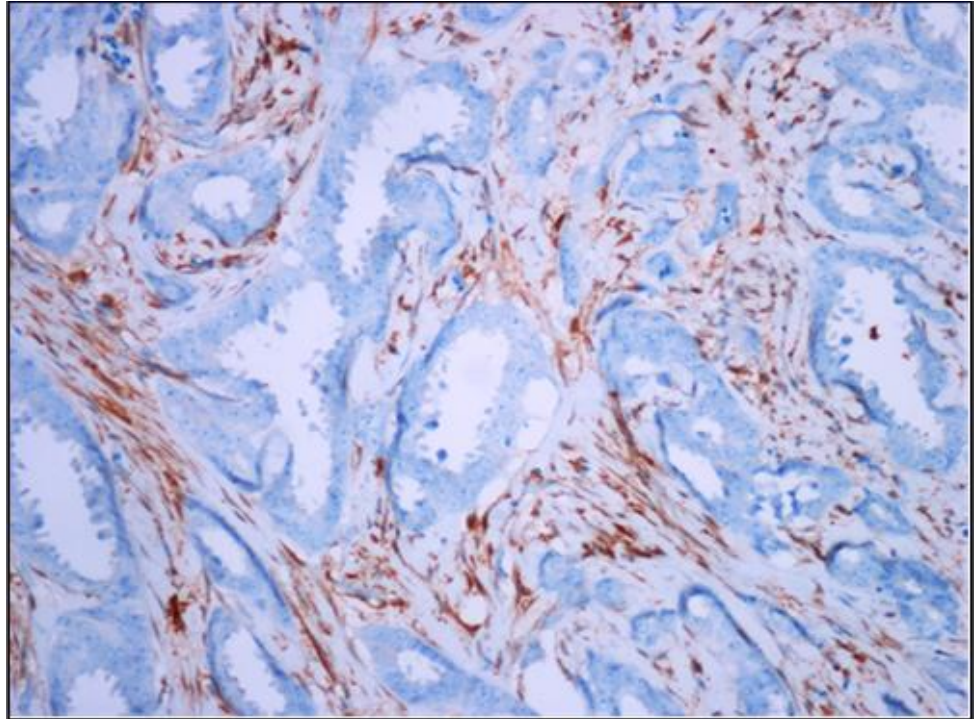
Resim 6.15. ALDH1 ile tümör hücrelerinde epitelyal fokal zayıf boyanma, (İHKX200)



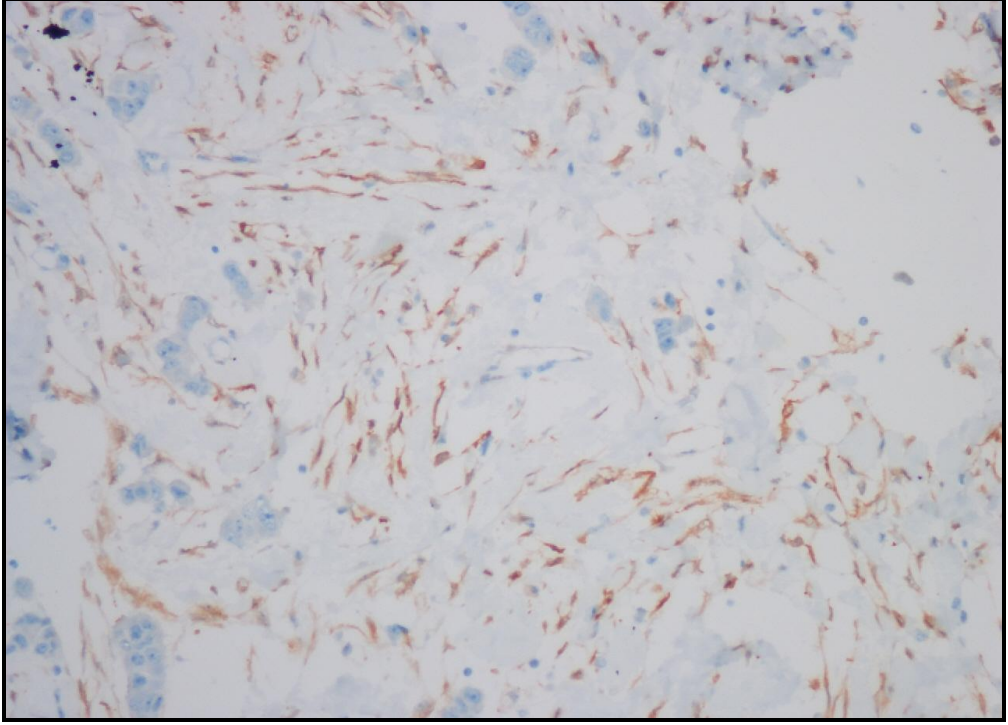
Resim 6.16. ALDH1 ile tümöral hücrelerde ve aradaki stromal hücrelerde boyanma, (İHKX100)



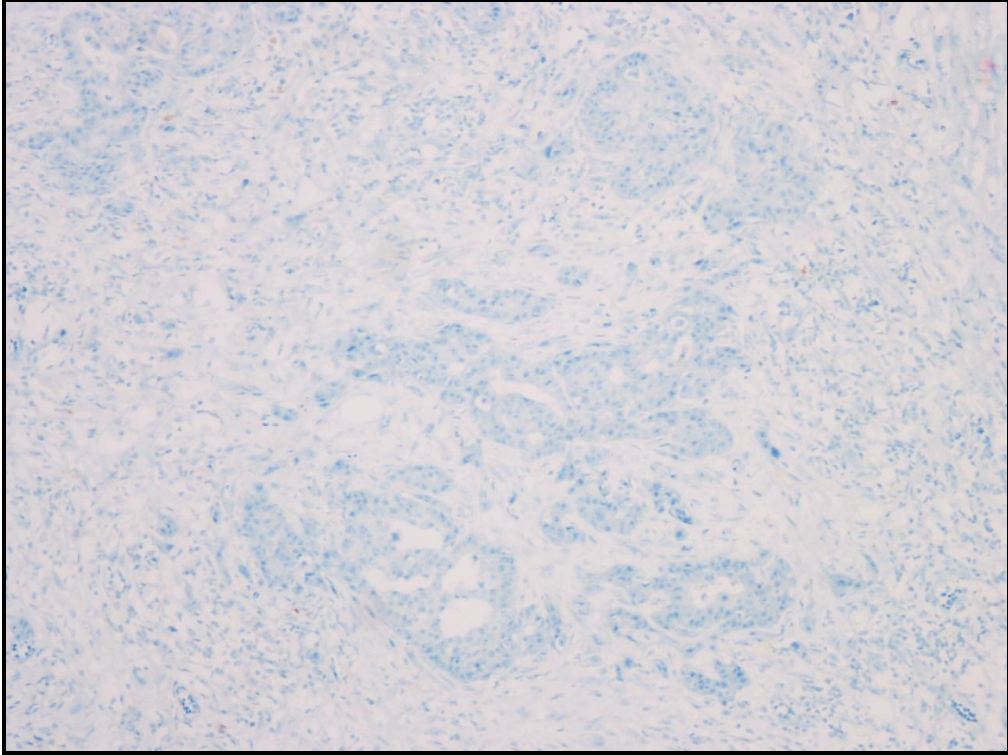
Resim 6.17. ALDH1 ile tümöral alanda stromal hücrelerde difüz şiddetli boyanma, (İHKX100)



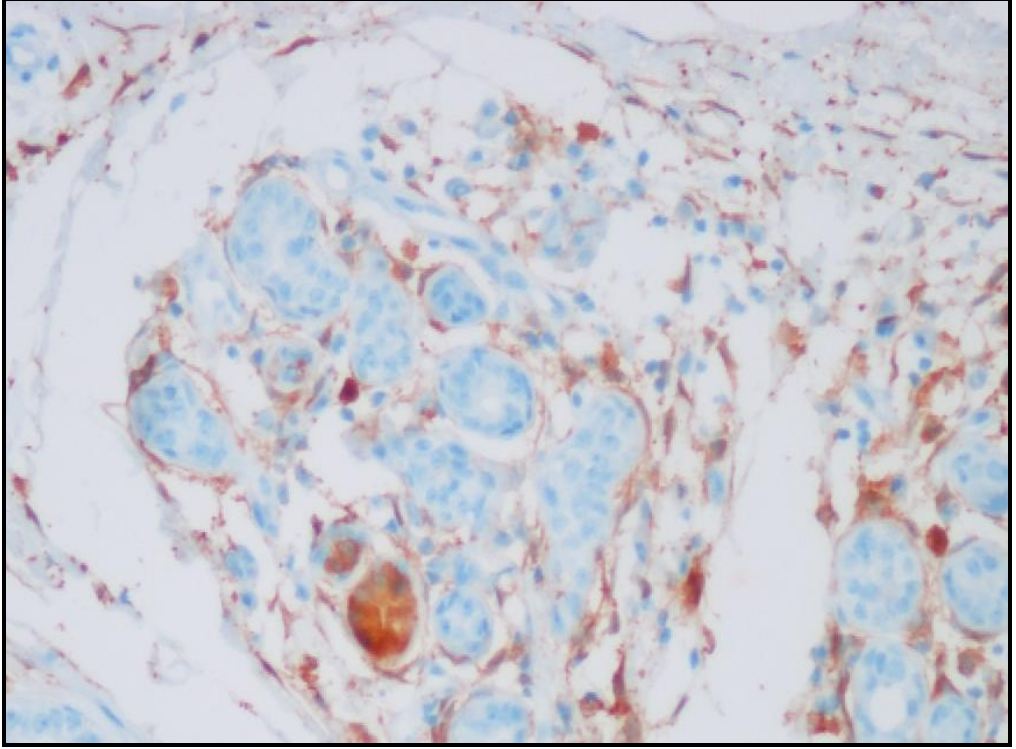
Resim 6.18. ALDH1 ile tümöral alanda stromal hücrelerde orta şiddetli boyanma, (İHKX200)



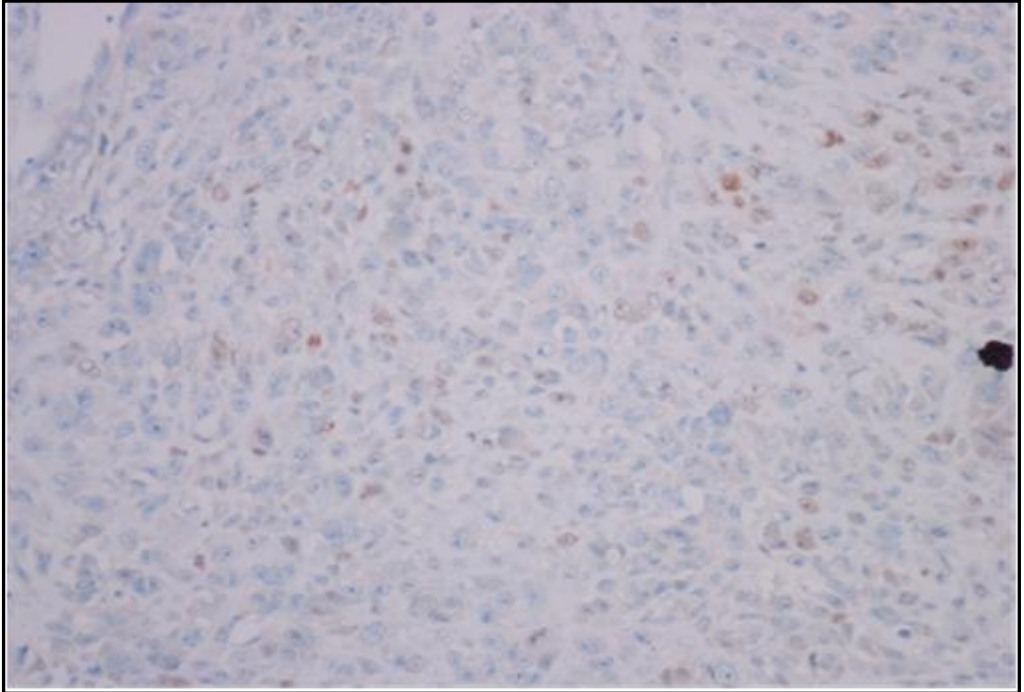
Resim 6.19. ALDH1 ile tümöral alanda stromal hücrelerde difüz zayıf şiddette boyanma, (İHKX200)



