



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ANKARA SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

PATOLOĞİ KLİNİĞİ

**İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA LİPOCALİN 2
EKSPRESYONLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
DEğERLENDİRİLMESİ, KLİNİKOPATOLOĞİK, PROGNOSTİK VE
PREDİKTİF PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Fatma ASLAN YAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ANKARA SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

PATOLOJİ KLİNİğİ

**İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA LİPOCALİN 2
EKSPRESYONLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
DEğERLENDİRİLMESİ, KLİNİKOPATOLOJİK, PROGNOSTİK VE
PREDİKTİF PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Fatma ASLAN YAY

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sema HÜCÜMENOğLU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, çalışmaktan onur duyduğum, saygıdeğer hocam, tez danışmanım, eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Sema Hücümenoğlu'na,

Bilgisi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, tezimin her aşamasında her türlü desteği sağlayan Uzm. Dr. Pınar Celepli'ye,

Her konuda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım eğitim görevlimiz Uzm. Dr. Muzaffer Çaydere'ye,

Bilgisine, karakterine hayran kaldığım, her zaman elini omzumda hissettiğim, tanımaktan ve çalışmaktan onur duyduğum başasistanımız Uzm. Dr. Hatice Ünverdi'ye,

Uzmanlarımız Uzm. Dr. Yıldız Albayrak, Uzm. Dr. Mehmet A. Gönültaş, Uzm. Dr. Elif Özer, Uzm. Dr. İbrahim İnce, Uzm. Dr. Eylem Pınar Eser, Uzm. Dr. Özlem Tanas Işıkcı'ya,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Reyhan Tansel, Dr. Zümrüt Merve Yaşaran Benk, Dr. Kübra Başarır, Dr. Neslihan Durmaz, Dr. İbrahim Emre Bulut, Dr. Yağmur Çıman ve Dr. Tuğçe Yılmaz'a,

Güler yüzlü ve cana yakın tavırları ile işlerimizi kolaylaştıran laboratuvar ekibimiz Şefika Mercan, Kadriye Ağlamaz, Haydar Kayabaş, Ahmet İncekol, Huzuli Asil, Ayşe Tokmak, Numan Karaaslan, Merve Çavgan, Gamze Taşdemir, Büşra Yancı, Şenel İşbitiren ve güler yüzlü sekreterlerimize,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili annem, babam ve canım kardeşime,

Asistanlık sürecimde ve tezimin her aşamasında anlayışıyla, sabrıyla bana destek olup her daim yanımda olan biricik eşim Dr. Görkem Yay'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Fatma ASLAN YAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ.....	2
2.2. MEMENİN ANATOMİSİ.....	2
2.3. MEMENİN HİSTOLOJİSİ.....	3
2.4. MEMENİN FİZYOLOJİSİ.....	5
2.5. MEME KANSERİ.....	5
2.5.1. Epidemiyoloji.....	5
2.5.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	5
2.5.3. Makroskopik Görünüm	6
2.5.4. Mikroskopik Özellikler	6
2.5.4.1. Histolojik tip	7
2.5.4.2. Histolojik grade.....	7
2.5.4.3. İmmünohistokimya	9
2.5.5. Meme Kanserinin Moleküler Sınıflaması	11
2.5.6. Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflaması	13
2.5.6.1. İnvaziv karsinomlar	14
2.5.7. Meme Kanseri Evrelemesi	18
2.5.8. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler.....	20
2.5.9. Tedavi.....	23
2.6. LİPOCALİN-2 (Lcn-2).....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. OLGULARIN SEÇİLMESİ.....	26

3.2.	İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA.....	28
3.3.	İMMÜNOHİSTOKİMYASAL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	29
3.4.	İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	29
4.	BULGULAR.....	30
5.	TARTIŞMA.....	54
5.1.	LCN-2’NİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONU İLE KLİNİKOPATOLOJİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI	56
6.	SONUÇLAR.....	61
7.	KAYNAKÇA	63
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	68
9.	EKLER	70
	EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	70
	EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU	73

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: American Journal of Cancer Committee
AR	: Androjen Reseptör
ASCO/CAP	: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists
BCL-2	: B-cell lymphoma 2
BRCA1	: Breast cancer type 1
BRCA2	: Breast cancer type 2
CEA	: Karsinoembriyogenik Antijen
CK	: Sitokeratin
DKİS	: Duktal Karsinoma İn Situ
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	: Epitelyal Membran Antijeni
EMT	: Epitelyal-Mezenkimal Transizyon
ER	: Östrojen Reseptörü
GCDP-15	: Gross Kistik Hastalık Sıvısı Proteini
H&E	: Hematoksilen ve Eozin
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
ISH	: İn Situ Hibridizasyon
İDK-NOS	: İnvaziv Duktal Karsinom-“Not Otherwise Specified”
LCN-2	: Lipokalin 2
LVI	: Lenfovasküler İnvazyon
MMP-9	: Matriks Metalloproteinaz-9
PR	: Progesteron Reseptörü
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
T.C.	: Türkiye Cumhuriyeti
TDLÜ	: Terminal Duktal Lobüler Ünite
TİL	: Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Meme Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi.....	7
Tablo 2:	Mikroskop Görme Alanına Göre Mitotik İndeks Skorlaması.....	8
Tablo 3:	Meme tümörlerinin moleküler sınıflaması.....	12
Tablo 4:	DSÖ Memenin Epitelyal Tümör Sınıflaması 2019	13
Tablo 5:	TNM Patolojik Sınıflama	18
Tablo 6:	Meme kanserinde evreleme sistemi	20
Tablo 7:	Olguların klinikopatolojik ve prognostik verilerinin dağılımı	31
Tablo 8.	Hastaların tanıtıcı özellikleri ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	33
Tablo 9.	Hastaların lokalizasyon, materyal, tümör tipi ve tümör boyutu bulguları ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	33
Tablo 10.	Hastaların tübül, pleomorfizm, mitoz, tümör grade ve moleküler subtip bulguları ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	34
Tablo 11.	Hastaların HER2, ER ve PR pozitifliği, Ki67 değerleri ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	35
Tablo 11.	Hastaların DKİS, nekroz, lenfovasküler invazyon (LVI), TİL ve uzak metastaz varlığı ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	38
Tablo 12.	Hastaların T, N, M, Evre ve Lcn-2 şiddet düzeyi ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Normal histomorfolojide meme duktus ve asinüs yapıları (H&E x200)	3
Şekil 2.	İmmünohistokimyasal olarak HER 2 değerlendirilmesi	10
Şekil 3.	Makroarray yöntemi	27
Şekil 4.	Hastalarda moleküler subtip ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	35
Şekil 5.	Hastalarda moleküler HER2 değeri ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	37
Şekil 6.	Hastalarda moleküler ER değeri ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	37
Şekil 7.	Hastaların ER değerleri ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	38
Şekil 8.	Hastaların DKİS varlığı ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	39
Şekil 9.	Hastaların nekroz varlığı ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	40
Şekil 10.	Hastaların uzak metastaz varlığı ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	42
Şekil 11.	Hastaların Lcn-2 şiddeti ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	43
Şekil 11.	Scarf-Bloom-Richardson derecelendirmesine göre nükleer pleomorfizm 1 (H&E x400)	44
Şekil 12.	Scarf-Bloom-Richardson derecelendirmesine göre nükleer pleomorfizm 2 (H&E x400)	44
Şekil 13.	Scarf-Bloom-Richardson derecelendirmesine göre nükleer pleomorfizm 3 (H&E x400)	45
Şekil 14.	Duktal karsinoma in situ (H&E x100)	45
Şekil 15.	İDK-NOS (H&E x40)	46
Şekil 16.	İnvaziv lobüler karsinom (H&E x100)	46
Şekil 17.	Müsinöz karsinom (H&E x100)	47

Şekil 18. Metaplastik karsinom (H&E x 40).....	47
Şekil 19. İnvaziv papiller karsinom (H&E x40)	48
Şekil 20. Apokrin diferansiasyon gösteren invaziv karsinom.....	48
Şekil 21. Tümör hücrelerinde nükleer ER pozitifliği (x100)	49
Şekil 22. Tümör hücrelerinde nükleer PR pozitifliği (x100)	49
Şekil 23. HER2 ile negatif boyanma (Skor 0) (x200)	50
Şekil 24. HER2 ile negatif boyanma (Skor 1) (x200)	50
Şekil 25. HER2 ile pozitif boyanma (Skor 3) (x200).....	51
Şekil 26. Lcn-2 ile normal duktus ve asinüs yapılarında boyanma (x100)	51
Şekil 27. Tümör hücrelerinde Lcn-2 negatifliği (x100)	52
Şekil 28. Lcn-2 ile tümör hücrelerinde 1 şiddetinde soluk boyanma (x100)	52
Şekil 29. Lcn-2 ile tümör hücrelerinde 2 şiddetinde orta şiddette boyanma (x400)	53
Şekil 30. Lcn-2 ile tümör hücrelerinde 3 şiddetinde kuvvetli boyanma (x400)	53

İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA LİPOCALİN 2 EKSPRESYONLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ, KLİNİKOPATOLOJİK, PROGNOSTİK VE PREDİKTİF PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

ÖZET

Amaç: Meme kanseri, tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser olup tüm kanserlerin %25,1'ini oluşturmaktadır. Ayrıca kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Sistemik terapötik ajanlar dışında hedefe yönelik tedavi için yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi, kansere bağlı mortalitenin azaltılmasında ve hastalıksız sağ kalımın uzatılmasında önemli rol oynamaktadır. Lcn-2, tümörlerin hücre dışı matriksinde eksprese edilen, EMT'yi düzenleyen ve kanser hücrelerinin çoğalmasında rol oynadığı düşünülen, lipocalin protein ailesinin bir üyesidir. 264 meme kanseri vakası ile yaptığımız çalışmada Lcn-2 ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi, diğer prediktif ve prognostik faktörlerle ve klinikopatolojik verilerle ilişkisinin saptanması ve literatürdeki verilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010 ve Ocak 2020 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde incelenmiş olan, invaziv meme karsinomlu meme koruyucu cerrahi (eksizyon ve lumpektomi) ve mastektomi materyallerinden invaziv karsinom tanısı konulan 264 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait macroarray yöntemi ile elde edilen tümör bloklarına immünohistokimyasal olarak Lcn-2 uygulandı. Boyanma şiddetine göre: 0 (boyanma görülmeyenler), 1 (hafif-soluk boyanma), 2 (orta şiddette boyanma), 3 (güçlü boyanma) olarak gruplandı. Tümör hücrelerinin boyanma yüzdesine göre 1 (%1-25 boyanma), 2 (%26-50 boyanma), 3 (%51-75 boyanma), 4 (%76-100 boyanma) olarak gruplandı. Bu iki gruplandırmadan elde edilen değerler birbiri ile çarpılarak bir skor elde edildi. Skor 0-1 Lcn-2 negatif, 2-12 ise Lcn-2 pozitif olarak kabul edildi. Lcn-2 ekspresyonu

immünohistokimyasal olarak değerlendirildi, diğer prediktif ve prognostik faktörlerle ve klinikopatolojik verilerle ilişkisinin saptandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 264 olgunun 165'inde (%62,5) Lcn-2 pozitif, 99'unda (%37,5) Lcn-2 negatif olarak saptandı. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümör boyutu, tümör derecesi, PR durumu, Ki67 proliferasyon indeksi, lenfovasküler invazyon ve metastatik lenf nodu varlığı ve tümör evresi ile Lcn-2 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Lcn-2 ekspresyonu olan tümörlerde immünohistokimyasal olarak HER2 pozitifliği görülme oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatürün aksine ER pozitif tümörlerde Lcn-2'nin daha fazla eksprese edildiği, üçlü negatif grupta ekspresyon kaybı olduğu ve uzak metastaz yapmayan tümörlerde daha yüksek oranda boyanma gösterdiği saptanmıştır.

Sonuç: Bulgularımız Lcn-2'nin prognoz belirlemede kullanılabilecek bir biyobelirteç olmadığını düşündürmekle birlikte Lcn-2'nin kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğuna dair çalışmaların varlığı nedeniyle bu konuda daha geniş serilerle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Meme karsinomu, Lcn-2, prognostik faktör

IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF LIPOCALIN 2 EXPRESSIONS IN INVASIVE BREAST CARCINOMA AND DETERMINATION OF THEIR RELATIONSHIP WITH CLINICOPATHOLOGICAL, PROGNOSTIC AND PREDICTIVE PARAMETERS

ABSTRACT

Aim: Breast cancer is the most common cancer in women all over the world, accounting for 25.1% of all cancers. In addition, it ranks second in cancer-related deaths in women after lung cancer. Apart from systematic therapeutic agents, the identification of new biomarkers for targeted therapy plays an important role in reducing cancer-related mortality and prolonging disease-free survival. Lcn-2 is a member of the lipocalin protein family, which is expressed in the extracellular matrix of tumors, regulates EMT and is thought to be involved in the proliferation of cancer cells. In our study with 264 breast cancer cases, we aimed to evaluate Lcn-2 expression immunohistochemically, to determine its relationship with other predictive and prognostic factors and clinicopathological data, and to compare it with the data in the literature.