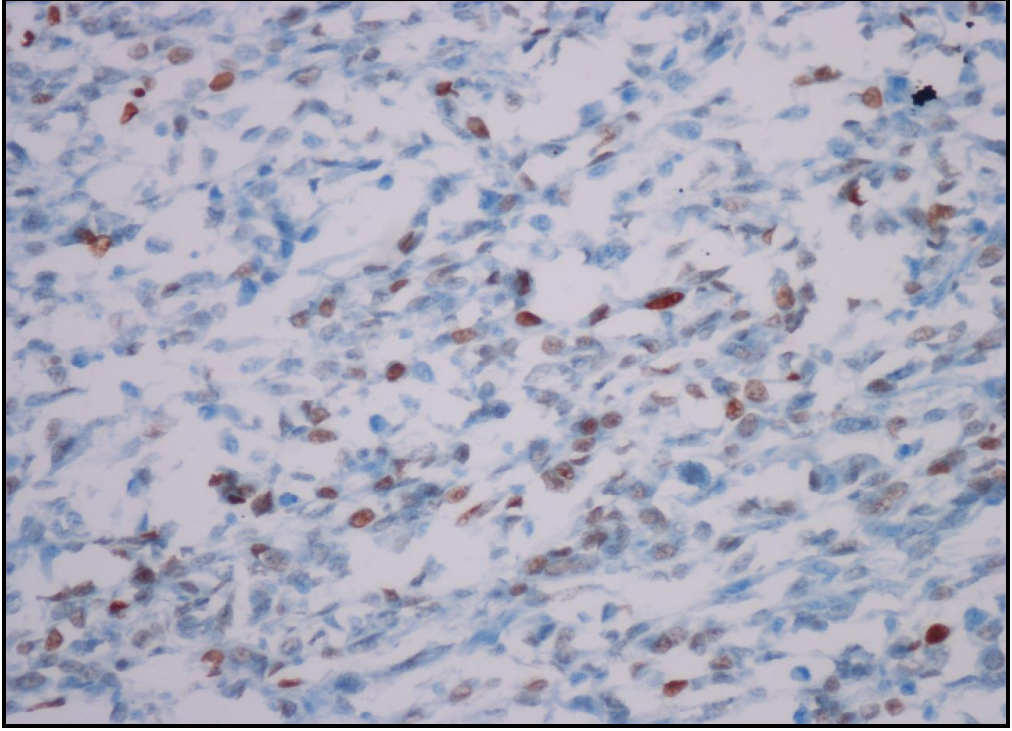
Resim 6.20. ALDH1 ile epitelyal ve stromal negatif boyanma, (İHKX100)



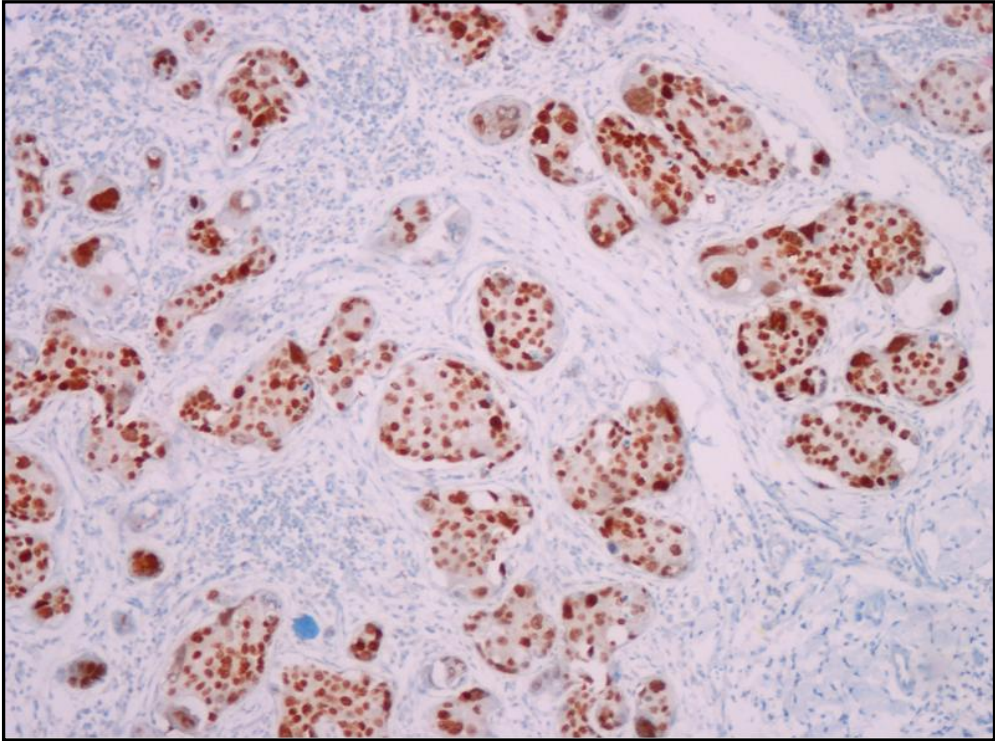
Resim 6.21. ALDH1 ile normal TDLU’te fokal epitelyal ve yaygın stromal boyanma, (İHKX200)



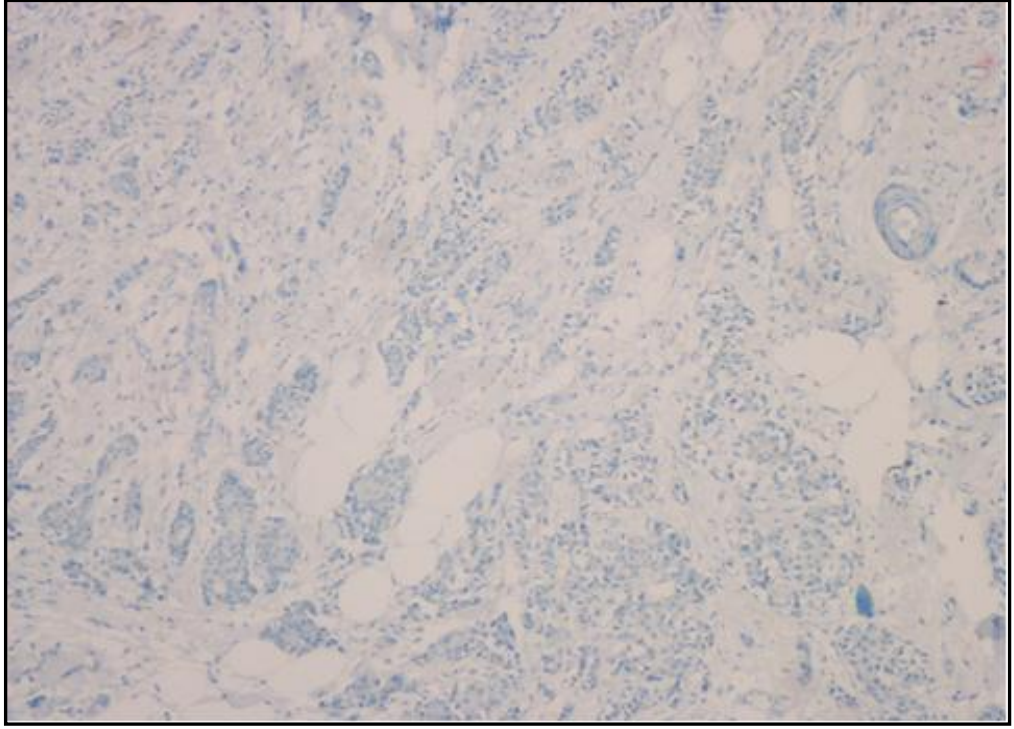
Resim 6.22. SOX2 ile tümör hücrelerinde fokal zayıf boyanma, (İHKX200)



Resim 6.23. SOX2 ile tümör hücrelerinde orta şiddette boyanma, (İHKX200)



Resim 6.24. SOX2 ile tümör hücrelerinde difüz şiddetli boyanma, (İHKX100)



Resim 6.25. SOX2 ile tümöral hücrelerde negatif boyanma, (İHKX100)

7.TARTIŞMA

Tüm kadın kanserlerinin %18-23'ünü oluşturan meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignite olup, kanserle ilişkili ölümlerin %14'ünden sorumludur (3-5). Dünyada ülkeler arasında meme kanseri insidansında farklılıklar vardır ve yılda bir milyondan fazla olgu ortaya çıkmaktadır. Japonya hariç özellikle gelişmiş ülkelerde insidans daha yüksektir (5). ABD'de yılda 100.000 yeni olgu tanı alır ve bunların yaklaşık olarak 30.000'i meme kanserinden ölür (3). Türkiye'de ise meme kanseri insidansı 35/100.000 olup, özellikle batı bölgelerde doğuya oranla, insidans iki kat fazladır (5). Son yıllarda meme kanseri insidansındaki artış dikkati çekmekle beraber özellikle gelişmiş ülkelerde mortalite oranları azalmıştır. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, tanı alma tarihleri arasında 30 yıl fark bulunan 50 yaşın altında hastalar karşılaştırılmış, 30 yıl sonra tanı alan hastaların 10 yıllık SK oranlarının öncekilere göre %19 daha fazla olduğu gösterilmiştir (45). Bu azalmanın, mamografi kullanımı ile tarama programlarının geliştirilmesi sayesinde hastalığın erken evrede yakalanması ve hedefe yönelik tedaviler ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Meme kanserinin prognozu, yaş, genetik özellikler, tümör çapı, histolojik tümör tipi, grade, aksiller LNM, evre, hormon reseptörleri, tümör proliferasyon hızı, moleküler belirteçler gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Fakat bu faktörler kimi zaman bireyler arasındaki farkları saptamakta yetersiz olmaktadır. Aynı şekilde, benzer morfolojik ve immunhistokimyasal özellikler içeren tümörlerin de tedaviye yanıtları ve SK oranları farklı olabilmektedir. Tüm bunlar meme tümörlerinin biyolojik özellikleri ve genetik profillerindeki çeşitliliği yansıtmaktadır (1,3,5). Bu prognostik faktörlerin yanı sıra olguya uygulanan cerrahi prosedürün yeterliliği de önemlidir. Son yıllarda meme kanserinin cerrahi tedavisinde, modifiye radikal mastektomi ve meme koruyucu cerrahi kullanılarak, daha az şekil bozukluğu bırakan cerrahi girişim yapılmaktadır. Bu çalışmada 100 olgunun 70'ine lumpektomi, 30'una mastektomi operasyonu uygulanmış olup, 6 olgu hariç 94 olguya sentinal ve/veya aksilla diseksiyonu yapılmıştı.

Meme kanseri 10 yıllık SK oranları ortalama %55 civarında olmakla birlikte, olgulara ait daha öncede bahsedilmiş olan prognostik ve prediktif parametrelere bağlı olarak bu oran %10-%90'lar arasında değişebilir (1). Türkiye Sağlık Bakanlığı 2009 istatistik verilerine göre meme kanserlerinin ortalama SK süresi 53,6 aydır (53,1-54,1) (2). Bu çalışmada, meme kanseri olgularının ortanca takip süresi 35.5 ay olup, 5 yıllık SK oranı %64, HSK oranı %75 idi.

Klinik olarak meme karsinomunun sağa göre sol meme de biraz daha sık görüldüğü herhangi bir prognostik rolü olmasa da bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Bir seride, sol memede görülme oranının %13 daha fazla olduğu gösterilmiştir (3). Bu çalışmada ise 100 olgunun 51'inde (%51) sağ meme de kanser bulunmuştur. Olgu sayısı kısıtlı olmakla beraber sağ ve sol meme arasında lokalizasyon açısından farklılık tespit edilmemiştir.

Cerrahi yöntemler, sitotoksik kemoterapi, ER ve HER2/neu'ye karşı hedefe yönelik tedavi edici ajanların gelişimine rağmen ileri evre invaziv karsinomlu hastaların bir kısmında tek veya kombine tedavi sonrası erken metastazlar görülür ve bunlar kötü prognoz ile gider. SEİK'li kadınların yaklaşık %11'de cerrahi sonrası beş yıl içinde nüks ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu oran meme kanserinin moleküler subtiplerinden luminal A'larda %8, üçlü negatiflerde ise %15 olarak bildirilmiştir (12). Bu sonuçlar, teknolojinin ve biyolojinin ilerlemesi ile karsinogenezde rolü olabileceği düşünülen, kök hücre hipotezi gibi yeni konuların araştırılmasına neden olmuştur. Mackillop tarafından 1983 yılında kanser kök hücre varlığının gösterilmesi ile bu hipotez desteklenmiş ve araştırılmaya devam etmiştir (46). Kök hücreler kendi kendine yenilenme, diğer hücrelere diferansiye olabilme gibi mükemmel özelliklere sahiptir. Kanserlerin, kök hücrelerden ve onların diferansiye olduğu hücrelerden geliştiği düşünüldüğünde kanser tedavisindeki zorluklar daha anlaşılır hale gelmektedir (4).

Meme kanseri ile ilgili kök hücre yüzey belirteçleri, prognoz ve tedavi ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup halen tartışmalar devam etmektedir. Meme kanserinin daha agresif ve kötü diferansiye moleküler subtiplerinden,

üçlü negatif tümörler olan bazal-benzeri ve claudin düşük grubu tümörlerin KKH ile ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilmiştir (4).

Bu çalışmada, meme kanserinin günümüzde kabul edilmiş prognostik faktörleri (yaş, multisentrisite/multifokalite, tümör çapı, tümörün histolojik tipi, grade, LVİ, bölgesel LNM, nüks, uzak metastaz, evre, ER, PR, HER2/neu, ki67 indeksi), 3 ve 5 yıllık SK/HSK oranları, gelecekte kanseri önlemede ve tedavi etmede etkili olabileceği düşünülen, KKH belirteçlerinden, ALDH1 ve SOX2 ekspresyonunun, SK oranlarına etkisi olup olmadığı ve diğer prognostik faktörler ile ilişkisi araştırıldı.

Meme kanseri için klinik prognostik faktörlerden biri yaştır. Herhangi bir yaşta görülebilmesine rağmen ailesel olgular dışında özellikle menopoz sonrası döneme denk gelen 50 yaş ve üzerinde daha sıktır. Ortalama tanı yaşı 64'tür (3,6). Meme kanseri tanısını, 30-35 yaş altında ve 70 yaş üstünde alan hastalarda prognoz kötü seyreder. Genç olgularda LNM, ER negatifliği, yüksek p53 fraksiyonu, büyük tümör boyutu ve HER2/neu overekspresyonu gibi olumsuz prognostik faktörler daha fazla görülür. Ancak adjuvan tedaviler ile genç yaştan kötü prognozunun azaltılabildiği bildirilmiştir. Bu hasta grubunda adjuvan tedavi almayanlarda ölüm riski önemli derecede yüksektir (45). Morimoto ve ark. (47) yaptıkları çalışmada, en küçük yaş 32, en büyük yaş 86 olarak tespit edilmiş, ortalama yaş 52.6 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada olguların ortalama yaşı 54 olup en küçük yaş 19, en büyük yaş 92 olarak tespit edildi. Yaş aralığının geniş bir yelpazede olması literatüre göre beklenen bir durum olmak ile birlikte, bulunan ortalama yaş, literatürdeki yaş ortalamalarının altında idi. Olguların %62'si 50 yaşın üzerinde idi. Yaş grupları arasında SK ve HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca yaş grupları ile diğer prognostik faktörler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Yaşın prognoz üzerine etkisinin belirlenebilmesi için daha geniş olgu serilerinde çalışılması gerektiği düşünüldü.

Multisentrisite/multifokalite, lobüler karsinomlarda duktal karsinomlara göre daha yaygındır. Teorik olarak multipl meme karsinomlarının, tek bir lezyonun intramammarian yayılımı ya da bağımsız süreçlerden

kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Toplam çaplar kullanıldığında unifokal ve multifokal karsinomların bölgesel LNM sıklığı sonuçları benzerdir. Bir çalışmada da multisentrik tümörlerin aynı toplam tümör hacmine sahip unisentrik tümörlere göre daha düşük SK oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Fisher ve ark. (48) yaptıkları çalışmada da, 904 invaziv karsinomun 121’de multisentrite tespit edilmiş ve multisentrisitenin prognozu olumsuz yönde etkilediği bildirmiştir .

Bu çalışmada, olguların 21’i (%21) multisentrisite/multifokalite göstermekte idi. Multisentrisite/multifokalite mevcut olan olguların, 5 yıllık SK oranı %33; multisentrisite/multifokalite olmayan olguların 5 yıllık SK oranı %77, HSK oranı %82 idi. Multisentrisite/multifokalite ile SK ve HSK oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0.05$). Multisentrisite/multifokalite olan olguların SK, HSK oranları, multisentrisite/multifokalite olmayanlara göre daha düşük idi. Bu bulgu literatür ile uyumlu idi. Ayrıca diğer prognostik faktörler ile karşılaştırıldığında, multisentrisite/multifokalite ile evre arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0.05$).

Güçlü bağımsız prognostik belirteçlerden biri olduğu ve aksiller LNM’ını öngördüğü uzun zamandır bilinen tümör çapı, evreyi etkileyen faktörlerden biri olup, çapın artması prognozu kötüleştirir. Tümör boyutu, LNM olmayan hastalarda tümörün yaygınlığının ve tekrarlama olasılığının en kuvvetli göstergelerindendir. Mikroskopik ölçülen tümör çapının prognostik önemi daha fazladır (1,14).

Bu çalışmadaki olgularda en küçük tümör çapı 10mm, en büyük tümör çapı 140mm olup, ortalama tümör çapı $35.25\text{mm} \pm 23\text{mm}$ idi. Olguların 33’ünde (%33) tümör çapı $\leq 20\text{mm}$ ’da, 51’inde (%51) 20-50mm arası, 16’sında (%16) $>50\text{mm}$ idi. Tümör çapı 50mm’in altında olan olguların 5 yıllık SK oranı %76, HSK %80; tümör çapı 50mm’in üstünde olan olguların 5 yıllık SK oranı %70 idi. Tümör çapları ile SK ve HSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Tümör çapı 50mm’in üzerinde olduğunda, SK ve HSK oranlarında belirgin azalma mevcuttu. Meme

kanserlerinde bilinen prognostik belirteçlerden biri olan tümör çapı ile ilgili bu bulgu daha önceki çalışmaları desteklemekte idi.

Tümör histolojik tipinin prognoz üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, Soerjomataram ve ark. (45) tarafından yapılan derlemede; histolojik tümör tipi esas alındığında, meme kanserleri prognoz açısından mükemmel, iyi, kötü ve çok kötü olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Mükemmel prognoza sahip olanlar invaziv kribriiform, tubuler, tubulolobüler ve müsinöz karsinomlardır. Bunların 10 yıllık SK oranları %80'in üzerindedir. İyi prognoza sahip olan mikst karsinomlar, alveolar lobüler karsinom ve atipik medüller karsinomun 10 yıllık SK oranları %60-80 arasındadır. Kötü prognozlu medüller karsinom, invaziv papiller karsinom ve klasik lobüler karsinomdur. İnflamatuvar karsinom ise 10 yıllık SK oranı %30'un altında olup çok kötü prognoza sahiptir (1,3,45).

Bu çalışmadaki olguların 61'i (%61) SEİK, 9'u (%9) mikst karsinom, 7'si (%7) metaplastik karsinom, ikisi (%2) invaziv kribriiform karsinom, ikisi (%2) medüller karsinom ve 9'u (%9) medüller diferansiasyon gösteren invaziv karsinom olmak üzere toplam 11 olgu medüller özellikli karsinom olarak değerlendirilir iken, 5'i (%5) apokrin diferansiasyon gösteren invaziv karsinom, ikisi (%2) invaziv mikropapiller karsinom, ikisi (%2) invaziv papiller karsinom, biri (%1) tübüler karsinom idi. Tümör tipleri arasında, SK ve HSK oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Bu sonuç literatür bulguları ile uyumlu olmamakla birlikte, bunun çalışmada yer alan spesifik tiplerdeki olgu sayısının yetersizliğinden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Histolojik grade önemli prognostik faktörlerden biridir. Yüksek histolojik grade'lerde uzun dönemde SK oranları daha düşük beklenmektedir (1,45). Bu çalışmadaki olguların 14'ü (%14) grade I, 58'i (%58) grade II, 28'i (%28) grade III idi. Grade ile SK ve HSK oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Önceki çalışmalar ile prognostik etkisi kanıtlanmış olan tümör grade'inin SK ile ilişkisiz bulunmasının nedeninin, çalışmaya dahil edilen olgu sayısındaki

yetersizlikten ve olguların takip sürelerinin kısa olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Tümör embolilerinin lenfatik damarlar içinde bulunması nüks, kan damarları içinde bulunması tümörün boyutu, histolojik grade, lenf nodu durumu, uzak metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (3). Yirmi yıl takipleri yapılmış meme kanserli olgularda ölüm ve nüks riski ile LVİ arasında korelasyon olduğu, özellikle lenf nodu negatif, erken evre olgularda LVİ'nin metastazı öngörmede ve prognozu belirlemede değerli olabileceği bildirilmiştir (49).

Bu çalışmada, olguların 49'unda (%49) LVİ vardı. LVİ ile evre, HER2/neu, LNM, uzak metastaz arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). Bu bulgular literatür ile uyumlu olmak ile beraber lenf nodu negatif olupta LVİ mevcut olan olgu sayısı az olduğundan istatistiksel bir değerlendirme yapılamadı. LVİ olan olguların 5 yıllık SK oranı %30; LVİ olmayan olguların 5 yıllık SK oranı %83, HSK %88 idi. LVİ olan ve olmayan gruplar arasında, SK ve HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$). Literatür ile uyumlu olarak LVİ varlığı SK, HSK oranlarını belirgin azaltmakta idi.

Bölgesel LNM, uzun dönem sağkalımı belirleyen en önemli prognostik belirteçtir. Özellikle 2mm'den büyük makrometastazların prognoz açısından önemi kesin iken daha küçük alandaki mikrometastaz ve İTH'lerinin önemi açık değildir (14). Lenf nodu pozitif olan olgular 4-8 kat daha yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Ayrıca tutulan lenf nodu sayısı arttıkça mortalite oranları yükselir (45).

Bu çalışmada, olguların 41'inde (%41) aksiller LNM mevcuttu. Bölgesel LNM ile diğer prognostik parametrelerden ER, evre, LVİ, uzak metastaz arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). Bölgesel LNM olan hastaların 5 yıllık SK oranı %51, HSK %61; bölgesel LNM olmayan hastaların 5 yıllık SK oranı %93, HSK %90 idi. Bölgesel LNM ile SK, HSK oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$). Buna göre bölgesel LNM varlığının SK, HSK oranı üzerine olumsuz etkisi olduğu

sonucuna varıldı. Çok değişkenli analiz olan Cox regression analizi ile prognostik parametreler incelendiğinde literatür bulguları ile uyumlu olarak, bölgesel LNM'nın, meme kanseri için bağımsız prognostik bir faktör olduğu sonucuna varıldı.

Kanser mortalitesinin nedeni, genellikle primer tümör değil metastaz, ilaç rezistansı ve nükstür. Meme kanseri mortalitesi uzak metastazın (yaygın olarak akciğer) ortaya çıkmasına bağlı olarak yükselir. Güncel kanser araştırmaları metastatik süreci çözmeye yöneliktir. Kanser metastaz yapma yeteneğini birçok faktör etkiler. Mamografik tarama ile erken tanı ve sistemik adjuvan tedavi uygulamalarına bağlı olarak son zamanlarda meme kanseri metastaz ve mortalite oranları azalmıştır. Bütün bu gelişmelere ve uygulanan tedavilere rağmen, bazı meme tümörlerinde metastaz ve ilerlemeye engel olunamaz (5,31,50,51).

Bu çalışmada, hastaların 16'sında (%16) uzak metastaz mevcuttu. Diğer prognostik parametreler ile karşılaştırıldığında uzak metastaz varlığı ile evre, bölgesel LNM, LVI, nüks pozitif korelasyon göstermekte idi ($p<0.05$). Uzak metastaz bulunan olguların 13'ü (%81), metastaz bulunmayan olguların 9'u(%11) meme kanserinden ölmüştü. Uzak metastaz bulunan olguların 3 yıllık SK oranı %38 olup; uzak metastaz olmayan olguların 3 yıllık SK %91 idi. Uzak metastaz ile SK oranları arasında güçlü bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$). Uzak metastazın varlığı SK oranını belirgin şekilde düşürmekte idi.

Çalışmada, olguların 7'sinde(%7) nüks mevcut idi . Nüks ile diğer prognostik parametreler karşılaştırıldığında, uzak metastaz ve Ki67 proliferasyon indeksi ile pozitif korelasyon, PR pozitifliği ile negatif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). Nüks görülen olguların 4'ü (%57), nüks olmayan olguların 18'i (%19) meme kanserinden ölmüştü. Nüks görülen olguların 3 yıllık SK oranı %57; nüks olmayan olguların 3 yıllık SK %83 idi. Nüks ile SK oranları karşılaştırıldığında arada anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$). Nüks olan olgularda SK oranları belirgin şekilde düşük idi.

Meme kanserinde erken tanı prognozu etkileyen en önemli etkidir. Erken evrede hastalığın yakalanması ile tedavi başarısı ve yaşam oranı artar

(3,5). Türkiye'deki meme kanseri evreleri incelendiğinde veri tabanında yer alan invaziv olguların sadece %8,4'ü ileri evrededir (2). Bu çalışmada, olguların 19'u (%19) evre I, 43'ü (%43) evre II, 29'u (%29) evre III, 9'u (%9) evre IV idi. Bu bulgular ile ülkemiz verilerine zıt olarak, olguların önemli bir kısmının (%38) ileri evrede olduğu ve bununda bölgemizde tarama programlarının yeterli yapılamamasından kaynaklanmış olabileceği sonucuna varılmıştır.

Evre ile prognostik parametreler karşılaştırıldığında, tümör çapı, bölgesel LNM, LVI, uzak metastaz ve multisentrisite/multifokalite ile pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). Evre I olguların hiçbirinde hastalıktan ölüm olmamıştı. Evre II olguların üçü (%7), evre III olguların 12'si (%41), evre IV olguların 7'si (%78) meme kanserinden ölmüştü. Evre II olguların 5 yıllık SK oranı %90, HSK %88, evre III olguların 5 yıllık SK oranı %45, HSK %62, evre IV olguların 3 yıllık SK oranı %22 idi, 5 yıllık SK oranı olgu olmadığı için belirlenemedi. Evre ile SK ve HSK oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$). Literatür ile uyumlu olarak evre arttıkça SK ve HSK oranları azalmakta idi.