Materials and Methods: 264 patients with invasive breast carcinoma diagnosed with breast conserving surgery (excision and lumpectomy) and mastectomy materials and diagnosed with invasive carcinoma were included in the study between January 2010 and January 2020 in the Department of Medical Pathology of the SBU Ankara SUAM. Lcn-2 was applied immunohistochemically to tumor blocks obtained by macroarray method. According to the staining intensity: 0 (no staining), 1 (light-pale staining), 2 (moderate staining), 3 (strong staining). According to the staining percentage of tumor cells, they were grouped as 1 (1-25% staining), 2 (26-50% staining), 3 (51-75% staining), 4 (76-100% staining). A score was obtained by multiplying the values obtained from these two groupings with each other. A score of 0-1 was considered Lcn-2 negative and 2-12 was considered Lcn-2 positive. Lcn-2 expression was evaluated immunohistochemically and its relationship with other predictive and prognostic factors and clinicopathological data was determined.

Results: Lcn-2 was positive in 165 (62.5%) and Lcn-2 negative in 99 (37.5%) of 264 patients included in the study. In our study, no significant relationship was found between Lcn-2 and age, gender, tumor type, tumor size, tumor grade, PR status, Ki67 proliferation index, presence of lymphovascular invasion and metastatic lymph node, and tumor stage. It was determined that the rate of HER2 positivity immunohistochemically was higher in tumors with Lcn-2 expression. Contrary to the literature, it was found that Lcn-2 was expressed more in ER positive tumors, there was loss of expression in the triple negative group, and it showed higher staining in tumors that did not distantly metastasize.

Conclusion: Although our findings suggest that Lcn-2 is not a biomarker that can be used in determining prognosis, it was thought that more studies with larger series are needed on this subject due to the existence of studies showing that Lcn-2 is associated with poor prognostic factors.

Keywords: Breast cancer, Lcn-2, prognostic factor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser olup tüm kanserlerin %25,1'ini oluşturmaktadır (1). Ayrıca kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (2). Meme kanseri 4. dekattan önce nadir görülürken ileri yaşlarda hızlı bir artış göstermektedir. Menopozal dönemde bu artış yavaş eğimle yükselmeye devam eder (3). Meme karsinomları morfolojik, moleküler özellikleri ve klinik sonuçları ile heterojen bir hastalıktır (4). Büyük çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturmaktadır ve histopatolojik sınıflama tümörün büyüme paterni ve sitolojik özelliklerine göre yapılmaktadır. İnvaziv meme karsinomları gen ekspresyonları ve moleküler tipe göre Luminal A, Luminal B, HER2, bazal benzeri, normal meme benzeri, moleküler apokrin ve claudin düşük tip olarak sınıflandırılmıştır. Moleküler alt tiplendirme klinisyenlerin tedavi protokollerini belirlemede ve prognozu öngörmede önemli rol oynamaktadır (5).

Lipocalin-2 (Lcn-2), nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin olarak da adlandırılan, molekülleri bağlama özelliği olan ve hücre homeostazında rol oynayan ekstrasellüler yerleşimli lipokalin protein ailesinin bir üyesidir (6). Lipokalinler hücre düzenlenmesinde, çoğalmasında ve farklılaşmasında önemli rol oynar (7). Aynı zamanda kanser hücrelerinde SLC22A17 (Lcn-2 reseptörü) yoluyla otokrin sisteminin bir üyesi olarak hareket eder. Lcn-2, tümörlerin hücre dışı matriksinde eksprese edilir, epitelyal-mezenkimal transizyonu (EMT) düzenler ve kanser hücrelerinin çoğalmasında rol oynar (8).

Bu çalışmada bölümümüzde tanı almış invaziv meme karsinomlu olgular gözden geçirilerek, immünohistokimyasal olarak Lcn-2 belirteci kullanılarak prognostik ve prediktif faktörlerle ilişkisi araştırılacaktır. Ayrıca Lcn-2 ekspresyonu ile moleküler alt tiplendirme arasında karşılaştırma yapılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ

Meme bezleri oldukça özelleşmiş modifiye apokrin bir ter bezidir (9). Meme gelişimi embriyoda, süt hattı olarak da adlandırılan ektodermin her iki tarafının kalınlaşmasıyla gebeliğin 6. haftasında başlar (10). Primer tomurcuk, ektodermin içe doğru büyümesinin bir sonucu olarak oluşur ve her bir memenin gelişmesini sağlar. Primer tomurcuk, laktiferöz kanallara ve bunların dallarına dönüşen 15-20 sekonder tomurcuğun gelişmesine yol açar. Büyük laktiferöz kanallar gelişerek sıg bir meme çukuruna açılır ve bebeklik döneminde meme ucuna dönüşür. Doğumda meme başı ters çevrilir ve çocukluk döneminde cilt üzerinde yükselir (9).

2.2. MEMENİN ANATOMİSİ

Meme dokusu pektoralis major kasının önünde yer alır ve vertikal aksta ikinci kostadan altıncı kostaya ve horizontal aksta sternum kenarından orta aksiller çizgiye uzanır. Lateralde serratus anterior kası ve inferiorda eksternal oblik kas ve superior rektus kası kılıfı üzerinde uzanır. Yoğun fibröz doku demetleri olan, “Cooper” asıcı ligamanları deriden pektoral fasyaya uzanır ve memeyi destekler (5).

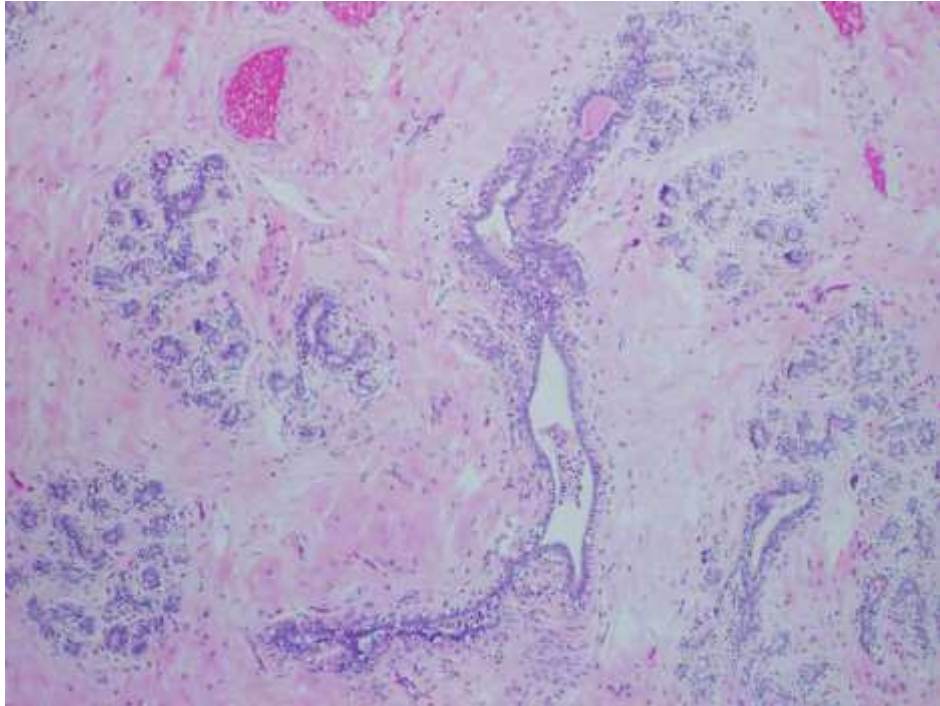
Memenin kanlanması 3 ana arteriyel yoldan sağlanır: 1- internal torasik arterden dallanan internal meme arteri, memenin santral ve medial kısmını besler ve memeye giden kan akışının %60'ını oluşturur. 2- Aksiller arterden çıkan lateral torasik arter dalları ve torakoakromiyal arterin pektoral dalları, ayrıca aksiller arterin dalı memenin üst dış kadrının kan akışını sağlar ve kan akışının %30'undan sorumludur. 3- Arka interkostal arterlerden gelen dallar geri kalan kanlanmayı sağlar. Göğüs derisine kan temini, göğüs parankimini besleyen daha derin damarlarla iletişim halinde olan subdermal pleksusa bağlıdır. İnternal torasik arter, delici dalları ve anterior interkostal dalları aracılığıyla meme başı-areola kompleksine kan sağlanmasına önemli ve sürekli bir katkı sağlar (9).

Memenin venöz drenajı varyasyonlar göstermekle birlikte büyük oranda arteriyel sistemi takip eder. Memenin en önemli lenfatik drenaj sistemi aksilladır ve

lenfatik drenajının %90'ından fazlası aksiller lenf düğümleri tarafından sağlanır. Küçük bir kısmı ise internal torasik ve posterior interkostal lenfatikler, internal mammarian ve posterior interkostal lenf düğümlerine drene olur (5).

2.3. MEMENİN HİSTOLOJİSİ

Normal meme glandı, toplam meme dokusunun küçük bir kısmını oluşturmaya rağmen memeyi etkileyen hastalıkların çoğu buradan kaynaklanır. Terminal duktal-lobuler ünite (TDLÜ) ve büyük duktal sistem olmak üzere iki major komponentten oluşur. TDLÜ, 15-20 segment (lob) içine yerleşmiş kompleks dallanmalar gösteren meme dokusunun fonksiyonel ünitesini oluşturur. Her bir lob toplayıcı duktuslara açılır. Toplayıcı duktuslar meme başının altında laktiferöz sinüs ile bağlantılıdır. TDLÜ'ler, subsegmental (major) duktus ve segmental (laktiferöz) duktuslar ile laktiferöz sinüslere açılır. Kanal sistemi boyunca epitel, içte epitel ve dışta miyoepitel hücrelerden oluşan özelleşmiş iki tip epitel ile döşelidir. Bu çift hücre tabakasının değerlendirilmesi, benign ve malign lezyonlar arasındaki ayrımın ana kılavuzlarından biridir (11).



Şekil 1. Normal histomorfolojide meme duktus ve asinüs yapıları (H&E x200)

TDLÜ, memenin fizyolojik olarak aktif alanı ve çoğu patolojik lezyonun çıkış yeridir. Bir drenaj kanalı ve alternatif olarak asini adı verilen ve her biri tipik bir çift epitel hücre katmanına sahip değişken sayıda kör terminal kanaldan oluşur. Asini, daha yoğun ve daha az hücresel interlobüler stroma ile tezat oluşturan özel, hormonal olarak yanıt veren fibrovasküler intralobüler bir stroma ile çevrilidir (11). Dinlenme halinde meme duktus ve lobüllerinin luminal epitelyal hücreleri kübik kolumnar şekilli, soluk eozinofilik sitoplazmalı ve uniform oval nükleusludur. Bu hücreler düşük molekül ağırlıklı keratinleri eksprese eder. Dış miyoepitelyal hücreler ise basık nükleuslu yassılaştırmış ayırt etmesi zor hücrelerden geniş berrak sitoplazmalı belirgin epiteloid hücrelere değişkenlik gösterir. Epitelyal hücreler çeşitli keratinler, EMA, Mammoglobin ve GCDFP-15 gibi belirteçlerle, miyoepitelyal hücreler S100, Aktin, Kalponin, Ağır zincir düz kas myozin, p63 ve CD10 gibi immünohistokimyasal belirteçler ile gösterilebilir (5).

Meme lobüllerinin boyutu ve her bir lobüldeki asini sayısı hormonal ve diğer etkenler ile değişkenlik gösterir(5). Meme lobüllerinin epitel ve stromal bileşenlerinde varyasyon, adet döngüsü ile ilişkili olarak meydana gelir, ancak tüm lobüllerde eşzamanlı olarak gözlenmeyebilir. Gebelik ve emzirme döneminde, her lobül içindeki lobül ve asinilerin sayısı artış gösterirken, interlobüler ve intralobüler stroma önemli ölçüde azalır. Postmenopozal dönemde involüsyon TDLÜ’de daha belirgin olup, bağ dokusunda da atrofi ortaya çıkar (11).

Meme ucunun epidermisi, Paget hücreleriyle karıştırılmaması gereken ve sitolojik olarak iyi huylu olan tek tük bazal yerleşimli berrak hücreler (Toker hücreleri) içerir. Bu hücrelerin bazıları berrak keratinositlerdir, diğerlerinin ise epidermal olarak yerleştirilmiş meme asiner epitelinden türetildiği düşünülmektedir. Areolada piloseböz birimler bulunmasa da, laktiferöz kanallarla ilgili yağ bezleri mevcuttur. Bazen bu bezler laktiferöz kanal lümeninden boşalır ve böylece ortak bir ostiumda sonlanır veya doğrudan laktiferöz kanallara bitişik epidermiste sonlanabilir. Gebelik sırasında bezler giderek daha belirgin hale gelir ve bu da “Montgomery tüberkülleri” adı verilen küçük areolar kabarıklıkların oluşmasına neden olur. Apokrin bezleri de sıklıkla mevcuttur. Çok sayıda düz kas demeti, subareolar bölgenin ayırt edici bir özelliğidir (11).

2.4. MEMENİN FİZYOLOJİSİ

Meme gelişiminde östrojen ve progesteron ana rolü oynayan hormonlardır. Östrojen memenin duktal sistemlerinin büyümesine ve etraflarında bol miktarda yağ birikmesini sağlar. Progesteron ise alveol bezlerinin gelişimini uyarak memede laktasyonun gerçekleşmesine neden olur (12).