Meme kanserinde, tamoksifen ve aromataz inhibitörlerini içeren adjuvan hormonal tedavinin uzun dönem sonucunu öngörmede ER ve PR reseptör pozitifliği önemlidir. ER ve PR pozitifliğinin prognostik değerleri, prediktif değerlerine göre daha zayıf ve önemsizdir (45).

Çoğu üçlü negatif meme tümörleri içerisinde yer alan bazal-benzeri meme karsinomlarının, lenfatik yoldan ziyade hematojen yol ile yayılım gösterdiği, başta beyin ve akciğer olmak üzere visseral organ metastazlarına eğilimi olduğu düşünülmektedir (52,53). Hicks ve ark ile Gaedcke ve ark, santral sinir sistemi metastazı yapan meme tümörlerin çoğunun ER ve PR ekspresyonu göstermediğini, ya bazal benzeri fenotip ya da HER2/neu+ alt tipinde olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda bu tümörlerin daha az sıklıkla kemik ve lenf bezi metastazı yaptığı saptanmıştır (54-56). Bu çalışmada, olguların %60'ı ER pozitif idi. ER ile tümörün histolojik tipi karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$). SEİK'lerde ER pozitifliği

%72 iken, diğer tiplerde %41 idi. ER pozitifliği ile bölgesel LNM karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p<0.05$). ER pozitifliği LNM olanlarda %77 iken, LNM olmayanlarda %41 olarak saptandı. Literatür ile uyumlu olmamakla birlikte bu sonucun; çalışmaya dahil edilen olguların yaklaşık beşte birini oluşturan (18 olgu) metaplastik karsinom ve medüller özellikli karsinomların ER negatif olmalarına rağmen, LNM yerine hematojen yol ile uzak metastaz yapmalarına bağlı olabileceği düşünüldü. Bu konu ile ilgili olarak Hicks ve ark ile Gaedcke ve ark. nın çalışmalarına benzer şekilde, daha homojen hasta gruplarından oluşan geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

ER ile diğer prognostik parametreler karşılaştırıldığında grade, Ki67 indeksi ile negatif korelasyon, PR, LNM ile pozitif korelasyon göstermekte idi ($p<0.05$). ER ve bu parametreler dışındaki prognostik parametreler arasında bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). ER ekspresyonu ile SK ve HSK oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edilmedi($p>0.05$).

Çalışmada, olguların %46'sı PR pozitif idi. PR ile diğer prognostik parametreler karşılaştırıldığında tümör çapı, bölgesel LNM, nüks ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0.05$). Ayrıca PR ile ER arasında pozitif korelasyon, Ki67, nüks, uzak metastaz ile negatif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). PR pozitifliği tümör çapı 20mm altındakilerde %70, 20-50mm arasındakilerde %51, 50mm üzerindikilerde %31 olup, tümör çapı arttıkça PR boyanma oranının düştüğü tespit edildi. PR pozitifliği LNM olanlarda %66 iken, LNM olmayanlarda %44 olarak bulunmuştur. Nüks olan olguların hiçbirinde PR pozitifliği görülmedi. PR pozitifliği nüks olmayan olgularda ise %58 oranında idi. PR ile bu parametreler dışındaki prognostik parametreler karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). PR ile SK ve HSK oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). Literatür ile uyumlu olarak ER/PR pozitifliğinin prognostik önemi tespit edilememiş olup, olguların tedavi bilgileri çalışma kapsamında olmadığı için prediktif değerleri konusunda yorum yapılamamıştır.

Meme tümörlerinin moleküler subtipleri arasında yer alan HER2/neu pozitif tümörlerin yüksek proliferasyon kapasitesine sahip oldukları, az farklılaştıkları, agresif seyirli oldukları bilinmektedir. Bu grupta yer alan tümörler, bazal-benzeri meme karsinomlarına benzer şekilde daha erken yaşta görülmekte olup, tümör boyutu daha büyüktür ve daha sık nekroz içermektedir (57). HER2/neu onkogeni meme kanserlerinin %20'sinde eksprese olur ve özellikle lenf nodu pozitif olgularda nüks ve prognoz için olumsuz güçlü bir faktördür (14). Lenf nodu pozitif olan meme kanserli olgularda, HER2/neu ekspresyonunun, 10 yıllık SK oranlarını %65'ten %50'ye düşürdüğü bildirilmiştir (45). HER2/neu durumu, hedefe yönelik bir tedavi ajanı olan transtuzumaba cevabı öngören kuvvetli bir faktördür. Ayrıca bazı kemoterapotik ajanlara direnci de öngörebileceği düşünülür (14).

Bu çalışmada, olguların %41'i HER2/neu pozitif (%9'u iki(++), %32'si üç(+++)) idi. HER2/neu durumu ile diğer prognostik parametreler karşılaştırıldığında, LVİ ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$). Ayrıca LVİ ile HER2/neu durumu arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). HER2/neu pozitifliği, LVİ olanlarda %55 iken, LVİ olmayanlarda %28 oranında olup belirgin bir düşme tespit edildi. Bunun prognostik açıdan önemli bir bulgu olduğu düşünülmek ile birlikte, HER2/neu pozitifliğinin LVİ ile ilişkisi var iken bölgesel LNM ile ilişkisinin olmaması çelişkili bir durum olarak görünmektedir. Ancak bu durumun, olgu sayısının kısıtlı olması nedeniyle ortaya çıktığı düşünülebilir.

HER2/neu pozitif olguların 5 yıllık SK oranı %68, HSK %72; HER2/neu negatif olguların 5 yıllık SK oranı %63, HSK %77 idi. HER2/neu ile SK ve HSK oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). HER2/neu pozitifliğinin prognostik önemi ile ilgili olarak literatürde çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, pekçok çalışmada prediktif değerinin daha önemli olduğu vurgulanmaktadır. Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak HER2/neu'nun prognostik önemi bulunamamış ise de olgulara ait FISH raporlarına ulaşılamadığından bu sonucun immünohistokimyasal incelemenin subjektifliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca olguların

tedavi bilgileri çalışma kapsamında olmadığı için prediktif değeri konusunda yorum yapılamamıştır.

Tümör grade'inin de bir komponenti olan mitoz sayısı, tümörün proliferasyon oranını öngörmede önemlidir. Tümör proliferasyonu, timidine işaretleme indeksi, İHK olarak Ki67 indeksi veya flow sitometri ile S-faz fraksiyonunun saptanmasıyla belirlenebilir (1,14).

Bu çalışmada, Ki67 proliferasyon indeksi olguların %36'sında düşük, %27'sinde orta, %37'sinde yüksek idi. Ki67 indeksi ile nüks karşılaştırıldığında düşükten yükseğe eğimdeki X^2 anlamlı bulundu ($p<0.05$). Ayrıca bu parametreler arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). Ki67 indeksi düşük olan olguların hiçbirinde nüks gözlenmedi. Ki67 indeksi orta olan olgularda %7, yüksek olan olgularda %13 oranında nüks tespit edildi. Bu sonucun meme kanseri prognozu açısından önemli bir bulgu olduğu düşünüldü. Ki67 indeksi ile diğer prognostik parametrelerden ER, PR durumu ile negatif korelasyon, grade ile pozitif korelasyon vardı ($p<0.05$). Ki67 indeksi arttıkça ER, PR negatiflik oranıda artmakta idi. Bu bulgu literatür ile uyumlu idi. Ki67 indeksi düşük olguların 6'sı (%17), orta olguların 7'si (%26), yüksek olguların 9'u (%24) meme kanserinden ölmüştü. Ki67 indeksi düşük olan olguların ikisinde (%6), orta olan olguların 8'inde (%30), yüksek olan olguların 10'unda (%27) uzak metastaz/nüks mevcuttu. Ki67 indeksi düşük olguların 5 yıllık SK oranı %79, HSK %94; Ki67 indeksi orta olan olguların 5 yıllık SK oranı %65, HSK %61; Ki67 indeksi yüksek olguların 5 yıllık SK oranı %62, HSK %67 idi. Ki67 indeksi ile SK oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu tespit edilmedi ($p>0.05$). Ki67 indeksi ile HSK oranları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.05$). Ki67 indeksi yükseğe doğru gittikçe HSK oranları düşmekte idi. Literatür ile uyumlu olan bu sonucun meme kanseri prognozu açısından önemli bir bulgu olduğu düşünüldü.

KKH, yüksek proliferasyon kapasitesi ve uzun yaşam süresi sayesinde tümörün küçük bir kısmını oluşturan, kanseri başlatan ve bütün hücre tiplerine farklılaşabilen multipotent progenitör hücreleri oluşturabilen ayrı bir

hücre grubu olarak tanımlanmıştır. Ayrıca bu hücreler, kendi kendine yenilenme, asimetrik hücre bölünmesi, apoptozis direnci, kemoterapi ve radyoterapi direnci, bağımsız büyüme, tümörojenite ve metastaz yapabilme gibi özelliklere sahiptir (28,47,58). Bu özellikler ile KKH'lerinin kanserin başlangıcı, ilerlemesi, tekrarlaması, tümör göçü ve tedaviye dirence neden olduğu düşünülür (11). Son yıllarda üzerinde çok sayıda çalışma yapılan KKH, hücre yüzey belirteçleri ile tanınabilir (31). İlk olarak Bonett ve ark. lösemide, All Hajj ve ark. (2003) memede, Singh ve ark. (2003) beyin, Ho ve ark. (2007) akciğer, Ricci-Vitiani ve ark. (2007) kolonda KKH'ni tanımlamıştır (51). All Hajj ve ark. (2003) hücre yüzey belirteçleri olan CD44 ve CD24'ü kullanarak non-tümörojenik kanser hücrelerinden, tümörojenik olanları ayırt etmişlerdir. Tümör hücre popülasyonunda, kanser kök hücrelerinin CD44+ ve CD24⁻ fenotipinden zengin olduğunu göstermişlerdir (27). Flow sitometrik çalışmalar ile normal ve KKH'nin ortak yüzey belirteçleri olarak CD44+, CD24⁻ ve/veya ALDH1 tanımlanmıştır (58). Bu belirteçler, kanser türüne bağlı olarak değişebilir ve çoğunlukla dokudaki normal kök hücreleri tanımlamada benzer belirteçler kullanılır (31).

Meme kanserinde CD44+/CD24⁻/lin⁻, α6integrin, CD133, β1integrin/CD29 ve ALDH1 gibi farklı hücre yüzey belirteçleri tanımlanmıştır (58). Honeth ve ark. (59) çalışmalarında, yaygınlığı %1-100 arasında değişen oranlarda olmak üzere CD44+/CD24⁻ fenotipini meme tümörlerinin %31'inde tespit etmişlerdir. Ayrıca bu fenotipi en yaygın olarak bazal-benzeri subgrupta ve BRCA1 herediter meme kanserlerinde tanımlamışlardır. Farklı çalışmalarda, CD44+/CD24⁻ hücrelerin daha çok memenin bazal tabakasında yer aldığı belirlenmiş ve bazal-benzeri meme kanserlerinin kökeni olabileceği ileri sürülmüştür. Bazal-benzeri meme tümörleri dışında bazı meme tümörleri ve HER2/neu pozitif tümörlerin az bir kısmı da CD44+/CD24⁻ hücrelere sahiptir (10). Başka bir çalışmada ise CD44+/CD24⁻ içeren meme kanseri hücrelerinin daha yüksek oranlarda invazyon gösterdiği bildirilmiştir (28).

Cheung ve ark. çalışmalarında, Aldeflour değerlendirme yöntemi ile artan ALDH aktivitesine dayanarak lösemi kök hücrelerinin izole

edilebileceğini göstermiştir (29). ALDH enzimleri, sitoplazma, mitokondri veya nükleusta lokalize 19 izoformdan oluşan ve evrimsel olarak korunmuş bir ailedir (31). ALDH1, kemik iliği, karaciğer, böbrek, beyin, meme gibi organlardan izole edilen yetişkin kök hücrelerde olduğu gibi, embriyonel dokularda da yüksek derecede eksprese olduğu bildirilen, embriyogenez süresince bazı organlarda hemostaz ve normal gelişim için önemli, intraselüler aldehitlerin oksidasyonundan ve retinoik asidin retinole oksidasyonundan sorumlu bir aldehit dehidrogenaz enzimidir. ALDH1 normal kök hücrelerinin diferansiasyonunda da kritik role sahiptir (28,58,60).

ALDH1 ve CD44/CD24, kök hücreleri tanımlamak için en yaygın kullanılan belirteçleridir, ancak; ALDH1'in daha efektif ve güvenilir bir belirteç olduğu söylenebilir (28). Meme kanserinde yapılan farklı çalışmalarda kök hücre belirteci olarak kullanılan ALDH1 ekspresyonunun kanser hücrelerinde %20-30 oranlarında olduğu bildirilmiştir (58). Croker ve ark. (61) çalışmalarında ALDH1 ve CD44+/CD24-ün meme kanseri metastazını öngörmeye önemli belirteçler olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Tümörlerde bu iki belirteçe ait çakışmalar olabilesine rağmen aralarında korelasyon bulunamamıştır (36). Tanei ve ark. (62) kemoterapiye direnç yönünden meme kanser kök hücrelerini tanımlamada ALDH1'in, CD44+/CD24- göre daha önemli bir prediktif faktör olduğunu göstermişlerdir. ALDH1 pozitif hücrelerin klasik kemoterapotik ajanlara (paklitaksel, epirubisin) karşı direnç gösterdiğini bildirmişlerdir.

Neumeister ve ark. (58) kanser kök hücrelerinin yoğunluğu ve sıklığının daha agresif tümör davranışı ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. ALDH1 ekspresyonunu meme tümörlerinde literatüre göre daha düşük bir oranda, %7 olarak bulmuşlardır. Bu grupta, KKH'nin yaygın olduğu olgularda daha agresif tümör davranışı tespit etmişlerdir. Yaptıkları çok değişkenli analiz çalışmasında ALDH1, CD44 ve CK'leri meme kanserinde doku mikroyarray yöntemi ile çoklu olarak çalışmış ve bu belirteçlerin koekspresyonunun, tümör boyutu, histolojik grade, nodal durum, ER,PR ve HER2/neu durumundan bağımsız olarak yüksek riskli hastaları öngörmeye kullanılabileceğini söylemişlerdir. ALDH1'i tek başına klinik sonucu

öngörmede önemsiz bulmuşlardır. Literatürden farklı olarak bulunan bu sonucu da meme kanserinin heterojen bir tümör olması ve kullandıkları mikroarray yöntemi ile ilişkilendirmişlerdir.

Ginestier ve ark. (30) çalışmalarında, meme kanserlerinde ALDH1'in yaklaşık %30 eksprese olduğunu ve ALDH1+/CD44+/CD24- fenotipinin yüksek tümörojenik kapasiteye sahip olduğunu ve ALDH1-/CD44+/CD24- olan hücrelerin tümörojenik olmadığını göstermişlerdir. ALDH1'in meme kanserinin özel moleküler subtipleri ile ilişkisiz olmasına rağmen, kötü prognoz, yüksek tümör grade'i, HER2/neu pozitifliği ve Ki67 durumu ile korele olduğunu bildirmişler, ayrıca ALDH1'in CD44/CD24'e göre daha iyi bir KKH belirteci olduğunu ifade etmişlerdir.

Zhou ve ark. (28) yaptıkları metaanaliz çalışmasında, KKH ile ER, PR, HER2/neu ve tümör grade'i gibi klinik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon göstererek kök hücre hipotezini desteklemektedir. Ayrıca kök hücre belirteçlerinden özellikle ALDH1'in ekspresyonunun meme kanserinde daha kısa SK oranları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

ALDH1 ekspresyonunun mesane ve akciğer kanserinde de ileri tümör grade'i ve evresi ile korele olduğu bildirilmiş, ayrıca daha yüksek nüks ve daha kısa SK oranları ile ilişkili bulunmuştur (63). Başka bir çalışmada ise ALDH1 ekspresyonunun, kemoterapiye direncin prediktörü olabileceğini düşündüren veriler elde edilmiştir (31).

Son zamanlarda yukarıda da belirtildiği gibi, ALDH1 meme kanseri kök hücresi için güvenilir bir belirteç olarak tanımlanmış ve birçok çalışmada immünohistokimyasal ve/veya diğer yöntemler ile gösterilmeye çalışılmıştır. Charafe-Jauffret ve ark. (36) yaptıkları çalışmalarında, ALDH1 ekspresyonunun inflamatuvar meme kanserlerinde kötü prognoz ve metastazı öngörmede bağımsız bir prognostik belirteç olabileceğini bildirmişlerdir.

Zhong ve ark. (12) yaptıkları çalışmada, 147 invaziv duktal karsinomlu olgunun %63'ünde pozitif boyanma tespit etmiş ve ALDH1 pozitif hastaların %80'inde nüks görülmüştür. ALDH1 ve postoperatif metastaz arasında bağlantı gözlenmemiştir. Aynı çalışmada literatürde yer alan diğer çalışmalardan farklı olarak, kötü prognozlu olarak bilinen üçlü negatif

olgularda ALDH1 ekspresyonunda artış görülmemiştir. HSK ile de ilişkili bulunan ALDH1, invaziv duktal karsinomlarda erken tümör nüksünü belirlemede bağımsız bir prediktör faktör olarak tanımlanmıştır. Ayrıca ALDH1 pozitif vakaların %76.5'inde Ki67 pozitif olarak değerlendirilmiş ancak pozitiflik için cut-off değeri belirtilmemiştir. ALDH1 fenotipi yaş, TNM evre, tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu yanı sıra p53 ile ilişkisiz bulunmuştur. ALDH1 ve NOTCH1 ekspresyonu arasında güçlü bir ters ilişki bulunmuştur.

Marise R ve ark. (64) yaptıkları çalışmada, BRCA1 mutasyon taşıyıcılarının normal meme dokusunda ALDH1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında, BRCA1 taşıyıcılarında geniş epitelyal kök hücre komponenti gösterememiş ancak kontroller ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda stromal ALDH1 ekspresyonu olduğunu tespit etmişlerdir. Buna karşın, Madjd ve ark. (38) ise ALDH1 ve BRCA1 ekspresyon değerlendirilmesinin meme kanserinin prognozunu öngören yüksek riskli grubu tanımlamada yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir.

Kunju ve ark. (35) yaptıkları çalışmada, epitelyal ALDH1 fenotipinin yanı sıra stromal ALDH1'inde meme kanseri gelişimi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür. Aynı çalışmada, epitelyal atipi veya proliferatif lezyon içermeyen benign meme dokularında, ALDH1'in stromal ve epitelyal ekspresyonu değerlendirilmiştir. Memenin epitel hücrelerinde ALDH1 ekspresyonunu ve intralobuler stromada geniş stromal ALDH1 ekspresyonunu, meme kanseri için artmış riski gösteren bir faktör olarak bildirmişlerdir.

De brot ve ark. (65) üçlü negatif ve bazal benzeri meme kanserlerinde KKH ile ilişkili belirteçlerden ALDH1 ve EZH2'in prognostik etkisini araştırmışlardır. ALDH1 ekspresyonunun üçlü negatif meme kanserlerinde tümör ile ilişkili stromal hücrelerde sık olduğunu ve daha iyi prognoza işaret ettiğini bildirmişlerdir. Resetskova ve ark. (11) çalışmalarında, adjuvan ve neoadjuvan tedavi alan meme kanserlerinde ALDH1'in tümör hücreleri ve stromada ekspresyonunun prognostik etkisini incelemişler ve ALDH1'in stromal ekspresyonunun SK ve HSK oranları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Birçok çalışmaya rağmen ALDH1'in erken tümör nüksü, uzak metastaz, kendi kendini yenileme ve proliferasyon gibi malign hücrenin metastatik davranışına katkısı net değildir (12).

Bu çalışmada, ALDH1ep boyanma olguların % 58'inde, ALDH1str boyanma olguların %91'de pozitif olarak bulundu. Çalışmadaki meme kanserlerinde ALDH1 boyanma oranı literatüre göre daha yüksek oranlarda idi. Bu sonucun; kullanılan yöntem, histolojik tiplerdeki farklılıklar, tümör heterojenitesi gibi nedenlerden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. ALDHstr, 37 olguda epitelyal boyanma olmadan, ALDHep 4 olguda stromal boyanma olmaksızın boyandı. Literatürde bildirilen birkaç çalışmaya benzer şekilde, ALDH1ep ile normal meme alanlarındaki TDLU hücrelerinin bazılarında ve DCIS alanlarında farklı şiddet ve yoğunlukta pozitif boyanma yanı sıra normal meme stromasında da yaygın olarak kuvvetli pozitif boyanma dikkati çekti, ancak bu bulgular çalışma kapsamına alınmadı.

Bu çalışmada, ALDH1ep pozitif vakaların 11'i (%19), negatif olanların 11'i (%26); ALDHstr pozitif vakaların 20'si (%22), negatif olanların ikisi (%22) meme kanserinden ölmüştü. ALDH1ep pozitif vakaların 11'inde (%19), negatif olanların 9'unda (%21); ALDHstr pozitif vakaların 18'sinde (%20), negatif olanların 2'sinde (%22) uzak metastaz/nüks mevcut idi. ALDH1ep pozitif olgularda 5 yıllık SK oranı %40, HSK oranı %77; ALDH1ep negatif olgularda 5 yıllık SK oranı %68, HSK oranı %72 idi. ALDH1str pozitif olgularda 5 yıllık SK oranı %78, HSK oranı %74; ALDH1str negatif olgularda 5 yıllık SK oranı %63 idi. ALDH1str ile SK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0.05$), ancak ALDH1str ile HSK arasında bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). Benzer şekilde, ALDH1ep, SK ve HSK oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). ALDH1str ekspresyonu olan olgularda SK oranlarının daha yüksek olarak bulunması literatürde bazı çalışmalarda ifade edildiği gibi; stromal ALDH1 ekspresyonunun tümör invazyonunu engelleyerek iyi prognoz belirleyicisi olabileceğini düşündürmektedir.

Morimoto ve ark. (47)'nin yapmış oldukları çalışmada; yaş, menopozal durum, tümör boyutu, lenf nodu durumu ve grade ile ALDH1 arasında ilişki

bulunamamıştır. Literatürde prognostik parametreler ile ALDH1 ekspresyonu arasında çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, bu çalışmada yaş, multifokalite/multisentrisite, çap, LVİ, LNM, evre, nüks, uzak metastaz, HER2/neu ve Ki67 indeksi ile ALDH1 ep ve ALDH1str ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Ancak tümör çapı arttıkça ALDH1 epitelyal ekspresyonunun da arttığı, stromal ALDH ekspresyonunun azaldığı dikkati çekti.

Zhang ve ark. (66) yaptıkları çalışmada, epitelyal-mezenkimal geçiş ve tümör başlatan hücre belirteçlerini (ALDH1,CD44,CD24) 27 metaplastik karsinom olgusuna uygulamıştır. ALDH1, CD44+/CD24- belirteçlerinin özellikle bu tümörlerin non-glanduler komponentinde eksprese olduğunu ve . ALDH1'in olguların %59'unda bulunduğunu ve en fazla da skuamöz alt tipinde pozitif olduğunu tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada, ALDH1ep ekspresyonu, SEİK'lerin 30'unda (%49), diğer gruptaki olguların 28'inde (%72) mevcuttu. ALDH1ep ekspresyon ve tümör tipleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). ALDH1ep ekspresyonu, spesifik tip karsinomlarda, SEİK'lere göre daha yüksek oranda idi. ALDH1str, 57 (%93) SEİK olgusunda, 34 (%87) diğer olgularda pozitif idi. ALDH1str açısından SEİK ve diğer grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Ayrıca histolojik spesifik tiplerden 7 metaplastik karsinomunun hepsinde ALDH1ep, üçünde ALDH1str boyanma, medüller özellikli 11 invaziv karsinomun hepsinde ALDH1str, 10'unda ALDH1ep ekspresyonu dikkati çekti. Spesifik tip karsinomlar arasında yer alan metaplastik ve medüller özellikli karsinomların çoğunda ALDH1ep boyanma olması literatür ile uyumlu bulunmuş olsa da, olgu sayısının yeterli olmaması nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Literatürde üçlü negatif olarak sınıflanan tümörlerde kök hücre belirteçlerinin daha ağırlıklı olarak eksprese olduğunu bildiren sonuçlar ile uyumlu olarak bu çalışmada da üçlü negatif invaziv meme karsinomu olan 22 olgunun 16'sında (%73) ALDHep ile pozitif boyanma tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirme yapılmamış olsa da, üçlü negatif tümörlerde ALDH1ep ile boyanmada sayısal

olarak bir üstünlük mevcuttur. Bu konu ile ilgili yorum yapabilmek için daha geniş olgu serilerine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, grade I olan 5 olguda (%36), grade II olan 31 olguda (%53), grade III olan 22 olguda (%79) ALDH1ep ekspresyon mevcuttu. ALDH1ep ekspresyonu ve tümör grade'i arasında düşükten yükseğe eğimdeki X^2 anlamlı olarak bulundu ($p<0.05$). Tümörün histolojik grade'i yükseldikçe ALDH1ep boyanma oranı da artmıştı. Tümör grade'i, ALDH1ep ekspresyonu ve Ki67 indeksi pozitif korelasyon, ER ile negatif korelasyon göstermekte idi ($p<0.05$). Ki67 proliferasyon indeksi arttıkça tümör histolojik grade'i de yükselmekte idi. ER negatif tümörlerde daha yüksek histolojik grade mevcuttu. Grade I olan olguların hepsinde (%100), grade II olanların 53'ünde (%91), grade III olanların 24'ünde (%86) ALDH1str ekspresyon mevcuttu. Grade ve ALDH1str boyanma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edilmedi ($p>0.05$).