2.5. MEME KANSERİ

2.5.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri, kadınlarda en sık teşhis edilen kanserdir ve dünya çapında kadınlarda kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir (13). Dünya çapında her yıl yaklaşık 1,7 milyon meme kanseri vakası teşhis edilmektedir (14). Meme kanseri, her iki cinsiyetteki kanserlerin %11,6'sını oluşturmakta ve genel olarak en yaygın görülen ikinci kanserdir. İnvaziv meme kanserinin görülme sıklığı son yıllarda gelişmişlik düzeyi düşük ve orta olan ülkelerde giderek artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise postmenopozal dönemde hormon kullanımının azalmasına bağlı olarak 2000li yılların başında insidans azalmıştır. Ancak yaşlanan nüfusla birlikte global yük genel olarak artmıştır. Görülme sıklığı ayrıca coğrafi olarak değişir. En yüksek risk altındaki gruplar Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika'dır; burada kadınların %8-9'una 75 yaşından önce invaziv meme karsinomu teşhisi konur (13).

2.5.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanserinin gelişimi multifaktöriyeldir. Cinsiyetten sonra yaş, meme kanseri için bilinen en önemli risk faktörüdür (15, 16). Meme kanserlerinin çoğunluğu postmenopozal dönemde tespit edilir ancak meme kanseri çocukluktan yaşlılığa her yaşta gelişebilir (17). Tanı anında 40 yaşın altındaki genç kadınlarda görülen meme kanserleri, daha yaşlı kadınlarda teşhis edilen meme kanserlerine kıyasla daha kötü prognoza ve daha yüksek ölüm oranına sahiptir (18). Hormonlar, diyet ve üreme faktörlerinin etkisi ise hayat boyu devam eden bir risk maruziyetine neden olur. Yüksek kalorili ve hayvansal yağdan zengin bir diyet, fiziksel aktivite

azlığı ve obezite insidansı arttıran önemli faktörlerdendir. Ayrıca erken menarş, ilk doğumunu ileri yaşta yapmış olmak, düşük parite ve azalmış laktasyon süresi de riski artıran faktörlerdendir. Alkol ve ekzojen hormon kullanımı ve radyasyon maruziyeti ise daha az da olsa riskli olarak görülmektedir (13).

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %5-10'u aileseldir. Kromozom 17q21'de bulunan BRCA1 ve kromozom 13q12.3'te bulunan BRCA2 genlerinde meydana gelen mutasyonlar ailesel meme kanseri olgularının yaklaşık %16'sından sorumludur. Bu genlerin mutasyonları, Aşkenazi Yahudi nüfusunun yaklaşık %2'sinde mevcuttur ve taşıyıcılar arasında meme karsinomu riskinin 70 yaşına kadar %70-%80'e kadar çıktığı tahmin edilmektedir. BRCA1 ve BRCA2'ye ek olarak, bazı diğer genler (örneğin; CHEK2, CDH1, RAD50 ve PALB2), meme kanseri gelişimi için düşük-orta derecede artmış risk sağlar (17).

2.5.3. Makroskopik Görünüm

İnvaziv meme karsinomları genellikle düzensiz, ışınsal tarzda infiltrasyon gösteren sert ve palpe edilebilir kitlelerdir. Kesit yüzeyi gri-beyaz veya ten rengi, pütürlü bir yüzeye sahip skirröz bir karsinom görünümündedir. Bu sert görünüm neoplastik hücrelerden ziyade desmoplastik stromadan kaynaklanmaktadır. Nekroz, kanama ve kistik dejenerasyon alanları nadirdir ancak özellikle daha büyük tümörlerde mevcut olabilir. Tümör, üstteki cildi veya altta yatan fasya ve pectoralis kasını infiltre edebilir (5, 17).

2.5.4. Mikroskopik Özellikler

İnvaziv meme karsinomları geniş bir histolojik spektruma sahiptir. Histolojiyi daha iyi karakterize edebilmek için 4 özellik kullanılmaktadır. 1) Tümör yapısal, sitonükleer ve stromal özelliklerine dayalı histolojik alt tip, 2) Histolojik grade, 3) anjiolenfatik invazyon varlığı veya yokluğu, 4) ilişkili in situ komponent. Diğer önemli histolojik özellikler ise tümör boyutu, cerrahi sınırlar, stromal değişiklikler ve tümörü infiltre eden lenfositlerdir (TİL) (13).

2.5.4.1. Histolojik tip

Meme karsinomları lobüler, müsinöz ve tübüler gibi özel bir histolojik patern gösteriyorsa gösterdiği patern ile isimlendirilir. Bu tür spesifik özelliklere sahip olmayan tümörler ve mikst patern içeren tümörler de dahil olmak üzere vakaların çoğu İnvaziv Karsinom “Not Otherwise Specified” (NOS) olarak adlandırılır (13). İnvaziv karsinom, NOS invaziv meme karsinomları arasında en yaygın tip olup

2.5.4.2. Histolojik grade

Üç özellik değerlendirilir: 1) tübül formasyonu, 2) nükleer pleomorfizm, 3) mitotik aktivite(5). Scarff-Bloom Richardson derecelendirmesinin şu anda yaygın olarak kabul gören Nottingham modifikasyonu, her parametreyi 1’den 3’e kadar sayısal bir puanlama sistemi ile değerlendirilerek toplam skor üzerinden derecelendirme yapılır (Tablo 1, Tablo 2). Derecelendirme, güçlü bir prognostik faktördür (19).

Tablo 1: Meme Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi

Özellik	Skor
Tübül ve gland formasyonu	
Tümörün çoğu (> 75%)	1
Orta derece (10-75%)	2
Az veya yok (< %10)	3
Nükleer pleomorfizm	
Küçük, düzenli, uniform hücreler	1
Orta derecede artmış boyut ve pleomorfizm	2
Belirgin pleomorfizm	3
Mitotik indeks	
Mikroskop görme alanına bağlı olarak değişken alt ve üst sınırlar mevcuttur.	1-3
Total Skor	Grade
3-5	Grade 1
6-7	Grade 2
8-9	Grade 3

Tablo 2: Mikroskop Görme Alanına Göre Mitotik İndeks Skorlaması

Alan çapı (mm)	Alan (mm ²)	Mitoz sayısı 1	2	3
0.40	0.126	≤4	5-9	≥10
0.41	0.132	≤4	5-9	≥10
0.42	0.138	≤5	6-10	≥11
0.43	0.145	≤5	6-10	≥11
0.44	0.152	≤5	6-11	≥12
0.45	0.159	≤5	6-11	≥12
0.46	0.166	≤6	7-12	≥13
0.47	0.173	≤6	7-12	≥13
0.48	0.181	≤6	7-13	≥14
0.49	0.188	≤6	7-13	≥14
0.50	0.196	≤7	8-14	≥15
0.51	0.201	≤7	8-14	≥15
0.52	0.212	≤7	8-15	≥16
0.53	0.221	≤8	9-16	≥17
0.54	0.229	≤8	9-16	≥17
0.55	0.237	≤8	9-17	≥18
0.56	0.246	≤8	9-17	≥18
0.57	0.255	≤9	10-18	≥19
0.58	0.264	≤9	10-19	≥20
0.59	0.273	≤9	10-19	≥20
0.60	0.283	≤10	11-20	≥21
0.61	0.292	≤10	11-21	≥22
0.62	0.302	≤11	12-22	≥23
0.63	0.312	≤11	12-22	≥23
0.64	0.322	≤11	12-23	≥24
0.65	0.332	≤12	13-24	≥25
0.66	0.342	≤12	13-24	≥25
0.67	0.352	≤12	13-25	≥26
0.68	0.363	≤13	14-26	≥27
0.69	0.374	≤13	14-27	≥28

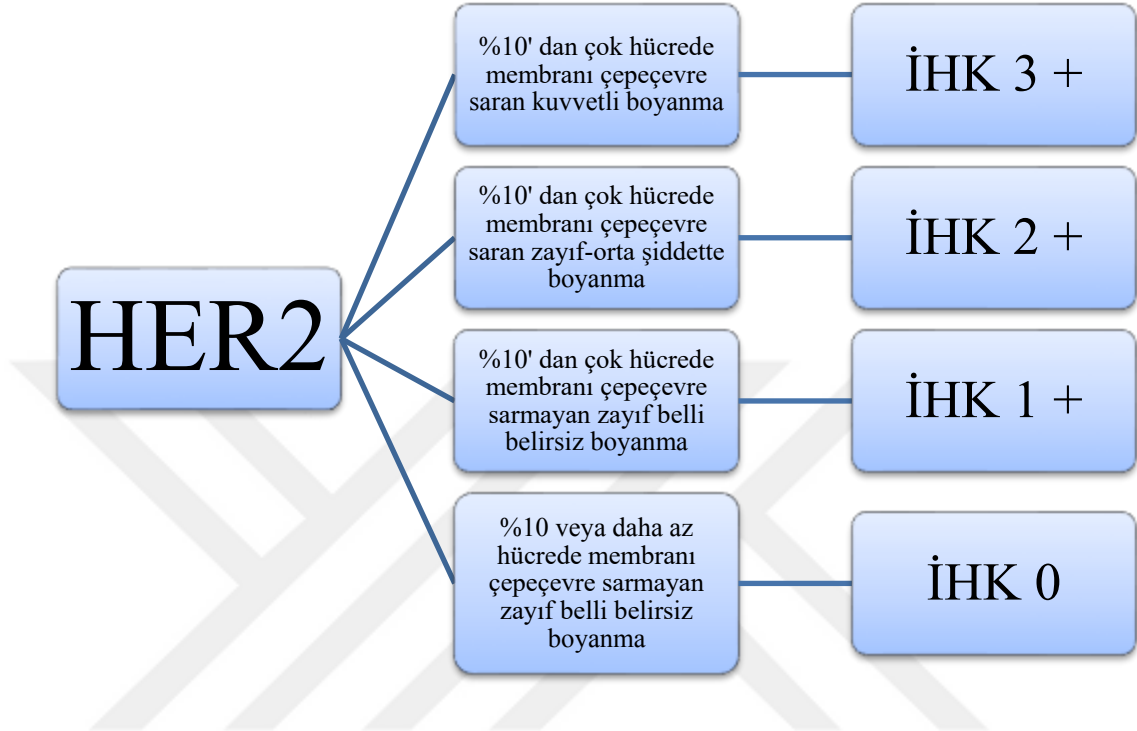
2.5.4.3. İmmünohistokimya

İnvaziv meme karsinomları genellikle düşük molekül ağırlıklı keratin (CK7, CK8/18, CK19), EMA, E-cadherin, Bcl-2 ve GATA3 pozitifdir. Ayrıca iyi diferansiye formları GCDFP-15, Mammoglobin ve CEA eksprese ederler. Vakaların yaklaşık %30'u yüksek molekül ağırlıklı keratin (CK5/6, CK14, CK17) ve EGFR dahil olmak üzere bir veya daha fazla bazal belirteç ile pozitifdir. Bu belirteçler ER negatif tümörlerde daha sık pozitifdir (13).

Hormon reseptörleri: Nükleer ER ve PR ekspresyonu endokrin tedavi algoritmaları açısından yol gösterici olması nedeniyle değerlendirilmeli ve raporda belirtilmelidir. PR, ER'den daha fazla değişkenlik göstermektedir. 2010 ASCO/CAP önerilerine göre %1'den az hücre zayıf boyansa dahi ER pozitif kabul edilmelidir. %1-10 arası boyanmalar ER ile düşük pozitif olarak raporda belirtilmelidir. Bu gruptaki hastaların endokrin tedaviden fayda gördüğüne dair veriler kısıtlıdır ancak tedavinin potansiyel faydasına dair kanıtlar olması nedeniyle hastalar tedaviye uygun kabul edilmektedir (13). ER pozitif tümörlerde seçici östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen en sık kullanılan ajandır. Tamoksifen ER pozitif hastalıkta etkilidir ancak kombine kemoendokrin tedavi tek başına tamoksifen tedavisinden daha fazla fayda sağlamaktadır (20). Androjen reseptörünün (AR) önemli bir prognostik belirteç olduğu ve daha iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. AR, özellikle ER negatif meme kanserinde terapötik bir hedef olarak da kullanılabilir (21). Bugüne kadar, AR hedefli ilaçlar yalnızca prostat kanserinin tedavisi için onaylanmıştır; ancak meme kanseri için AR hedefli tedavi, aktif bir araştırma alanıdır (22).

HER2: HER2 normal hücre proliferasyonunu, gelişimini ve hayatta kalmasını düzenleyen EGFR, ERBB3 ve ERBB4'ün de aralarında bulunduğu büyüme faktörü reseptörleri ailesinin bir üyesidir. HER2, normal meme epitelinde hücre yüzeyinde düşük seviyelerde bulunur. İnvaziv meme karsinomlarının %10-20'sinde ERBB2 (HER2) geni amplifiye edilir ve hücre yüzeyinde HER2 proteininin aşırı ekspresyonuna neden olur. HER2'nin aşırı ekspresyonu kanser proliferasyonu, hücre hareketliliği ve anjiogenezdeki artışlara bağlı olarak daha agresif kanser biyolojisinin gelişmesine neden olabilir. Günümüzde Trastuzumab (Herceptin) ile kombine halde kullanılan birçok HER2 hedefli tedavi mevcuttur. HER2

overekspresyonunu saptamak için immünohistokimya veya in situ hibridizasyon kullanılır (13).



Şekil 2: İmmünohistokimyasal olarak HER 2 değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal olarak HER2 durumunu değerlendirirken skor 0 ve 1 negatif, skor 3 pozitif olarak kabul edilir, skor 2 olgular için In Situ Hibridizasyon (ISH) çalışması yapılır (Şekil 1).

Hormon reseptörleri pozitif kanserlerin histolojisi: Hormon reseptör pozitif meme kanserleri tübüler/duktal yapılar oluşturan iyi diferansiye kanserlerden, belirgin pleomorfizm gösteren tabaka benzeri yapılar oluşturan hücrelerden oluşan az diferansiye kanserlere kadar geniş bir yelpazeyi oluşturmaktadır. Bununla birlikte, güçlü bir şekilde ER pozitif ve HER2 negatif olan çoğu meme kanseri, düşük-orta dereceli spektrumdadır. Düşük ER pozitif hücre yüzdesine sahip kanserler (ve HER2 negatif) sıklıkla yüksek dereceli üçlü negatif kanserlere daha benzer histolojik özelliklere sahiptir. BRCA2 mutasyonları ile ilişkili kanserler de genellikle ER pozitifdir (13).

Üçlü negatif kanserlerin histolojisi: Üçlü negatif meme kanserlerinin çoğu yüksek derecelidir ve tümör nükleus/sitoplazma oranı yüksek, coğrafik nekroz alanları içeren ve solid büyüme paterni gösteren hücrelerden oluşur. Mitotik aktivite tipik olarak yüksektir (proliferasyon indeksi yaklaşık %80). Bazı üçlü negatif kanserler tedaviye daha iyi yanıtla ilişkili yoğun bir lenfositik stromal infiltrasyona sahiptir. BRCA1 mutasyonları ile ilişkili kanserler sıklıkla bu morfolojiye sahiptir (13).

HER2 pozitif kanserlerin histolojisi: Bu meme kanserleri tipik olarak yüksek derecelidir ve sıklıkla yüksek dereceli komedo duktal karsinoma in situ ile ilişkilidir. Proliferasyon üçlü negatif kanserlerden düşük olmakla birlikte yüksektir (yaklaşık %20-60). Tipik büyüme paterni infiltratif kordonlar ve solid adalar şeklindedir (13).

2.5.5. Meme Kanserin Moleküler Sınıflaması

Meme kanseri davranış ve prognozda farklılıklara neden olan gen ekspresyon kalıpları ile moleküler düzeyde heterojenite gösteren bir tümördür. Bununla birlikte, zaman ve maliyet kısıtlamaları nedeniyle, moleküler meme kanseri sınıflandırması hala büyük ölçüde biyobelirteçlerin (ER, PR, HER2 ve KI67) immünohistokimyasal değerlendirmesine dayanmaktadır (Tablo 3) (13).

Dört ana meme kanseri alt tipi (Luminal A, Luminal B, HER2 zengin ve bazal benzeri) yanı sıra normal meme benzeri grup tanımlanmıştır. Claudin düşük gibi diğer nadir alt tipler de sınıflamaya eklenmiştir (13).

Tablo 3: Meme tümörlerinin moleküler sınıflaması

• Luminal A benzeri
ER: pozitif
PR: pozitif
HER2: negatif
Ki67 proliferasyon indeksi: düşük
• Luminal B benzeri (HER2 negatif)
ER: pozitif
HER2: negatif
Aşağıdakilerden en az biri; ○ Ki67 proliferasyon indeksi: yüksek ○ PR: negatif veya düşük
• Luminal B benzeri (HER2 pozitif)
ER: pozitif
HER2: pozitif
Ki67 proliferasyon indeksi: herhangi bir değer
PR: herhangi bir değer
• HER2 pozitif (non-luminal)
HER2: pozitif
ER: negatif
PR: negatif
• Üçlü negatif
ER: negatif
PR: negatif
HER2: negatif

Meme kanserlerinin mutasyon profili: Meme kanseri subtipleri farklı mutasyon paternleri gösterirler. Luminal A tümörler yüksek PIK3CA prevelansı (%49) gösterirken, bazal benzeri tümörler sıklıkla TP53 mutasyonu (%84) gösterirler. Hastalığın erken dönemlerinde PIK3CA mutasyonlarının genel prevelansı %32'dir ve bunlar histolojik olarak iyi diferansiye, ER pozitif, Her2 negatif tümörler olup daha ileri hasta yaşı ile ilişkilidir. Günümüzde ER pozitif olan hastalar, RT-PCR metodu ile PIK3CA mutasyonu bakılıp Alpelisib tedavisi (PI3K inhibitör) açısından değerlendirilebilir. Üçlü negatif meme kanseri moleküler alt tiplerinden bazal benzeri

1 yüksek TP53 mutasyon oranı (%92) ve DNA onarımında yer alan genlerdeki kopya sayısı silinmeleri (BRCA2, MDM2, PTEN, RB1 ve TP53) ile genomik olarak en kararsız olan alt tiptir. Luminal AR tümörlerinin ayrıca PIK3CA, AKT1 ve CDH1'de önemli ölçüde zenginleştirilmiş mutasyonlarla daha yüksek bir mutasyon yükü ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Meme kanserinde, BRCA1 veya BRCA2'deki kalıtsal mutasyonların (meme tümörlerinin %1-5'inde mevcuttur) homolog rekombinasyon eksikliğine yol açtığı bilinmektedir ve bu durum tüm genom sekanslama kullanılarak tanımlanabilir. Yeni nesil sekanslamayı kullanarak, bir tümörün toplam mutasyon yükünü ölçmek de mümkündür. Toplam mutasyon yükü, üçlü negatif meme kanserlerinde luminal tümörlere göre daha yüksek olma eğilimindedir. Bu nedenle immünoterapi, meme kanserlerinin bazı alt kümelerinde, özellikle üçlü negatif meme kanserlerinin alt kümelerinde yararlı olabilir (13).

2.5.6. Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflaması

Meme tümörleri sınıflandırması, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 sınıflamasına göre yapılmaktadır (Tablo 4) (13).

Tablo 4: DSÖ Memenin Epitelyal Tümör Sınıflaması 2019

Benign epitelyal proliferasyonlar ve prekürsörler	Duktal karsinoma in situ (DKİS)
Olağan duktal hiperplazi Flat epitelyal atipiyi içeren kolumnar hücreli lezyonlar Atipik duktal hiperplazi	İntraduktal karsinom, invaziv olmayan NOS DKİS, düşük nükleer dereceli DKİS, orta nükleer dereceli DKİS, yüksek nükleer dereceli
	İnvaziv meme karsinomu
	İnfiltratif duktal karsinom (İDK), NOS
Adenozis ve benign sklerozan lezyonlar	Onkositik karsinom
Sklerozan adenozis	Lipid-zengin karsinom
Apokrin adenom	Glikojen-zengin karsinom
Mikroglandüler adenozis	Sebase karsinom
Radyal skar/Kompleks sklerozan lezyon	Lobüler karsinom, NOS

Tablo 4: (Devamı)

Adenomlar	Tübüler karsinom
Tübüler adenom, NOS	Kribriform karsinom, NOS
Laktasyon adenomu	Müsinöz adenokarsinom
Duktal adenom	Müsinöz kistadenokarsinom, NOS
Epitelyal-myoepitelyal tümörler	İnvaziv mikropapiller karsinom
Pleomorfik adenom	Apokrin adenokarsinom
Adenomyoepitelyoma, NOS	Metaplastik karsinom, NOS
Malign adenomyoepitelyoma	Nadir ve tükrük bezi tipi tümörler
Epitelyal-myoepitelyal karsinom	Asiner hücreli karsinom
Papiller neoplaziler	Adenoid kistik karsinom
İntraduktal papillom	Klasik adenoid kistik karsinom
Papiller duktal karsinoma in situ	Solid-bazaloid adenoid kistik karsinom
Enkapsüle papiller karsinom	Yüksek dereceli transformasyon gösteren adenoid kistik karsinom
İnvazyon içeren enkapsüle papiller karsinom	
Solid papiller karsinoma in situ	Sekretuar karsinom
İnvazyon içeren solid papiller karsinom	Mukoepidermoid karsinom
İnvazyon içeren intraduktal papiller adenokarsinom	Polimorfik adenokarsinom
Non-invaziv lobüler neoplazi	Ters polarite gösteren uzun hücreli karsinom
Atipik lobüler hiperplazi	Nöroendokrin neoplaziler
Lobüler karsinoma in situ (LKİS), NOS	Nöroendokrin tümör, NOS
Klasik lobüler karsinoma in situ	
Florid lobüler karsinoma in situ	
Pleomorfik lobüler karsinoma in situ	Nöroendokrin tümör, grade 1
	Nöroendokrin tümör, grade 2
	Nöroendokrin karsinom, NOS
	Nöroendokrin karsinom, küçük hücreli
	Nöroendokrin karsinom, büyük hücreli

2.5.6.1. İnvaziv karsinomlar

Meme kanserlerinin histolojik sınıflandırması, patolojik büyüme paternine dayanmaktadır. 20'den fazla farklı histolojik tipte invaziv meme kanseri vardır. En yaygın olanı, tüm invaziv kanserlerin %70-80'ini oluşturan İDK-NOS'tur,

ikinci sırada invaziv lobüler karsinom (tüm invaziv kanserlerin yaklaşık %10'u) izlenir (19).

a) İnvaziv meme karsinomu, başka şekilde sınıflandıralamayan (İnvaziv karsinom, NOS):

İnvaziv meme karsinomu, infiltratif duktal karsinom olarak da bilinir. Bu grup spesifik histolojik bir tip vermek için yeterli özellik bulundurmeyen heterojen bir grup tümörden oluşur (13).

Bazı invaziv karsinomlar özel bir subtip de içerebilir. Eğer özel subtip karsinomun %10-90'ını oluşturuyorsa "Mikst invaziv karsinom, NOS ve özel subtip karsinom" olarak adlandırılır. Karsinom %10'un altında özel subtip içeriyorsa "İnvaziv karsinom, NOS", %90'ın üzerinde özel subtip içeriyorsa "Özel subtip karsinom" olarak adlandırılır (13).

İnvaziv meme karsinomu çok çeşitli morfolojik paternler gösterebilir. Bunlar medüller, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren, osteoklast-benzeri stromal dev hücreler içeren karsinom, pleomorfik, koryokarsinomatöz, melanotik, lipidden zengin, glikojenden zengin şeffaf hücreli ve sebasöz diferansiyasyon gibi çok çeşitli morfolojik paternler gösterebilir (13).

b) Mikroinvaziv karsinom:

İnvaziv meme karsinomu boyutu 1 mm veya daha az ise mikroinvaziv karsinom olarak adlandırılır(13). Daha önce DKİS'in bir alt kategorisi olan mikroinvaziv karsinom, nispeten nadirdir ve tüm meme kanserlerinin %1'inden azını oluşturur (23).

Mikroinvaziv karsinom olgularında yapılan çalışmalarda bu olguların lenf noduna mikrometastaz ve makrometastaz yapabildiği saptanmıştır (13).

Mikroinvaziv kanser prognozu tartışmalıdır. Bu antitenin uzun süredir DKİS'e eşdeğer olduğuna inanılmaktadır ve bazı geniş serili çalışmalar bunu desteklemektedir. Bununla birlikte, bir SEER programı veri seti analizinde rapor edilen mikroinvazyonlu DKİS için 20 yıllık kansere özgü ölüm oranları %9,65 iken mikroinvaziv karsinom için %6,9 ile prognoz genel olarak çok iyidir (13).

c) İnvaziv lobüler karsinom:

İnvaziv lobüler karsinom, çoğunlukla ayrı ayrı dağılmış veya doğrusal bir düzlemde sıralanmış (indian file) diskoheziv küçük uniform hücrelerden oluşan invaziv bir meme karsinomudur. Hücre adezyon molekülü olan E-cadherin kaybı bu tümörde görülen en önemli moleküler değişikliktir (13). İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturur (24). İnvaziv lobüler karsinom, ipsilateral memede multifokal olabileceği gibi diğer invaziv meme kanseri türlerinden daha sık olarak (%6-47) bilateralite göstermektedir. Makroskopik olarak bazıları, İDK-NOS'lardan ayırt edilemeyen sert, gri-beyaz kitleler olarak görünür. Bununla birlikte, diğer durumlarda, kitle palpe edilemeyebilir ve meme dokusu sadece lastiksi bir kıvama sahip olabilir (5).

İnvaziv lobüler karsinomun olumlu prognostik özelliklerine (düşük derece, ER pozitifliği, HER2 negatifliği ve düşük proliferasyon) rağmen, İDK-NOS'tan prognozunun farklı olup olmadığı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir (13).

d) Tübüler karsinom:

Tübüler karsinom, tek bir neoplastik hücre tabakası ile kaplı açık lümenli iyi biçimlendirilmiş tübüllerden oluşan düşük dereceli bir invaziv karsinomdur (25).