Resetskova ve ark. (11) yaptıkları çalışmada, adjuvan tedavi almış 245 invaziv karsinomlu olguda, tümör hücrelerinin ALDH1 ekspresyonunu basal-benzeri ve HER2/neu pozitif tümör tiplerinde anlamlı bulmuşlardır. ALDH1 tümör hücre ekspresyonu, adjuvan veya neoadjuvan tedaviyi takiben oluşan SK/HSK oranları, neoadjuvan tedaviye yanıt, nodal durum ile korele bulunamamıştır. ALDH1 stromal ekspresyonun, üçlü negatif olguların HSK için prediktif faktör olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu, tümör mikroçevresinin kök hücrenin prognostik etkisini saptamada rol oynayabileceğini göstermiştir.

Zhou ve ark. (28) yaptıkları meta-analiz çalışmasında kanser kök hücre yüzey belirteçlerinden CD44+/CD24- fenotipinin ve ALDH1'in, meme kanserinin moleküler alt tiplerinden bazal-benzeri tümörlerde daha çok, HER2/neu pozitif tümörlerde ise daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Buna zıt olarak farklı bir çalışmada tümör hücrelerinde ALDH1 ekspresyonunun HER2/neu tümör tipi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (35).

Morimoto ve ark. nın (47) 203 adet meme kanseri ile double boyama sistemini kullandığı İHK'sal çalışmada, ALDH1 pozitif meme kanserlerinin ER negatif, yüksek Ki67 indeksi ve HER2/neu pozitif özellikleri olduğu ve ALDH1 pozitif kanser kök hücrelerinin biyolojik olarak agresif davranıp, kötü

prognoza yol açacağı bildirilmiştir. Ancak hücre düzeyinde ilginç olarak, ALDH1(+) hücrelerde Ki67(-), ALDH1(-) olanlarda Ki67(+) olarak tespit edilmiştir. Ohi ve ark. (67) da yaptıkları çalışmada, kötü prognozlu üçlü negatif olgularda ALDH1 ekspresyonunu bağımsız bir prognostik faktör olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmadaki ER pozitif olguların 28'i (%47) ALDH1ep, 56'sı (%93) ALDH1str pozitif idi. ER negatif olguların 30'u (%70) ALDH1ep, 35'i (%88) ALDH1str ile pozitif boyandı. ER ile ALDH1str ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiş iken ($p>0.05$), ER ile ALDH1ep ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$). PR pozitif olguların 25'i (%46) ALDH1ep, 51'i (%94) ALDH1str pozitif boyandı. PR negatif olguların 33'ü (%72) ALDH1ep, 40'ı (%87) ALDH1str ile pozitif idi. PR ile ALDH1str arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ancak PR ile ALDH1ep arasında, ER ile benzer şekilde, anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p<0.05$). ER/PR negatif olan olgularda, ALDH1ep ekspresyonunun artmış olduğu saptandı. Bu bulgu literatürde bildirilen ER/PR negatif tümörlerde ALDH1 pozitifliğinin daha düşük SK oranlarına işaret etmesini destekliyor olabilir.

Bu çalışmadaki HER2/neu pozitif olguların 27'si (%66) ALDH1ep, 38'i (%93) ALDH1str ile pozitif idi. HER2/neu negatif olguların 31'i (%53) ALDH1ep, 53'ü (%90) ALDH1 str ile pozitif boyandı. HER2/neu ile ALDH1ep/str ekspresyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Ancak HER2/neu pozitif olgularda ALDH1ep ekspresyonunun daha yüksek oranda olduğu dikkati çekti. Yukarıda belirtildiği gibi literatürde de HER2/neu durumu ve ALDH1 arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bunun sebebi HER2/neu İHK değerlendirmesindeki subjektifliğe bağlı sıkıntılar olabilir.

Ki67 indeksi düşük olan olguların 18'i (%50) ALDH1ep, 33'ü (%92) ALDH1str ile pozitif boyandı. Ki67 indeksi orta olan olguların 14'ü (%52) ALDH1ep, 25'i (%93) ALDH1str ile pozitif boyandı. Ki67 indeksi yüksek olan olguların 26'sı (%70) ALDH1ep, 33'ü (%89) ALDH1str ile pozitif boyandı. Ki67 indeksi ile ALDH1 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

farklılık bulunamamakla birlikte ($p>0.05$), Ki67 yüksek olgularda daha yüksek oranda boyanma dikkati çekti. Bu sonucun, Ki67'si yüksek kötü prognozlu olgularda, literatüre göre beklenen ALDH1 pozitifliği ile uyumlu olduğu düşünüldü.

Bu çalışmada kullanılan diğer kök hücre belirteci olan SOX2 (short for Sex determining Region Y-box2), embriyonik kök hücre ve nöral progenitör hücrelerde kendi kendine yenilenmenin sürdürülebilmesi için kritik rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. SOX2, normal gastrik mukoza, bazı gastrik kanserler, akciğer yassı hücreli karsinomu, meningiomlar, özafagus karsinomları, glioblastom, pankreas, prostat kanseri, seminom, hepatoselüler karsinom ve meme karsinomlarında bildirilmiştir. Ayrıca SOX2'nin aşırı ekspresyonu, özellikle üçlü negatif, bazal-benzeri kötü diferansiye meme kanserlerinde gösterilmiştir. Bunu destekleyen başka bir bulguda, CK5/6, EGFR ve vimentin ile güçlü korelasyon göstermesidir. SOX2'nin, diğer bir kök hücre belirteci olan OCT4 ile regüle edildiği de gösterilmiştir (42,68,69). Yetişkin sağlıklı normal meme dokusunda SOX2 ekspresyonu gösterilememiştir. Ancak çeşitli hücre kültürü çalışmalarında, memede, özellikle hücre siklusunda G1/S geçişi ve düzenlenmesi, β -catenin ve CCND1 gibi efektör genleri düzenleme yoluyla hücre proliferasyonu ve tümörögeneziste SOX2'nin aktif rolünü destekleyen bulgular mevcuttur. Farklı tümörlerde SOX2 ilişkili tümör invazyonu en yaygın çalışma konularından biridir. Erken evrelerde meme tümör gelişimi ve invazyonu ile SOX2 ekspresyon ilişkisini gösteren in vivo ve in vitro tümörögenezis çalışmaları da vardır (68).

Yupeng C ve ark. (39) yaptıkları çalışmada, meme karsinomlarında SOX2 overekspresyonu ile tümör grade'i ve siklin D1 düzeyi arasında güçlü ilişki bulmuşlardır. SOX2 için transkripsiyon partneri olarak β -catenin'i tanımlamış ve meme kanser hücrelerinde CCND1'in transkripsiyon düzenlenmesinde, SOX2 ve β -catenin'in sinerjik etkisini göstermiştir. Meme tümörögenezisinde SOX2'nin rolü yanı sıra multifonksiyonel protein β -catenin aktivitesini de ortaya çıkarmışlardır. Ayrıca normal meme glandlarında zayıf SOX2 ekspresyonu tespit etmişlerdir.

Lengerke ve ark. (68) yaptıkları çalışmada, 86 invaziv erken meme karsinomu ve 9 DCIS'da İHK, in situ hibridizasyon ve gen ekspresyon analizi yoluyla SOX2 ekspresyonunu değerlendirmiştir. İnvaziv karsinomların %28'inde, DCIS'ların %44'ünde, metastatik lenf nodlarının %50'sinde SOX2 ekspresyonunu bulmuşlardır. Diğer prognostik parametrelerden grade, histolojik tip, ER, PR, HER2/neu durumu ve LVİ ile SOX2 ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir. SOX2'nin şiddetli/yüksek ekspresyonu ile tümör çapı ve LNM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Üçlü negatif tümörlerde ise SOX2 ile ilişki bulunamamıştır. İn situ karsinomlar ve invaziv karsinomlarda benzer oranlarda SOX2 ekspresyonu ve lenf nodu metastazlarında anlamlı SOX2 ekspresyonu tespiti nedeniyle, kanser patogenezinin erken evrelerinde ve metastaz patogenezinde rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Rodriguez-Pinilla ve ark. (69) yaptıkları çalışmasında, doku mikroyarray yöntemi kullanılarak İHK yoluyla, lenf nodu negatif sporadik meme kanserlerine SOX2 uygulamışlardır. Olguların toplam %17'sinde, bazal-benzeri meme tümörlerinin %43'ünde, HER2/neu pozitif tümörlerin %13'ünde, luminal tümörlerin %11'inde SOX2 ile boyanma bildirmişler ve SOX2 ekspresyonunu bazal-benzeri meme tümörleri ile ilişkili bulmuşlardır. Ayrıca aynı çalışmada, tümör boyutu ile SOX2 ekspresyonu arasında korelasyon bildirilmiştir.

Bu çalışmada, olguların %27'sinde tümöral hücrelerde SOX2 ile pozitif boyanma tespit edildi. SOX2 ile ALDH1 arasındaki ilişkiye bakıldığında bir olgu hariç SOX2 pozitifliği olan tüm olgularda ALDH1'de pozitif idi. Bir olguda ise, ALDH1ep ve str boyanma olmaksızın SOX2 ile pozitif boyanma görüldü. ALDH1'e zıt olarak SOX2 ile normal ve in situ alanlarda herhangi bir boyanma izlenmedi.

SOX2 pozitif olanların 9'u (%33), negatif olanların 13'ü (%18) meme kanserinden ölmüştü. SOX2 pozitif olanların 7'si (%26), negatif olanların 13'sinde (%28) uzak metastaz/nüks mevcut idi. SOX2 pozitif olgularda 5 yıllık SK oranı %52, HSK oranı %63; SOX2 negatif olgularda 5 yıllık SK oranı

%77, HSK oranı %81 idi. SOX2 ile SK ve HSK oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Literatürde SK ve erken metastaz ile ilişkili olabileceği düşünülen SOX2, bu çalışmada SK ile ilişkili bulunamadı. Bunun, meme kanserinin SK oranlarının diğer kanserlere göre yüksek olması ve çalışmaya dahil edilen olgu sayısındaki yetersizlikten kaynaklanabileceği düşünüldü.

Bu çalışmadaki 50 yaş altındaki olguların 12'sinde (%32), 50 yaş üstündeki olguların 15'inde (%24) SOX2 ekspresyonu izlendi. Multisentrisite/multifokalite mevcut olan olguların 8'i (%38), multisentrisite/multifokalite olmayan olguların 19'u (%24) SOX2 ile pozitif olarak boyandı. Yaş, multisentrisite/multifokalite ile SOX2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Ancak 50 yaş altındaki olgularda ve multisentrisite/multifokalite olanlarda SOX2 ekspresyonunun daha fazla olduğu dikkati çekti. Bu bulgu multisentrisite/multifokalitenin KKH aracılığıyla olabileceğini iddia eden çalışmaları destekliyor olabilir; ancak bu hipotezin doğrulanması için geniş serilerde farklı odaklarda kök hücre belirleyicilerinin çalışılması gerektiği düşünüldü.

SOX2, tümör çapı ≤ 20 mm altında 3 olguda (%9), 20-50mm olan 16 olguda (%31), ≥ 50 mm olan 8 olguda (%50) pozitif idi. SOX2 ekspresyonu ve tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$). Tümör çapı arttıkça SOX2 ekspresyonunun da arttığı görüldü. Bu bulgu literatürde bildirilen bazı çalışmalar ile uyumlu olarak tespit edildi.

Lengerke ve ark. (68) yaptıkları çalışmasında SOX2 ile tümörün histolojik tipi arasında anlamlı bir ilişki bulamamakla beraber, meme kanserinin spesifik tiplerinde daha fazla SOX2 ekspresyonu olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, SOX2 ile histolojik tipler karşılaştırıldığında, SEİK olgularının 18'inde (%30), diğer olguların ise 9'unda (%23) boyanma tespit edildi. SOX2 ile histolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Histolojik spesifik tiplerden, 7 metaplastik

karsinomunun üçünde (%43), medüller özellikli 11 invaziv karsinomun üçünde (%27), üçlü negatif tümörlerin 8'inde (%36) SOX2 ile boyanma tespit edildi. Bu çalışmadaki olgu sayıları, özel histolojik tiplerin istatistiksel değerlendirmesine olanak sağlamasa da, ayrı olarak değerlendirildiğinde, literatürle uyumlu gibi görünen, üçlü negatif karsinomlardan özellikle metaplastik karsinomların SOX2 ekspresyonunun yüksek olduğu dikkati çekti. Daha geniş serilerde bu verilerin çalışılmasının uygun olacağı düşünüldü.