Mükemmel bir prognoza sahiptir ve 5 yıllık sağkalım %88-96 oranlarında bildirilmiştir (13).

e) Kribriform karsinom:

Kribriform karsinom, iyi tanımlanmış kribriform boşlukları olan tümör hücre adalarından oluşan düşük dereceli bir invaziv karsinomdur (13).

Düşük metastatik potansiyele ve iyi bir prognoza sahip malign bir neoplazm olarak kabul edilir (26). Tübüler karsinomda görüldüğü gibi kribriform karsinomlu hastaların prognozu iyidir; 10 yıllık genel sağkalım oranları %90 ile %100 arasındadır. Mikst kribriform karsinomlu hastaların prognozu ise, saf forma sahip hastalardan daha az olumlu, ancak İDK-NOS olan hastalardan daha iyidir (13).

f) Müsinöz karsinom:

Müsinöz karsinom ekstraselüler müsin gölcükleri içinde yüzen epitelyal tümör hücre kümeleri ile karakterli invaziv bir meme karsinomudur (27). Kolloid karsinom olarak da bilinir (13).

Saf müsinöz karsinom genellikle düşük oranlarda lokal ve uzak nüks ve mükemmel 5 yıllık hastalıksız sağkalım ile ilişkilidir. Geç uzak metastazlar ise gelişebilir. Yapılan çalışmalarda 5, 10, 15 ve 20 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %94, %89, %85 ve %81 olarak bulunmuştur (13).

g) Müsinöz Kistadenokarsinom:

Memenin müsinöz kistadenokarsinomu, pankreatobiliyer veya ovaryan müsinöz kistadenokarsinoma benzeyen, bol intrasitoplazmik müsin içeren uzun kolumnar hücrelerle kaplı kistik yapılarla karakterize invaziv bir meme karsinomudur (13).

Son derece nadir bir tümör olup, bildirilen vakaların çoğu nispeten iyi prognoza sahiptir. Şimdiye kadar uzak metastaz bildirilmemiştir. Çok az sayıda lenf nodu metastazı bildirilen olgu mevcuttur (13).

h) İnvaziv mikropapiller karsinom:

Memenin invaziv mikropapiller karsinomu, içten dışa büyüme paternine sahip fibrovasküler kor içermeyen psödopapiller yapılar ve boşluklar içerisinde serbest yüzen tübüler yapılardan oluşan invaziv bir karsinomdur (28).

Mikropapiller karsinom, invaziv karsinom NOS'tan daha sık lenfovasküler invazyon ve aksiller lenf nodu tutulumuna sahiptir. Bu nedenle mikropapiller morfoloji aynı boyuttaki invaziv karsinom NOS'tan daha kötü prognozla ilişkilidir (13).

ı) Apokrin diferansiyasyon gösteren invaziv karsinom:

Apokrin ter bezlerine benzeyen, bol eozinofilik granüler sitoplazmaya sahip büyük hücreler ve belirgin nükleollü genişlemiş çekirdeklerle karakterizedir (13). Hastalar, invaziv duktal karsinomu olan hastalara kıyasla daha yaşlı olma eğilimindedir (29).

Son alışmalar apokrin diferansiyasyon gösteren invaziv karsinomun invaziv karsinom NOS'tan daha kötü prognoza sahip olduğunu bildirmiştir (13).

j) Metaplastik karsinom:

Metaplastik karsinom, iğsi, skuamöz, osseöz ve kondroid diferansiyasyon alanları ile karışıkkarsinom alanları ile karakterize edilen, nadir görülen, heterojen invaziv meme karsinomları grubudur (13).

Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom, fibromatozis benzeri metaplastik karsinom, iğsi hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, mezenkimal diferansiyasyon gösteren metaplastik karsinom ve mikst metaplastik karsinom metaplastik karsinomun alt tipleridir (13).

2.5.7. Meme Kanseri Evrelemesi

Meme kanserinde iki çeşit evreleme vardır; klinik ve patolojik evreleme.

Klinik evreleme, meme ve aksillanın fizik muayene ve görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan evrelemedir. Patolojik evreleme, meme dokusunun ve aksiller lenf nodlarının patolojik incelemesi ile yapılır.

Meme kanseri evrelemesi için en sık kullanılan sistem AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM sistemidir (Tablo 5, Tablo 6).

Tablo 5: TNM Patolojik Sınıflama

T-Primer Tümör	
TX	Primer tümör saptanmamaktadır.
T0	Primer tümör yok.
Tis	Karsinoma in situ.
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ.
Tis (LCIS)	Lobüler karsinoma in situ.
Tis (Paget)	Altta yatan meme parankimindeki invaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ ile ilişkili olmayan meme başı Paget Hastalığı.
T1	Tümör uzun çapı 2 cm veya daha azdır.
T1mi	0,1 cm veya daha küçük çapta mikroinvazyon.
T1a	Büyük apı 0,1 cm'den büyük ancak 0,5 cm'den fazla değil.
T1b	Büyük apı 0,5 cm'den büyük ancak 1 cm'den fazla değil.
T1c	Büyük apı 1 cm'den büyük ancak 2 cm'den fazla değil.

Tablo 5: (Devamı)

T2	Tümör 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den fazla değil.
T3	Tümör 5 cm'den büyük.
T4	Göğüs duvarı ve/veya deriye doğrudan uzanan her boyutta tümör
T4a	Göğüs duvarına uzanım (pektoral kasa invazyon yok).
T4b	Ülserasyon, ipsilateral satellit cilt nodülleri veya dermal ödem
T4c	4a ve 4b ikisi birlikte.
T4d	İnflamatuvar karsinom.
N-Bölgesel Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodu saptanmadı.
N0	Bölgesel lenf noduna metastaz yok.
N1	Mikrometastazlar* / 1 ila 3 aksiller ipsilateral lenf nodlarındaki metastazlar / sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan ancak klinik olarak saptanamayan metastazları olan internal mammarian lenf nodları.
N1mi	Mikrometastazlar.
N1a	En az biri 2 mm çaptan büyük metastaz içeren 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz.
N1b	Klinik olarak saptanamayan internal mammarian lenf nodları.
N1c	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak saptanamayan internal mammarian lenf nodları.
N2	4-9 ipsilateral aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak tespit edilen ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz.
N2a	En az biri 2 mm çaptan büyük metastaz içeren 4-9 adet aksiller lenf nodunda metastaz.
N2b	Aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak tespit edilen ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz.
N3	
N3a	10 veya daha fazla ipsilateral aksiller lenf noduna metastaz veya infraklavikular lenf nodları/level 3 lenf nodlarına metastaz
N3b	Pozitif aksiller lenf nodlarının varlığında klinik olarak tespit edilen ipsilateral intramammarian lenf nodlarında metastaz veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan ancak klinik olarak saptanamayan mikroskopik veya makroskopik metastazlı 3'ten fazla aksiller lenf nodunda metastaz.
N3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodlarına metastaz.

*Tüm makrometastazları (metastaz >2 mm) belirlemek için lenf nodu 2 mm'lik dilimler halinde değerlendirilmelidir. Bir lenf nodunda <2 mm ancak >0,2 mm (veya 200 hücre) metastatik odaklar mikrometastaz olarak bilinir ve lenf nodu pozitif olarak tanımlanır (pN1mi). Sadece izole tümör hücrelerine sahip vakalar (<0,2 mm) ise lenf nodu negatif olarak değerlendirilir (pN0i+) (13).

M-Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

Tablo 6: Meme kanserinde evreleme sistemi

Evre			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1 ^b	N0	M0
Evre 1B	T0, T1	N1mi	M0
Evre 2A	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Evre 3B	T4	N0, N1, N2	M0
Evre 3C	Any T	N3	M0
Evre 4	Any T	Any N	M1

2.5.8. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

a) **Standart klinikopatolojik prognostik faktörler:** Standart prognostik faktörler içinde hasta yaşı, hastalığın evresi, tümör derecesi, tümör tipi, cerrahi sınırların durumu ve lenfovasküler durum yer alır. Meme kanseri 35 yaş altındaki hastalarda nadir tanı alır (<%5) ancak potansiyel olarak daha agresif seyirlidir. Meme kanserinde 10 yıllık sağkalım küçük tümör boyutu ve erken evre kanser ile ilişkilidir ve %4 kadar düşük olduğu bildirilmiştir. Lokalize meme kanseri olan hastaların (hastaların %60'ı) 5 yıllık sağkalım oranı %95'ten fazladır. Bu oran bölgesel lenf nodu metastazı olması halinde %85, uzak metastaz durumunda ise %25'e kadar düşer. Cerrahi total eksizyon lokal rekürrensi etkileyen önemli bir faktördür. Cerrahi sınırlarda pozitiflik olması durumu lokal rekürrensi önemli ölçüde etkiler. Lenfovasküler invazyon lokal ve uzak rekürrens riski ile ilişkilidir ve raporda belirtilmelidir (13).

b) **Standart prognostik ve prediktif belirteçler:**

Hormon reseptör ve HER2 ekspresyonu: ER ekspresyonu en önemli prediktif faktördür. Tümör hücrelerinde %1'den fazla nükleer ER ekspresyonu pozitif olarak kabul edilir ve bu hastalar hormonoterapiden fayda görürler. Bununla

birlikte %1-10 ER pozitifliği düşük ekspresyon olarak tanımlanmış olup bu hastalarda prognozun yüksek ER ekspresyonu olan hastalara göre daha kötü olduğu vurgulanmaktadır. ER pozitif kanserler grubunda PR ekspresyon seviyeleri prognostik bir belirteç olarak kabul edilir. Düşük PR ekspresyonu kötü sonuçlarla ilişkilidir. Ancak hastalar yine de hormon tedavisinden fayda görürler (13).

HER2 ise hem prognostik hem prediktif faktördür. HER2 pozitifliğinde tedaviye eklenen Her2 hedefli kemoterapötikler sağkalım üzerinde etkilidir. HER2 ayrıca uygun hedefe yönelik tedavilerin yokluğunda agresif gidiş ve kötü prognozla ilişkili bir belirteçtir (13).

c) Ek prognostik ve prediktif belirteçler:

Ki-67: Meme kanseri proliferasyonu, hastalık agresivitesinin değerlendirilmesinde ve dolayısıyla özellikle kemoterapi ile ilgili olarak terapötik karar vermede dikkate alınması gereken önemli bir parametredir. Ki67, skorelama değerleri hakkında uluslararası bir fikir birliğinin olmaması nedeniyle evrensel olarak kullanılmamakta veya resmi olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte, prognozu ve potansiyel kemoterapi yararını belirlemede dereceye ek olarak klinik değeri olabilir. ER negatif, HER2 pozitif kanserler ve ER negatif, HER2 negatif kanserler yüksek proliferatif indekse sahip olduğundan (Ki-67: 30-100), bu kanserler daha hızlı büyümekte ve daha sık kemoterapi ile tedavi edilmektedir. ER-pozitif kanserler daha geniş bir proliferasyon aralığına sahiptir ve çoğu vakanın Ki67 indeksi <%20 olmasına rağmen, yüksek proliferatif formlar daha agresif davranışla ilişkilidir. Ki-67 sonucunu grade, ER ve HER2 ekspresyonu gibi diğer bulgularla ilişkilendirmek, bulguların tümünün birbiriyle iyi korelasyon göstermesini sağlamak ve prognostik amaçlar için kanserin biyolojisini doğru bir şekilde karakterize etmek için de yararlı olabilir (13).

AR: Son sistematik inceleme ve meta-analiz verileri, immünohistokimyasal AR ekspresyonunun ve yüksek AR mRNA seviyelerinin, erken evre meme kanserli hastalarda hastalıksız sağkalım ve daha iyi genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, AR'nin ER-pozitif ve ER-negatif meme kanserlerindeki işlevi karmaşık görünmektedir ve hormon/androjen-hedefli tedavilere yanıtın bir göstergesi olarak AR hakkındaki veriler şu anda biraz sınırlıdır

ve hala araştırılmaktadır. Bu nedenle, AR tespiti şu anda tüm meme kanseri vakalarında rutin olarak uygulanmamakla birlikte, özellikle bazı tümör tiplerinde istenebilir (13).

Neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi: Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıtın başarısı HER2 pozitif ve üçlü negatif meme karsinomları için oldukça prognostiktir. Rezidüel kanser yükü indeksi, rezidüel hastalığı olan vakalarda nüks ile ilişkili risk sınıflarını oluşturmak için kullanılabilir (13).

Gen ekspresyon profili: Gen ekspresyon profili, bazı ülkelerde ER-pozitif, HER2-negatif meme kanserinde kemoterapi kararı vermek için klinik uygulamada kullanılabilir. Gen ekspresyon profili ile tanımlanan düşük riskli hastalar kemoterapiden kaçınabilirken, yüksek riskli hastalar kemoterapiden yararlanmalıdır. Sonuç olarak düşük genomik risk skoru sonucu olan hastaların ER pozitif, HER2 negatif, lenf nodu negatif erken meme kanseri durumunda adjuvan kemoterapi kullanımından kaçınılmalıdır. 1-3 pozitif lenf nodu olan hastalarda bu tahlillerin kullanımı henüz tartışmalıdır (13).

Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler (TİL):

TİL değerlendirmesi, bir prognostik belirteç olarak önem kazanmaktadır. Yüksek sayıda TİL, üçlü negatif ve HER2 pozitif meme karsinomlarında daha iyi sonuç ve neoadjuvan tedaviye daha iyi yanıt ile ilişkilidir. TİL'ler, standart adjuvan/neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen erken evre üçlü negatif meme kanserlerinde uzak rekürrensiz sağkalım, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım tahminlerini iyileştirmede güçlü bir prognostik değere sahiptir. İnvaziv meme kanserinde TİL'lerin varlığı ve kapsamı, tümörden tümöre büyük ölçüde değişir (13).

Meme kanserinde TİL değerlendirilmesi: Uluslararası TİL Çalışma Grubu 2014'ün önerileri;

- TİL'ler stromal alan için rapor edilmelidir. Stromal TİL yüzdesini belirlemek için kullanılan payda, stromal hücrelerin sayısı (yani, mononükleer inflamatuvar hücreyi temsil eden toplam stromal çekirdeklerin fraksiyonu) değil, stromal doku alanıdır (yani, mononükleer inflamatuvar hücrelerin toplam intratümöral stromal alan üzerinde kapladığı alan).
- TİL'ler invaziv tümör sınırları içinde değerlendirilmelidir.

- Tümör sınırının dışındaki ve DKİS ve normal lobüller etrafındaki TİL'ler hariç tutulmalıdır.
- TİL'ler ezilme artefaktları, nekroz, regresif hiyalinizasyon içeren tümör bölgelerinde ve önceki kor biyopsi bölgesinde değerlendirilmemelidir.
- Tüm tek çekirdekli hücreler (lenfositler ve plazma hücreleri dahil) puanlanmalıdır ancak polimorfonükleer lökositler hariç tutulmalıdır.
- Şu anda hasta başına bir kesit (4–5 µm, büyütme × 200–400) yeterli kabul edilmektedir.
- Patolog tarafından tümör alanındaki ortalama TİL'lerin tam bir değerlendirmesi kullanılmalıdır. Sıcak noktalara odaklanılmamalıdır (30).

2.5.9. Tedavi

Metastatik olmayan meme kanseri için, tedavinin ana hedefleri, tümörü ve bölgesel lenf düğümlerini çıkarmak ve metastatik nüksü önlemektir. Metastatik olmayan meme kanseri için lokal tedavi; cerrahi rezeksiyon ve postoperatif radyasyon dikkate alınarak aksiller lenf düğümlerinin örneklenmesi veya çıkarılmasını içerir. Sistemik tedavi preoperatif (neoadjuvan), postoperatif (adjuvan) veya her ikisi olabilir. Meme kanseri alt tipi, tüm hormon reseptör pozitif tümörler için endokrin tedaviden (bazı hastalarda kemoterapi gerektirmektedir), trastuzumab bazlı HER2'ye yönelik antikör tedavisinden ve tüm HER2 pozitif tümörler için kemoterapiden oluşan standart sistemik tedaviye ve üçlü negatif meme kanseri için tek başına kemoterapiye kılavuzluk eder (31).

Metastatik meme kanseri için terapötik hedefler yaşamı uzatmak ve semptomların hafifletilmesini içermektedir. Metastatik meme kanserinde aynı temel sistemik tedavi kategorileri kullanılır. Lokal terapi modaliteleri (cerrahi ve radyasyon) tipik olarak sadece metastatik hastalıkta palyasyon için kullanılır (31).

2.6. LİPOCALİN-2 (Lcn-2)

Lcn-2, molekülleri bağlama özelliği olan ve hücre homeostazında rol oynayan ekstrasellüler yerleşimli lipocalin protein ailesinin bir üyesidir (6). İlk olarak G0 ile

durdurulmuş fare böbrek hücre kültürlerinin SV40 dönüşümünde onkojenlerin araştırılmasıyla keşfedilmiş ve karakterize edilmiştir (32).

Lipocalinler, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında iyi belirlenmiş rollere sahiptir (33). Bu aile ayrıca, apoptozun modüle edilmesinde rol oynamaktadır. Bununla birlikte, bu proteinlerin genel etkisi, hem pro hem de anti-apoptotik aktiviteler gösterebilir (34).

Lcn-2, tümörlerin hücre dışı matriksinde eksprese edilir, EMT'yi düzenler ve kanser hücrelerinin çoğalmasında rol oynar (8).

Yapılan çalışmalarda Lcn-2'nin, çeşitli epitelyal kanserlerde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (35). Son çalışmalar, Lcn-2'nin bazı meme kanserli hastaların karsinom dokularında, serumlarında ve idrarında yüksek oranda eksprese edildiğini bildirmiştir. Lcn-2 ekspresyon seviyelerinin invaziv meme kanseri ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Evre II – III 'teki hastaların kanser dokusu ve tümör stromasında, normal epitel ve stroma ile karşılaştırıldığında Lcn-2 artmıştır. İdrar Lcn-2 ekspresyon seviyeleri, sağlıklı kontrollere kıyasla metastatik meme kanserli hastalardan alınan numunelerde önemli ölçüde artmıştır (36). Bu da Lcn-2'nin meme kanseri için potansiyel bir invaziv olmayan biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (37).

Artmış Lcn-2 ekspresyonunun, artmış tümör hücresi motilitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Lcn-2'nin tümör büyümesi ve metastaz sırasında hücre dışı matriks yeniden şekillenmesi için gerekli olan kritik bir enzimatik aktivite olan matriks metalloproteinaz-9'u (MMP-9) stabilize ettiği gösterilmiştir ve Lcn-2, epitelden mezenkime geçişi düzenleyerek meme kanserinin ilerlemesini destekleyebilir (38).

Artmış Lcn-2 ekspresyonu, ER negatif durum, histolojik derecelendirme ve lenf düğümü metastazı dahil olmak üzere kötü prognozla ilişkili olabilir. Bu, daha yüksek Lcn-2 ekspresyon düzeylerinin, daha yüksek metastatik meme kanseri olasılığının öngörüsü olabileceğini düşündürmektedir (36).

Genel olarak, yüksek Lcn-2 ekspresyon seviyeleri, kötü prognoz ve kanser progresyonu ile önemli ölçüde ilişkilidir. Ayrıca, yüksek Lcn-2 ekspresyonu, meme

kanseri olan (özellikle üçlü negatif meme kanseri) hastalar arasında sağkalımı azaltan bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir (36).

Lcn-2'yi hedefleyen terapötik ajanların geliştirilmesi, meme kanseri tedavisi için hayati klinik sonuçlara sahip olabilir (36, 39).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza araştırma ve yayın etiğine uygun olarak etik komite onayı Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan E-20 sayılı 292 numaralı çalışma olarak 10.07.2020 tarihinde alınmıştır.

3.1. OLGULARIN SEÇİLMESİ

Ocak 2010 ve Ocak 2020 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde incelenmiş olan, invaziv meme karsinomlu meme koruyucu cerrahi (eksizyon ve lumpektomi) ve mastektomi materyalleri hastane bilgi yönetim sisteminde taranarak belirlendi. Olgulara ait H&E boyalı lamalar, tanı sırasında kullanılan immünohistokimyasal boyalı lamalar ve tümörlere ait yeterli doku içeren parafin bloklar arşivden çıkarıldı. Olgulara ait lamalar Olympus BX51 ışık mikroskopu ile tekrar değerlendirildi ve tümörü en iyi yansıtan ve immünohistokimyasal çalışma için en uygun parafin bloklar seçildi. Seçilen bloklarda işaretlenen alanlara makroarray yöntemi uygulandı (Resim 1). Bu yöntem için Dermatoloji polikliniğinde deri biyopsi yapmak için kullanılan 6 mm çapında "Paramount sterile dermal biopsy punch" aleti kullanıldı. İşaretli alan blok içerisinden çıkarıldı ve her bir bloğa 6 adet makroarray dokusu konularak yeni parafin bloklar hazırlandı. Çalışmaya dahil edilen 264 olgu bu şekilde 44 parafin bloğa sığdırılarak antikor, sarf malzemesi ve zamandan tasarruf edildi.



Şekil 3. Makroarray yöntemi

Kliniğimizde rutin olarak meme tümörlerinin tamamında hormon profili (ER ve PR), HER2 ekspresyon durumu ve Ki67 değerlendirilerek raporlanmaktadır. Tümör hücrelerinde %1 ve üzerinde nükleer boyanma varlığı ER ve PR ekspresyonu bakımından pozitif kabul edilmektedir. HER2 durumunu değerlendirirken ise skor 0 ve 1 negatif, skor 3 pozitif olarak kabul edilir, skor 2 olgular için In Situ Hibridizasyon (ISH) çalışması yapılması için farklı bir merkeze yönlendirilir.

Çalışmamızda ER, PR, HER2 ve Ki67 proliferasyon indeksine ait veriler tekrar değerlendirildi. Ki67 proliferasyon indeksi %20'nin altında ise düşük, %20'nin üzerinde ise yüksek kabul edilerek moleküler subtip ayrımı ve istatistiksel değerlendirme yapıldı (40).

Çalışmamızda kullandığımız meme karsinom histolojik tipleri 2019 DSÖ sınıflamasına göre belirlendi. Farklı diferansiasyon alanları eşlik eden olgular diferansiasyonun oranı <% 10 ise İDK-NOS, % 10-90 arasında ise mikst karsinom, > %90 ise özel tip karsinom olarak kabul edildi. Seçilen vakalara yapılan histomorfolojik değerlendirme ile 264 vakadan 230 tanesi İDK-NOS, 16 tanesi invaziv lobüler karsinom, 5 tanesi müsinöz karsinom, 5 tanesi invaziv papiller

karsinom, 3 tanesi apokrin diferansiasyon gösteren invaziv karsinom, 2 tanesi metaplastik karsinom ve 3 tanesi mikst tip invaziv karsinom olarak değerlendirildi. Histomorfolojik olarak tümör derecelendirilmesi, moleküler subtiplendirilmesi, eşlik eden DKİS, nekroz, lenfovasküler invazyon ve TİL varlığı yeniden değerlendirilerek not edildi. Hastalara ait klinik verilere ise (yaş, ameliyat tipi, tümör lokalizasyonu, cinsiyet vb.) hastane bilgi yönetim sisteminden ulaşıldı.

TİL varlığı stromal komponentten yarı kantitatif derecelendirme şeması kullanılarak değerlendirildi. Stromal doku alanını kaplayan TİL'lerin yüzdesi belirlendi ve bir skor elde edildi. TİL yokluğu durumunda 0, TİL yüzdesi <%30 olması durumunda 1, %30-60 arasında 2 ve >%60 olması durumunda 3 olacak şekilde skorlandı (41).

3.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA

Çalışmaya dahil edilen 264 olgudan makroarray yöntemi ile elde edilen 44 adet parafin bloktan alınan kesitlere Lipocalin-2 immünohistokimyasal olarak uygulandı. Parafine gömülen dokular 3 mikron kesitler halinde Leica marka Bond Max cihazında etüv ve deparafinizasyonu yapıldı ve edtada 20 dk kaynatıldı.

Lipocalin-2/ngal (katalog no: rabbit monoclonal [EPR19912], abcam marka, Cambridge Biomedical Campus, CB2 0AX, UK), 1:4000 dilusyonda 30 dakika inkübe edildi, sekonder elemanlar için Leica marka HRP konjuge polimer detection kit kullanıldı (DS9800, New Castle, United Kingdom) hidrojen peroksit 10 dakika, post polimer 8 dakika, polimer 8 dakika, dab 8 dakika, hematoksilin 10 dakika bekletilip her basamakta yıkama solüsyonuyla yıkandıktan sonra dehidre edilip entellanla kapatıldı. Karaciğer, dalak ve over karsinomu pozitif kontrol olarak kullanıldı.

3.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

İmmünohistokimyasal olarak uygulanan Lipocalin-2 boyalı kesitlerin değerlendirilmesi ışık mikroskopunda (Olympus BX51) 4, 10, 20, ve 40'lık büyütmelemlerde yapıldı.

İmmünohistokimyasal Lcn-2 boyamasında tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma varlığı değerlendirildi. Olgular, tümör hücrelerinin boyanma şiddeti ve boyanma yüzdesine göre gruplandırıldı. Boyanma şiddetine göre: 0 (boyanma görülmeyenler), 1 (hafif-soluk boyanma), 2 (orta şiddette boyanma), 3 (güçlü boyanma) olarak gruplandı. Tümör hücrelerinin boyanma yüzdesine göre 1 (%1-25 boyanma), 2 (%26-50 boyanma), 3 (%51-75 boyanma), 4 (%76-100 boyanma) olarak gruplandı. Bu iki gruplandırmadan elde edilen değerler birbiri ile çarpılarak bir skor elde edildi. Skor 0-1 Lcn-2 negatif, 2-12 ise Lcn-2 pozitif olarak kabul edildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ikili grup analizlerinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Çoklu regresyon modelinde Lcn-2 şiddetine etki eden faktörler belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

İnvaziv meme karsinom tanılı 264 hasta çalışmaya dahil edildi. 264 hastanın 262'si kadın (%99,2), 2'si (%0,8) erkekti. Olguların yaş dağılımı 27-87 arasında olup ortalama yaş 52'ydi (Tablo 7).

Hastaların 141'inde (%53,4) tümör sağ memede, 123'ünde (%46,6) sol memede lokalizeydi (Tablo 7).