Bu çalışmada, grade I olan iki (%14), grade II olan 16 (%28), grade III olan 9 (%32) olgu SOX2 ile pozitif boyandı. SOX2 pozitif olan tüm olguların %59.3'ü grade II idi. SOX2 ekspresyonu ve tümör grade'i arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Ancak tümör grade'i arttıkça SOX2 ekspresyon oranlarının da artmakta olduğu dikkati çekti. Bu bulgu literatür ile uyumlu idi.

Çalışmadaki LVİ mevcut olguların 14'ü (%30), LVİ olmayan olguların 13'ü (%25) SOX2 pozitif idi. LVİ olan ve olmayan gruplar ile SOX2 arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmedi ($p>0.05$).

Bölgesel LNM olan olguların 15'inde (%23), bölgesel LNM olmayan olguların 10'unda (%24) SOX2 pozitifliği mevcut idi. LNM olan ve olmayan olgular ile SOX2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Uzak metastaz bulunan olguların 4'ünde (%25) ve nüks görülen olguların 4'ünde (%57) SOX2 ekspresyonu pozitif idi. SOX2 ekspresyonları ile uzak metastaz ve nüks karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0.05$). Nüks ve uzak metastaz olan olgu sayısı kısıtlı olmak ile beraber özellikle nüks görülen olgularda diğerlerine göre daha yüksek oranda SOX2 ekspresyonu tespit edildi. Literatürde de belirtildiği gibi SOX2 ve metastaz ilişkisini belirlemek için daha geniş olgu serilerine ve ulaşılabildiği takdirde SOX2'nin metastatik organ spesmenlerine de uygulanmasının, daha doğru sonuçlara ulaşılmasını sağlayabileceği düşünüldü. Primer tümör ve

metastatik odaklardaki KKH'leri tespit edilerek yapılacak bir çalışma, metastaz patogenezindeki soru işaretlerine cevap olabilir.

Meme kanserlerinde SOX2 ekspresyonu ile yapılan çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte; Leis ve ark. (44)'nin yaptıkları çalışmada, erken evre meme tümörlerinde SOX2 ekspresyonu anlamlı bulunmuştur.

Bu çalışmada, evre I olguların biri (%5), evre II olguların 12'si (%28), evre III olguların 12'si (%41), evre IV olguların ikisi (%22) SOX2 ile pozitif idi. SOX2 ekspresyonu ile evre arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Özellikle SOX2 ile boyanan tümörlerin ağırlıklı olarak evre II-III olgulardan oluştuğu ve evre I tümörlerde çok az boyanma olduğu dikkat çekmek ile birlikte, olgu yoğunluğunun da evre II-III de olması nedeniyle bu konuda yorum yapılamadı.

ER, meme kanserlerinin %70-75'inde eksprese olur. Piva ve ark. (70) hormonoterapide kullanılan tamoksifene karşı direnç gösteren hücrelerin daha invaziv ve kök hücre özellikleri gösterdiğini (CD44+/CD24-, ALDH aktivitesi) ve KKH'de WNT sinyal yolunun aktivasyonu ile SOX2'nin ilaç direnci oluşturduğunu göstermiştir.

Bu çalışmada, ER pozitif olguların 17'si (%28), ER negatif olguların 10'u (%25) SOX2 ile pozitif boyandı. ER ile SOX2 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). PR pozitif olguların 11'i (%20), PR negatif olguların 16'sı (%35) SOX2 ile pozitif idi. PR ile SOX2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Sonuçlar literatür ile uyumsuz gibi görülmüş, PR negatif olgularda daha yüksek oranda SOX2 ekspresyonu tespit edildi.

Bu çalışmada, HER2/neu pozitif olguların 12'si (%32), HER2/neu negatif olguların 14'ü (%24) SOX2 ile pozitif boyandı. HER2/neu ile SOX2 ekspresyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Literatürde HER2/neu ile ilişkisi konusunda farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bu çalışmada da HER2/neu ve SOX2 arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte, HER2/neu pozitif olan olgularda SOX2

ekspresyonun daha fazla olduğu söylenebilir. İstatistiksel olarak fark bulunamamasının olgu sayısındaki yetersizlik ve HER2/neu değerlendirmesinde kullanılan İHK'al tekniğin subjektivitesinden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada, Ki67 indeksi düşük olan olguların 11'i (%31), orta olan olguların 4'ü (%15), yüksek olan olguların 12'si (%32) SOX2 ile pozitif boyandı. Ki67 indeksi ile SOX2 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Literatürde de tartışmalı olan Ki67 ilişkisi bu çalışmada da ilişkisiz olarak bulundu.

Sonuç olarak; bu çalışmada meme kanserinde tümöral hücrelerde ALDH1 ve SOX2 belirteçlerinin pozitifliği, SK ve HSK ile ilişkisiz olarak bulundu. ALDH1 stromal ekspresyonu hakkında çok az çalışma vardır. Çalışmadaki bulgular ile ALDH1'in stromal ekspresyonunun SK oranlarını uzattığı söylenebilir. Bu sonuç, stromal ALDH1'in invazyonu ve/veya metastazı engelleyen bir faktör olabileceğini düşündürdü. Diğer prognostik parametreler ile birlikte değerlendirildiğinde ALDH1ep'in, ER ve PR negatif, yüksek grade'li tümörlerde daha fazla oranda eksprese olduğu saptandı. Özellikle hastanın evresine etkili bir faktör olan, tümör çapı arttıkça SOX2 ekspresyonundaki artış, daha önceki birkaç çalışmaya benzer şekilde bulundu. Çalışmada, ALDH1ep ve SOX2 ekspresyonunun bazı olumsuz prognostik belirteçler ile ilişkisi olmasına rağmen, bağımsız prognostik belirteçler olarak gösterilemedi; ancak ALDH1 ve SOX2 ekspresyonunun prognoz üzerine olumsuz etkisi olabileceği düşünüldü. Bu sonucun çalışmaya dahil edilen olgu sayısındaki ve meme kanserinden ölen hasta sayısındaki yetersizlikten kaynaklanmış olabileceği öngörüldü. Kanser tedavisi için gelecekte faydalı olabileceği düşünülen ve çeşitli çalışmalarda farklı sonuçları ortaya çıkan KKH kavramının, çok merkezli ve daha geniş serilerde araştırılmasına ihtiyaç vardır.

8.SONUÇ VE ÖNERİLER

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na Ocak 2008-Aralık 2013 tarihleri arasında gelen ve Onkoloji Anabilim Dalı tarafından takipleri yapılan 100 invaziv meme karsinomu olgusu çalışmaya dahil edildi. Çalışmadaki 100 olgunun 70'ine (%70) lumpektomi, 30'una (%30) mastektomi ve 94'üne(%94) beraberinde sentinal ve/veya aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştı. Olguların 6'sına(%6) ait lenf nodu örnekleme bulunmamakta idi.Tümör lokalizasyonu 51 olguda (%51) sağ, 49'unda (%49) sol memede idi.

Olgulara ait parafin bloklardan elde edilen kesitlere otomatik immünohistokimya cihazı kullanılarak SOX2 ve ALDH1 antikoları uygulandı. Elde edilen sonuçlar olgunun 3 ve 5 yıllık SK, HSK oranları ve prognostik parametreler (yaş, multisentrisite/multifokalite, tümör çapı, histolojik tip, LVİ, LNM, evre, uzak metastaz, nüks, ER, PR, HER2/neu ve Ki67 durumu) ile karşılaştırıldı. Aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

- 1.Olguların yaşları 19-92 arasında olup, ortalama yaş 54 ± 13.3 idi. Bunların 38'i (%38) <50 yaş, 62'si (%62) ≥ 50 bulundu.
- 2.Çalışmaya dahil edilen olguların tamamı kadın idi.
- 3.Çalışmaya alınan olguların 21'i (%21)'inde multisentrisite/multifokalite mevcuttu.
- 4.Tümör çapı 10mm-140mm arasında olup, ortalama tümör çapı $35.25 \text{mm} \pm 23 \text{mm}$ idi. Olguların 33'ünde(%33) tümör çapı $\leq 20 \text{mm}$ 'da, 51'inde(%51) 20-50mm arası, 16'sında(%16) $> 50 \text{mm}$ tespit edildi.
- 5.Olguların histolojik tipleri, 61 (%61) SEİK, 9 (%9) miks karsinom, 7 (%7) metaplastik karsinom, iki (%2) invaziv kribriiform karsinom, iki (%2) medüller karsinom ve 9 (%9) medüller diferansiasyon gösteren invaziv karsinom olmak üzere toplam 11 medüller özellikli karsinom, 5 (%5) apokrin diferansiasyon gösteren invaziv karsinom, iki (%2) invaziv mikropapiller karsinom, iki (%2) invaziv papiller karsinom, bir (%1) tübüler karsinom idi.

- 6.Olguların 14'ü (%14) grade I, 58 'ü (%58) grade II, 28'i (%28) grade III idi.
- 7.Olguların 49'unda (%49) LVİ, 41'inde (%41) aksiller LNM mevcuttu.
- 8.Olguların 16'sında (%16) uzak metastaz ve 7'sinde (%7) nüks vardı.
- 9.Olguların 19'u (%19) evre I, 43'ü (%43) evre II, 29'u (%29) evre III, 9'u (%9) evre IV idi.
- 10.Olguların %60'ı ER pozitif, %46'sı PR pozitif, %41'ü HER2/neu pozitif idi.
- 11.Ki67 proliferasyon indeksi, olguların %36'sında düşük, %27'sinde orta, %37'sinde yüksek tespit edildi.
- 12.Olguların takip süreleri en düşük 5 ay, en yüksek 72 ay olup ortanca takip süresi 35.5 aydı. Hastalıksız takip süresi en düşük 1 ay, en yüksek 72 ay olup ortanca süre 30.5 aydı.
- 13.Olguların 5 yıllık SK oranı %64 , 5 yıllık HSK oranı %75 idi.
- 14.Multisentrisite/multifokalite, tümör çapı, tümör tipi, LVİ, LNM, evre ile SK ve HSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.05$).
15. Yaş, grade, ER/PR, HER2/neu ile SK ve HSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
- 16.Uzak metastaz, nüks ile SK oranları arasında güçlü bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$).
- 17.Ki67 indeksi ile HSK oranları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p<0.05$) var iken, SK ile anlamlı bir farklılık ($p>0.05$) yoktu.
- 18.Ayrıca evre ile tümör çapı, multisentrisite/multifokalite, LVİ, LNM, uzak metastaz arasında; grade ile ALDH1, ER(-), Ki67 indeksi arasında; LVİ ile HER2/neu, LNM, uzak metastaz arasında; bölgesel LNM ile ER, uzak metastaz arasında; uzak metataz ile nüks, PR(-) arasında; nüks ile Ki67 indeksi, PR(-) arasında; ER ile PR; Ki67 ile ER/PR(-) arasında korelasyon mevcuttu.

19.ER ile tümör histolojik tipi SEİK olan olgular ve LNM mevcut olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$).

20.PR ile tümör çapı, LNM, nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0.05$).

21.HER2/neu ile LVI arasında anlamlı bir sonuç bulundu ($p<0.05$).

22.Ki67 indeksi ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulundu ($p<0.05$).

23.Bölgesel LNM, meme kanseri için bağımsız prognostik bir faktör olarak tespit edildi.

24.Çalışmada kök hücre belirteçlerinden ALDH1, epitelyal ve stromal ekspresyonu değerlendirildi. ALDH1ep boyanma olguların % 58'inde, ALDH1str boyanma olguların %91'de pozitif idi.

25.ALDH1ep ile SK ve HSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

26. ALDH1str ekspresyonu ile SK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0.05$). HSK ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

27.ALDH1ep ile tümör grade'i, histolojik tip, ER/PR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$).

28.ALDH1ep ile yaş, multisentrisite/multifokalite, LVI, LNM, uzak metastaz, nüks, evre, HER2/neu, Ki67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

29.ALDH1str ile tüm prognostik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

30.Çalışmada kullanılan diğer kök hücre belirteci SOX2 ile boyanma, olguların %27'sinde tespit edildi.

31.SOX2 ekspresyonu ile SK ve HSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

32.SOX2 ekspresyonu ve tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$).

33.SOX2 ile yaş, multisentrisite/multifokalite, tümör tipi, grade, LVI, LNM, uzak metastaz, nüks, evre, HER2/neu, Ki67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) .