Gönderilen materyallerin 220'si (%83,3) mastektomi, 44 tanesi (%16,7) ise meme eksizyonel biyopsi veya lumpektomi materyaliydi (Tablo 7).

264 vakadan 230 tanesi (%87,1) invaziv duktal karsinom, 16 tanesi (%6,1) invaziv lobüler karsinom, 5 tanesi (%1,9) müsinöz karsinom, 5 tanesi (%1,9) invaziv papiller karsinom, 3 tanesi (%1,1) apokrin diferansiasyon gösteren invaziv karsinom, 2 tanesi (%0,8) metaplastik karsinom ve 3 tanesi (%1,1) mikst tip invaziv karsinomdu (Tablo 7).

Tümör boyutu 0,5-12 cm arasında değişmekle birlikte ortalama 2,75 cm idi (Tablo 7).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 16'sında (%6,1) tümör grade 1, 118'inde (%44,7) tümör grade 2, 130'unda (%49,2) tümör grade 3'tü (Tablo 7).

Hastaların 30'u (%11,4) üçlü negatif, 34'ü (%12,9) HER 2 pozitif, 77'si (%29,2) Luminal A, 71'i (%26,9) Luminal B (HER 2 negatif) ve 52'si (%19,7) Luminal B (HER 2 pozitif) moleküler subtipte sahipti (Tablo 7).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 86'sında (%32,6) HER2 pozitif. Hastaların 178'inde (%67,4) ise HER2 negatifti (Tablon 7).

Olguların 200'ünde (%75,8) ER pozitif. 64'ünde (%24,2) ise ER negatif olarak izlendi (Tablo 7).

Vakaların 160'ında (%60,6) PR pozitif saptandı. 104 vakada (%39,4) ise PR negatifti (Tablo 7).

104 hastada (%39,4) Ki67 proliferasyon indeksi yüksek ($\geq$ %20) bulundu. Hastaların 160'ında (%60,6) ise Ki67 proliferasyon indeksi düşüktü ($<$ %20) (Tablo 7).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 155'nde (%58,7) tümöre DKİS eşlik ediyordu. 109'unda (%41,3) ise DKİS yoktu (Tablo 7).

40 hastada (%15,2) nekroz izlenirken hastaların 224'ünde (%84,8) nekroz izlenmedi (Tablo 7).

Olguların 158'inde (%59,8) LVİ izlendi. 106 olguda (%40,2) ise LVİ mevcut değildi (Tablo 7).

Hastaların 73'ünde (%27,7) TİL yoktu. 94'ünde (%35,6) 1 şiddetinde, 58'inde (%22) 2 şiddetinde, 39'unda (%14,8) 3 şiddetinde TİL mevcuttu (Tablo 11).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 90'ı (%34,1) T1 evre, 149'u (%56,4) T2 evre ve 25'i (%9,5) T3 evre tümöre sahipti (Tablo 7).

Hastalarda lenf nodu evrelemesi 108'inde (%40,9) N0, 70'inde (%26,5) N1, 48'inde (%18,2) N2 ve 38'inde (%14,4) N3 olacak şekildeydi (Tablo 7).

Hastaların 25'inde (%9,5) uzak metastaz mevcuttu. 223'ünde (%84,5) uzak metastaz izlenmedi ve 16'sında (%6,1) uzak metastaz verisine ulaşılamadı (Tablo 7).

Hastaların 52'sinde (%19,7) tümör Evre 1A, 78'inde (%29,5) Evre 2A, 35'inde (%13,3) Evre 2B, 38'inde (%14,4) Evre 3A, 20'sinde (%7,6) Evre 3C ve 25'inde (%9,5) Evre 4 olarak tespit edildi. 16 hastada uzak metastaz bilgisine ulaşılamadığından evrelendirme yapılamadı (Tablo 7).

Tablo 7: Olguların klinikopatolojik ve prognostik verilerinin dağılımı

Hastaların Özellikleri		n	%
Cinsiyet	- Erkek - Kadın	2 262	0,8 99,2
Lokalizasyon	- Sağ - Sol	141 123	53,4 46,6
Materyal tipi	- Lumpektomi/Meme eksizyonel biyopsi - Mastektomi	44 220	16,7 83,3
Tümör tipi	- Apokrin diferansiasyon gösteren invaziv karsinom - İnvaziv duktal karsinom - İnvaziv papiller karsinom - Lobüler karsinom - Metaplastik karsinom - Müsinöz karsinom - Mikst tip karsinom	3 230 5 16 2 5 3	1,1 87,1 1,9 6,1 0,8 1,9 1,1

Tablo 7: (Devamı)

Hastaların Özellikleri		n	%
ER	• Pozitif • Negatif	200 64	75,8 24,2
PR	• Pozitif • Negatif	160 104	60,6 39,4
HER2	• Pozitif • Negatif	86 178	33,2 57,6
Ki67	• Düşük (<%20) • Yüksek (≥%20)	160 104	60,6 39,4
Moleküler subtip	• Üçlü negatif • HER2 • Luminal A • Luminal B (HER2 negatif) • Luminal B (HER2 pozitif)	30 34 77 71 52	11,4 12,9 29,2 26,9 19,7
Lenfovasküler invazyon	• Var • Yok	158 106	59,8 40,2
Lenf nodu metastazı	• N0 • N1 • N2 • N3	108 70 48 38	40,9 26,5 18,2 14,4
Uzak metastaz	• Var • Yok	25 224	10 90
Evre	• Evre yok • 1A • 2A • 2B • 3A • 3C • 4	16 52 78 35 20 20 25	6 19,7 29,5 13,3 14,4 7,6 9,5
TİL	• 0 • 1 • 2 • 3	73 94 58 39	27,7 35,6 22 14,8
DKİS	• Var • Yok	155 109	58,7 41,3
Nekroz	• Var • Yok	40 224	15,2 84,8
	Minimum-maksimum	Median	
Yaş	27-87	52	
Tümör boyutu	0,5-12	2,75	

Çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen parametreler Lcn-2 skoruna göre; 99 (%37,5)'u negatif, 165 (%62,5)'i ise pozitif olarak iki grupta incelendi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların tanıtıcı özellikleri ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Lcn-2 skoru			p
	Negatif (n=99)	Pozitif (n=165)	Toplam (n=264)	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet				
Erkek	2 (2)	0 (0)	2 (0,8)	0,140
Kadın	97 (98)	165 (100)	262 (99,2)	
	Negatif	Pozitif	Toplam	
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	
Yaş	53 (27-81)	52 (27-87)	52 (27-87)	0,669

* p<0,05, ki-kare testi, Mann whitney u testi= Med (Min-Maks)

Tablo 8’de hastaların cinsiyet (p=0,140) ve yaş (p=0,669) bulguları ile Lcn-2 grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi (p>0,05).

Tablo 9. Hastaların lokalizasyon, materyal, tümör tipi ve tümör boyutu bulguları ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Lcn-2 skoru			p
	Negatif (n=99)	Pozitif (n=165)	Toplam (n=264)	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Lokalizasyon				
Sağ	50 (50,5)	91 (55,2)	141 (53,4)	0,464
Sol	49 (49,5)	74 (44,8)	123 (46,6)	
Materyal				
Lumpektomi/Meme eksizyonel biyopsi	22 (22,2)	22 (13,3)	44 (16,7)	0,087
Mastektomi	77 (77,8)	143 (86,7)	220 (83,3)	
Tümör tipi				
Apokrin diferansiasyon gösteren invaziv karsinom	2 (2,0)	1 (0,6)	3 (1,8)	0,454
Duktal karsinom	83 (83,8)	147 (89,1)	230 (87,1)	
İnvaziv papiller karsinom	3 (3,0)	2 (1,2)	5 (1,9)	
Lobüler karsinom	6 (6,1,0)	10 (6,1)	16 (6,1)	
Metaplastik karsinom	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	
Mikst tip karsinom	1 (1,0)	2 (1,2)	3 (1,1)	
Müsinöz karsinom	2 (2,0)	3 (1,8)	5 (1,9)	
		Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	
Tümör boyutu	2,5 (0,5-10)	2,8 (0,5-12)	2,75 (0,5-12)	0,919

* p<0,05, ki-kare testi, Mann whitney u testi= Med(Min-Maks)

Olguların tümör lokalizasyonu ($p=0,464$), ameliyat materyal tipi ($p=0,087$), tümör tipi ($p=0,454$) ve tümör boyutu ($p=0,919$) bulguları ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların benzerlik gösterdiği tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 9).

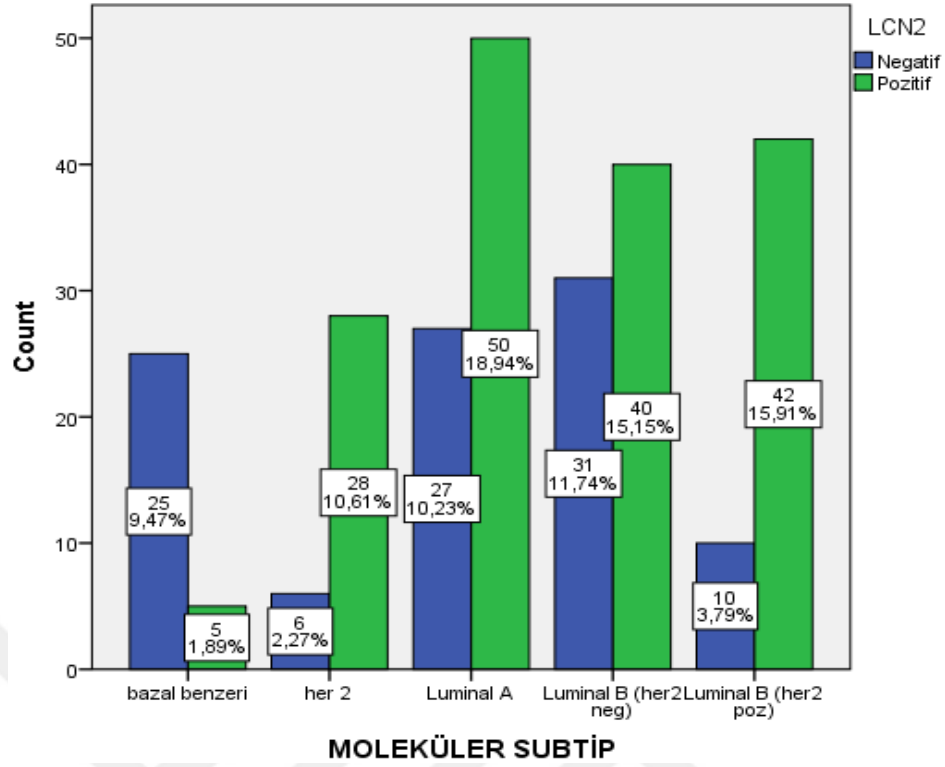
Tablo 10. Hastaların tübül, pleomorfizm, mitoz, tümör grade ve moleküler subtip bulguları ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Lcn-2 skoru			p
	Negatif (n=99)	Pozitif (n=165)	Toplam (n=264)	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Tübül				
1	3 (3,0)	2 (1,2)	5 (1,9)	0,055
2	12 (12,1)	37 (22,4)	49 (18,6)	
3	84 (84,8)	126 (76,4)	210 (79,5)	
Pleomorfizm				
1	4 (4,0)	5 (3,0)	9 (3,4)	0,337
2	40 (40,4)	82 (49,7)	122 (46,2)	
3	55 (55,6)	78 (47,3)	133 (50,4)	
Mitoz				
1	26 (26,3)	40 (24,2)	66 (25,0)	0,795
2	39 (39,4)	72 (43,6)	111 (42,0)	
3	34 (34,3)	53 (32,1)	87 (33,0)	
Tümör Grade				
1	4 (4,0)	12 (7,3)	16 (6,1)	0,413
2	42 (42,4)	76 (46,1)	118 (44,7)	
3	53 (53,5)	77 (46,7)	130 (49,2)	
Moleküler Subtip				
Üçlü negatif	25 (25,3)	5 (3,0)	30 (11,4)	<0,001
HER 2	6 (6,1)	28 (17,0)	34 (12,9)	
Luminal A	27 (27,3)	50 (30,3)	77 (29,2)	
Luminal B (HER 2 negatif)	31 (31,3)	40 (24,2)	71 (26,9)	
Luminal B (HER 2 pozitif)	10 (10,1)	42 (25,5)	52 (19,7)	

* $p<0,05$, ki-kare ve Fisher exact testi

Olguların Lcn-2 skoru grupları ile tübül ($p=0,055$), pleomorfizm ($p=0,337$), mitoz ($p=0,795$) ve tümör grade ($p=0,413$) bulguları ile aralarındaki farklılıkların anlamlı olmadığı tespit edildi (Tablo 10).

Moleküler subtipi HER 2, Luminal A, Luminal B (HER 2 negatif) ve Luminal B (HER 2 pozitif) olan hastalarda Lcn-2 değerinin pozitiflik oranının anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$; $p<0,05$) (Tablo 10, Şekil 3).