KAYNAKLAR

1. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ. WHO classification of tumours of the Breast. Lyon ,4th edition, 8-109 ,2012
2. www.kanser.gov.tr/daire.../kanser-kayitciligi/108-türkiyede-kanser-kayitcigi
3. Rosai J. Editör Breast. Rosai Ackerman's Surgical Pathology, Vol.2, 10th Edition St. Louis, Mosby Company, 1659-1770, 2011
4. Haydaroglu A. Meme kanserine moleküler ve genetik yaklaşım. Ege Üniversitesi Yayınları:158.73-173, 2011.
5. Özmen V. MHDF, Meme hastalıkları kitabı. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2012
6. Lester Sc.The breast. İn: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC.editors Pathologic Basis of Disease. 8th edition:1065-1095,2010.
7. Mollahaliloğlu S, Başara BB, Eryılmaz Z. Sağlık istatistiği yılı. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 2010
8. Tavassoli F.A. editör Pathology of the Breast. 2nd. Edition New York, Appletonand Lange: 1-74, 401-480,1999.
9. Rosen P Ped.b Invasive ductal carcinoma and morphological prognostic markers. İn: Rosen's Breast Pathology. 5th. Ed. Philadelphia Lippincott and Raven: 275-279,1997.
10. Dontu G. ,Breast cancer stem cell markers: the rocky road to clinical applications. Breast Cancer Research, 10:110,2008.
11. Resetkova E, Reis-Filho JS, Jain RK, Metha R, Thorat MA, Nakashatri H, Banve S. Prognostic impact of ALDH1 in breast cancer:a story of stem cells and tumor microenvironment. Breast Cancer Res Treat, 123:97-108,2010.
12. Zhong Y, Lin Y, Shen S, Zhou Y, Mao F, Guan J, Sun Q. Expression of ALDH1 in breast invasive ductal carcinoma: an independent predictor of early tumor relapse.Cancer Cell International,13:60,2013.
13. Can A. Kök hücre-biyolojisi,türleri ve tedavide kullanımları, Akademisyen tıp kitabevi,603-631,2014.
14. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJJC kanser evreleme klavuzu. Çeviri editörleri: Cem Parlak,Erkan Topkan. Nobel tıp kitapevi. İstanbul, 347-376, 2012.

15. T.W. Sadler. Langman's Medikal Embriyoloji. Çeviri Editörü: Başaklar A.C. 11th Edition, Palme Yayıncılık.:348-349, 2011.
16. Skandalakis E.J. Cerrahi Anatomi: Modern cerrahinin embriyolojik ve anatomik temelleri. Çeviri editörü: A.Can Başaklar, Palme Yayıncılık, Ankara, 157-188, 2008.
17. Collins LC, Schnitt SC. Breast. In Histology for Pathologists. Mills SE. Lippincott Williams and Wilkins, 4th edition, Philadelphia, 67-79, 2012.
18. Çimen M. Sistemik Anatomi Ders Kitabı. Genişletilmiş 3. Baskı. Cumhuriyet üniversitesi yayınları no:125, Sivas, 144-145, 2011.
19. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji. Çeviri Editörü: Yener Aytekin, Seyhun Solakoğlu, Nobel tıp kitabevi, İstanbul, 465-467, 2006.
20. Deugnier M, Teulière J, Faraldo MM, Thiery JP, Glukhova MA . The importance of being a myoepithelial cell. Breast Cancer Research, 4:224-230, 2002.
21. Özmen V. Türkiye'de meme kanseri. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics;6(2):1-6, 2013.
22. Nakshatri H, Srour FE, Badve S. Breast cancer stem cells and intrinsic subtypes: Controversies rage on. Current Stem Cell Research & therapy, 4:50-60, 2009.
23. Vera-Badillo FE, Napoleone M, Ocana A, Templeton AJ, Seruga B, Al-Mubarak M, Al Hashem HY, et al. Effect of multifocality and multicentricity on outcome in early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Research and Treatment, Vol 146, 2: 235-244, 2014.
24. Smart CR, Byrne C, Smith RA, Garfinkel L, Letton AH, Dodd GD, Beahrs OH. Twenty-year follow up of the breast cancers diagnosed during the breast cancer detection demonstration Project. Cancer J Clin, 47:134-149, 1997.
25. DeOme, K.B., Faulkin, L.J. Jr, Bern, H.A. & Blair, P.B. Development of mammary tumors from hyperplastic alveolar nodules transplanted into gland-free mammary fat pads of female C3H mice. Cancer Res. 19, 515-520, 1959.

26. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from primitive hemotopoetic cell. *Nat Med*;3:730-7,1997.
27. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*; 100: 3983–8, 2003.
28. Zhou L, Jiang Y, Yan T, Di G, Shen Z, Shao Z, Lu J. The prognostic role of cancer stem cells in breast cancer: a meta-analysis of published literatures. *Breast Cancer Res Treat* 122:795-801, 2010.
29. Cheung AM, Wan TS, Leung JC, Chan LY, Huang H, Kwong YL, Liang R, Leung AY. Aldehyde dehydrogenase activity in leukemic blasts defines a subgroup of acute myeloid leukemia with adverse prognosis and superior NOD/SCID engrafting potential. *Leukemia*;21(7):1423-30, 2007
30. Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Ducher J, Brown M, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 1:555–567,2007.
31. Marcatto P, Dean CA, Giacomantonio CA, Lee PWK. Aldehyde dehydrogenase activity of breast cancer stem cells is primarily due to isoform ALDH1A3 and its expression is predictive of metastasis. *Stem Cells*, Jan;29(1):32-45, 2011.
32. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F et al. The triple negative paradox: Primary tumour chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*.13:2329-34,2007.
33. Visvader JE: Keeping a breast of the mammary epithelial hierarchy and breast tumorigenesis. *Genes Dev*.23:2563-77,2009.
34. Deng S, Yang X, Lassus H, Liang S, Kaur S, Ye Q, et al. Distinct Expression Levels and Patterns of Stem Cell Marker, Aldehyde Dehydrogenase Isoform 1 (ALDH1), in Human Epithelial Cancers, 21;5(4), 2010

35. Kunju LP, Cookingham C, Toy KA, Chen W, Sabel MS, Kleer CG. EZH2 and ALDH-1 mark breast epithelium at risk for breast cancer development. *Mod Pathol.*;24(6):786-93, 2011.
36. Charafe-Jauffret E, Ginester C, Lovino F, Tarpi C, Diebel C, Esterni B, et al. Aldehydedehydrogenase 1-positive cancer stem cells mediate metastasis and poor clinical outcome in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010 Jan 1;16(1):45-55, 2009.
37. Balicki D. Moving forward in human mammary stem cell biology and breast cancer prognostication using ALDH1. *Cell Stem Cell*, 1(5):485-7, 2007.
38. Madjd Z, Remazani B, Molanae S, Asadi-Lari M. High Expression of Stem Cell Marker ALDH1 is Associated with Reduced BRCA1 in Invasive Breast Carcinomas. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 13, 2973-2978, 2012.
39. Yupeng C, Shi L, Zhang L, Li R, Liang J, Yu W, et al. The molecular mechanism govern in the oncogenic potential of SOX2 in breast cancer. *J biological chemistry*, 283: 26,17969-17978, 2008.
40. Piva M, Domenici G, Iriando O, Rabano M, Simoes BM, Comaills V, et al. Sox2 promotes tamoxifen resistance in breast cancer cells. *EMBO Molecular Medicine* 6 :1, 2014.
41. Kyriaki SA, Daniel K, Mehul TD. The role of SOX proteins in normal pituitary development. *J of Endocrinology*, 245-258, 2009
42. Stolzenburg S, Rots MG, Beltran AS, Rivenbark AG, Yuan X, Qian H, et al. Targeted silencing of the oncogenic transcription factor SOX2 in breast cancer. *Nucleic Acids Res*; 40(14):6725, 2012.
43. Sanada Y1 et al. Histopathologic evaluation of stepwise progression of pancreatic carcinoma with immunohistochemical analysis of gastric epithelial transcription factor SOX2: comparison of expression patterns between invasive components and cancerous or nonneoplastic intraductal components. *Pancreas*, 32(2):164-70, 2006.
44. Leis O, Eguiara A, Lopez-Arribillaga E, Alberdi MJ, Harnandez-Garcia S, Elorriaga K, et al. Sox2 expression in breast tumours and activation in breast cancer stem cells. *Oncogene* 31:1354-1365, 2012

45. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 107:309-330, 2008.
46. Mackillop WJ, Ciampi A, Till JE, Buick RN. A stem cell model of human tumor growth: implications for tumor cell clonogenic assays, *J Natl Cancer Inst,* 70(1):9-16, 1983.
47. Morimoto K, Kim SJ, Tanei T, Shimazu K, Tanji Y, Taguchi T, et al. Stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1-positive breast cancers are characterized by negative estrogen receptor, positive human epidermal growth factor receptor type 2, and high Ki67 expression. *Cancer Sci,* 100(6):1062-8, 2009.
48. Fisher ER, Gregorio R, Redmond C, Vellios F, Sommers SC, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol no. 4). I. Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. *Cancer,* 35:247-254, 1975.
49. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *The Oncologist,* 9:606-616, 2004.
50. Weigelt B. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature Reviews Cancer,* 5:591-602, 2005.
51. Al-Dhfyan A. Embryonic signature in breast cancer; pluripotency roots of cancer stem cells. *Saudi Pharmaceutical Journal,* 21,229-232, 2013
52. Rakha E, Reis-Filho JS. Basal-like breast carcinoma: from expression profiling to routine practice. *Arch Pathol Lab Med,* 133(6):860-8, 2009.
53. Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, Flickinger JC, Onisko A, Ahrendt G, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol,* 2(5):444-55, 2009.
54. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 4(5):1368-76, 2008.

55. Hicks DG, Short SM, Prescott NL, Tarr SM, Coleman KA, Yoder BJ et al. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am J Surg Pathol*. 30(9):1097-104, 2006.
56. Gaedcke J, Traub F, Milde S, Wilkens L, Stan A, Ostertag H et al. Predominance of the basal type and HER-2/neu type in brain metastasis from breast cancer. *Mod Pathol*. 20(8):864-70, 2007.
57. Fernandes RC, Bevilacqua JL, Soares IC, Siqueira SA, Pires L, Hegg R, et al. Coordinated expression of ER, PR and HER2 define different prognostic subtypes among poorly differentiated breast carcinomas. *Histopathology*. 55(3):346-52, 2009.
58. Neumeister V, Agarwal S, Bordeuaux J, Camp RL, Rimm DL. In situ identification of putative cancer stem cells by multiplexing ALDH1, CD44, and cytokeratin identifies breast cancer patients with poor prognosis. *Am J Pathol*, 176(5):2131-8, 2010.
59. Honeth G, Bendahl PO, Ringnér M, Saal LH, Gruvberger-Saal SK, Lövgren K et al. The CD44+/CD24- phenotype is enriched in basal-like breast tumors. *Breast Cancer Res*, 10:R53, 2008.
60. Moreb JS. Aldehyde dehydrogenase as a marker for stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther*, 3(4):237-46, 2008.
61. Croker AK, David G, Chu J, Postenka C, Hedley BD, Hess DA et al. High aldehyde dehydrogenase and expression of cancer stem cell markers selects for breast cancer cells with enhanced malignant and metastatic ability. *J Cell Mol Med* 13:2236–2252, 2009.
62. Tanei T, Morimoto K, Shimazu K, Kim SJ, Tanji Y, Taguchi T, et al. Association of breast cancer stem cells identified by aldehyde dehydrogenase 1 expression with resistance to sequential paclitaxel and epirubicin-based chemo-therapy for breast cancers. *Clin Cancer Res*, 15:4234–4241, 2009.
63. Chen YC. Aldehyde dehydrogenase 1 is a putative marker for cancer stem cells in head and neck squamous cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 31;385(3):307-13, 2009.

64. Marise R, Voss HV, Groep PVD, Bart J, Wall EVD, Diest PJV. Expression of the stem cell marker ALDH1 in the normal breast of BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*, 123:611-612, 2010.
65. De brot M, Rocha RM, Soares FA, Gobbi H. Prognostic impact of the cancer stem cell related markers ALDH1 and EZH2 in triple negative and basal-like breast cancers. *Pathology* 44(4):303-12, 2012.
66. Zhang Y, Toy KA, Kleer CG. Metaplastic breast carcinomas are enriched in markers of tumor-initiating cells and epithelial to mesenchymal transition. *Modern Pathology*, 25,178-184, 2012.
67. Ohi Y, Umekita Y, Yoshioka T, Souda M, Rai Y, Sagara Y et al. Aldehyde dehydrogenase 1 expression predicts poor prognosis in triple-negative breast cancer. *Histopathology*, 59:776-780, 2011.
68. Lengerke C, Fehm T, Kurth R, Neubauer H, Scheble V, Müller F, et al. Expression of the embryonic stem cell marker SOX2 in early – stage breast carcinoma. *BMC Cancer*, 11:42, 2011.
69. Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Moreno-Bueno G, Rodriguez-Gil Y, Martinez MG, Hernandez L, et al. Sox-2: a possible driver of the basal-like phenotype in sporadic breast cancer. *Mod Pathol*, 20:474-481, 2007.
70. Piva M, Domenici G, Iriondo O, Rabano M, Simoes BM, Comaills V, et al. Sox2 promotes tamoxifen resistance in breast cells. *EMBO Molecular Medicine*, 6:1, 2014.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi : 27.11.1979

Doğum Yeri : İstanbul

Lise :1993-1997

Sivas Kongre Yabancı Dil Ağırlıklı Lise

Üniversite :1997-2003

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıpta Uzmanlık Eğitimi: 2010-2015

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji

Medeni Hali : Evli, iki çocuklu