Şekil 4. Hastalarda moleküler subtıp ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

Tablo 11. Hastaların HER2, ER ve PR pozitifliği, Ki67 değerleri ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Lcn-2 skoru			p
	Negatif (n=99)	Pozitif (n=165)	Toplam (n=264)	
	n(%)	n(%)	n(%)	
HER2				
Negatif	83 (83,8)	95 (57,6)	178 (67,4)	<0,001
Pozitif	16 (16,2)	70 (42,4)	86 (32,6)	
ER				
Negatif	31 (31,3)	33 (20,0)	64 (24,2)	0,038
Pozitif	68 (68,7)	132 (80,0)	200 (75,8)	
PR				
Negatif	45 (45,5)	59 (35,8)	104 (39,4)	0,119
Pozitif	54 (54,5)	106 (64,2)	160 (60,6)	
Ki67				
Düşük	54 (54,5)	106 (64,2)	160 (60,6)	0,119
Yüksek	45 (45,5)	59 (35,8)	104 (39,4)	

* p<0,05, ki-kare

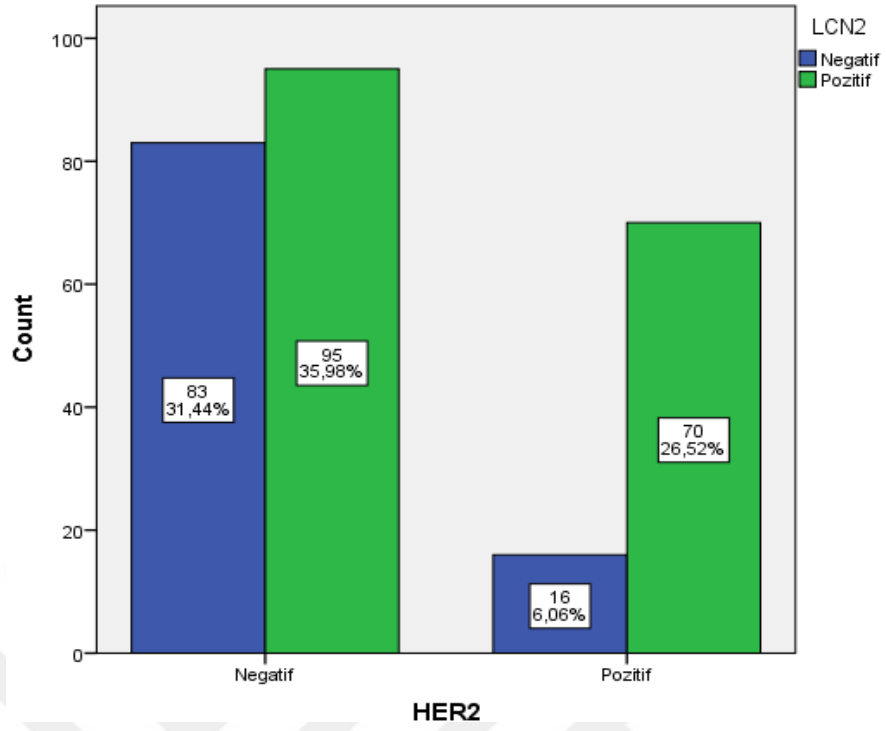
Çalışmaya dahil edilen hastaların 86'sında (%32,6) HER2 pozitif. Bunların 70'inde (%42,4) Lcn-2 pozitifken 16'sında (%16,2) negatif izlendi. Hastaların 178'inde (%67,4) HER2 negatif. Bu hastalardan 95'inde (%57,6) Lcn-2 pozitif, 83'ünde (%83,8) negatif bulundu (Tablo 11).

Hastaların 200'ünde (%75,8) ER pozitif. Bunların 132'sinde (%80) Lcn-2 pozitifken 68'inde (%68,7) negatif izlendi. Hastaların 64'ünde (%24,2) ER negatif. Bu hastalardan 33'ünde (%20) Lcn-2 pozitif, 31'inde (%31,3) negatif bulundu (Tablo 10).

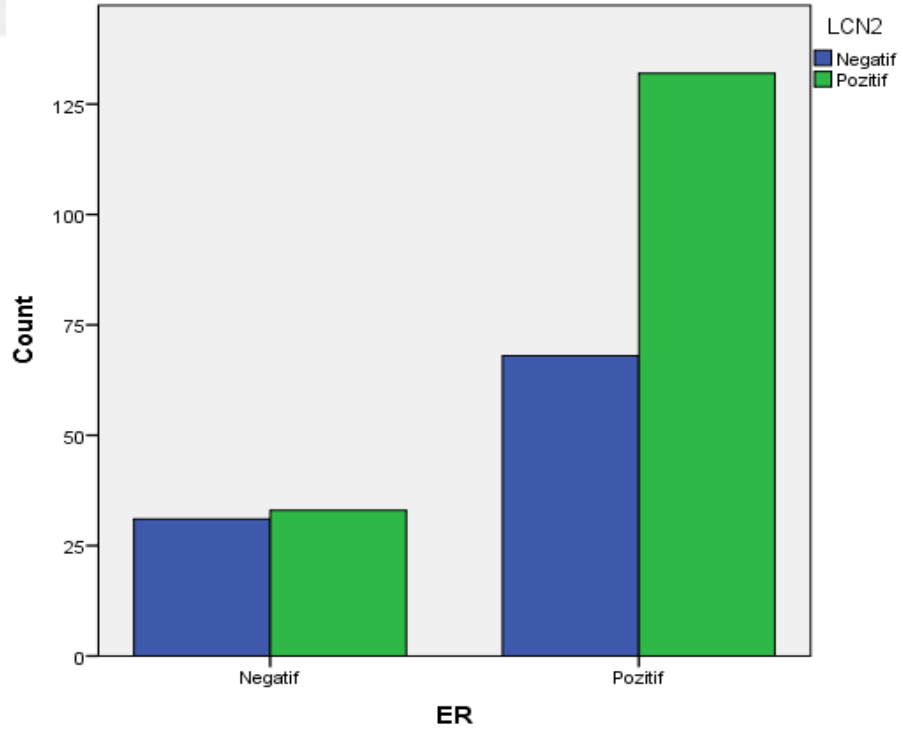
Olguların 160'ında (%60,6) PR pozitif. Bunların 106'sında (%64,2) Lcn-2 pozitifken 54'ünde (%54,5) negatif izlendi. Hastaların 104'ünde (%39,4) PR negatif. Bu hastalardan 59'unda (%35,8) Lcn-2 pozitif, 45'inde (%45,5) negatif bulundu (Tablo 10).

104 hastada (%39,4) Ki67 proliferasyon indeksi yüksek bulundu. Bunların 59'unda (%35,8) Lcn-2 pozitifken 45'inde (%45,5) negatif izlendi. Hastaların 160'ında (%60,6) Ki67 proliferasyon indeksi düşüktü. Bu hastalardan 106'sında (%64,2) Lcn-2 pozitif, 54'ünde (%54,5) negatif bulundu (Tablo 10).

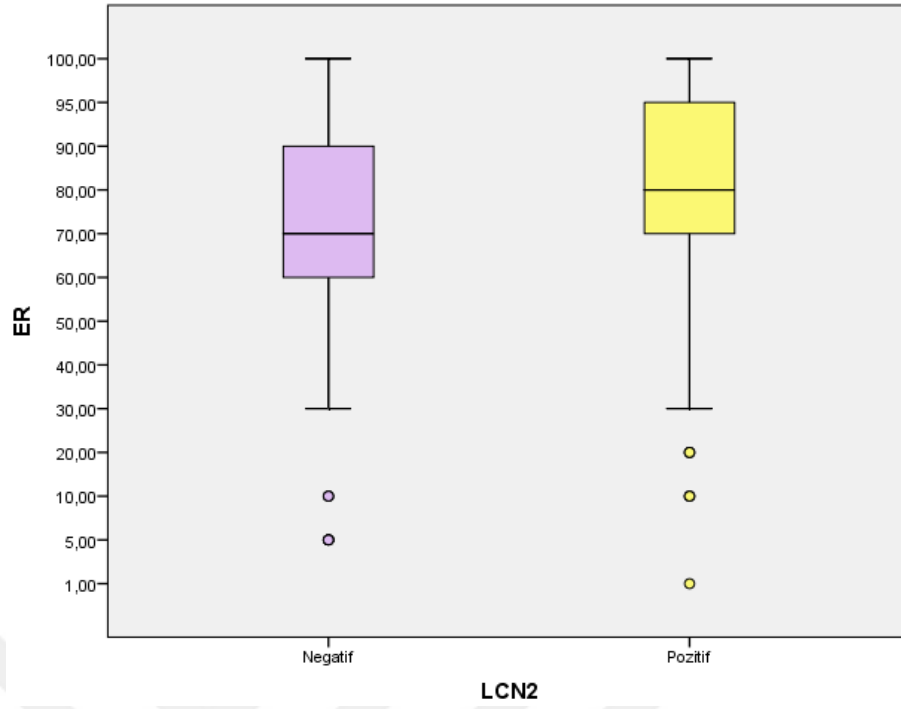
Olguların PR pozitifliği ($p=0,119$) ve Ki67 yüksekliği ($p=0,119$) ile Lcn-2 grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken ($p>0,05$); **Lcn-2 skoru pozitif olan hastalarda HER2 pozitifliği ($p<0,001$) ve ER pozitifliklerinin ($p=0,038$) daha sık gözleendiği belirlendi ($p<0,05$) (Tablo 11; Şekil 4, Şekil 5 ve Şekil 6).**



Şekil 5. Hastalarda moleküler HER2 değeri ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi



Şekil 6. Hastalarda moleküler ER değeri ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi



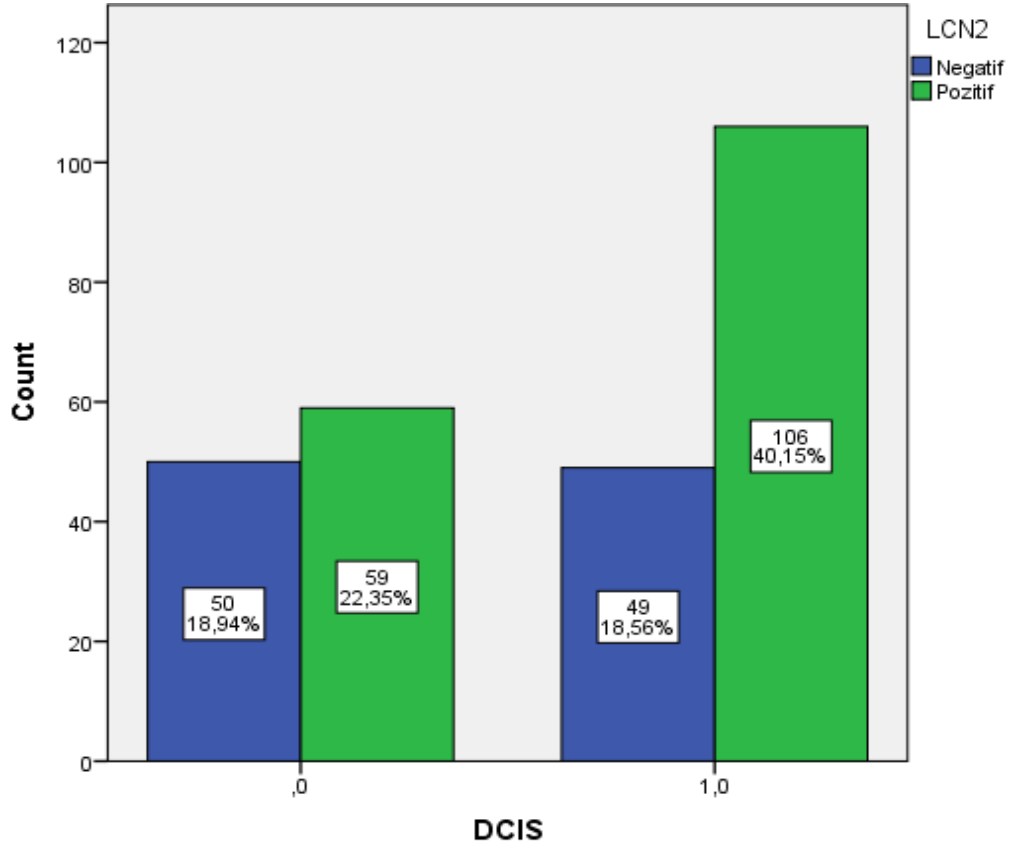
Şekil 7. Hastaların ER değerleri ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

Tablo 11. Hastaların DKİS, nekroz, lenfovasküler invazyon (LVI), TİL ve uzak metastaz varlığı ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Lcn-2 skoru			p
	Negatif (n=99)	Pozitif (n=165)	Toplam (n=264)	
	n(%)	n(%)	n(%)	
DKİS				
Yok	50 (50,5)	59 (35,8)	109 (41,3)	0,018
Var	49 (49,5)	106 (64,2)	155 (58,7)	
Nekroz				
Yok	78 (78,8)	146 (88,5)	224 (84,8)	0,033
Var	21 (21,2)	19 (11,5)	40 (15,2)	
LVI				
Yok	35 (35,4)	71 (43,0)	106 (40,2)	0,218
Var	64 (64,6)	94 (57,0)	158 (59,8)	
TİL				
0	29 (29,3)	44 (26,7)	73 (27,7)	0,706
1	34 (34,3)	60 (36,4)	94 (35,6)	
2	19 (19,2)	39 (23,6)	58 (22,0)	
3	17 (17,2)	22 (13,3)	39 (14,8)	

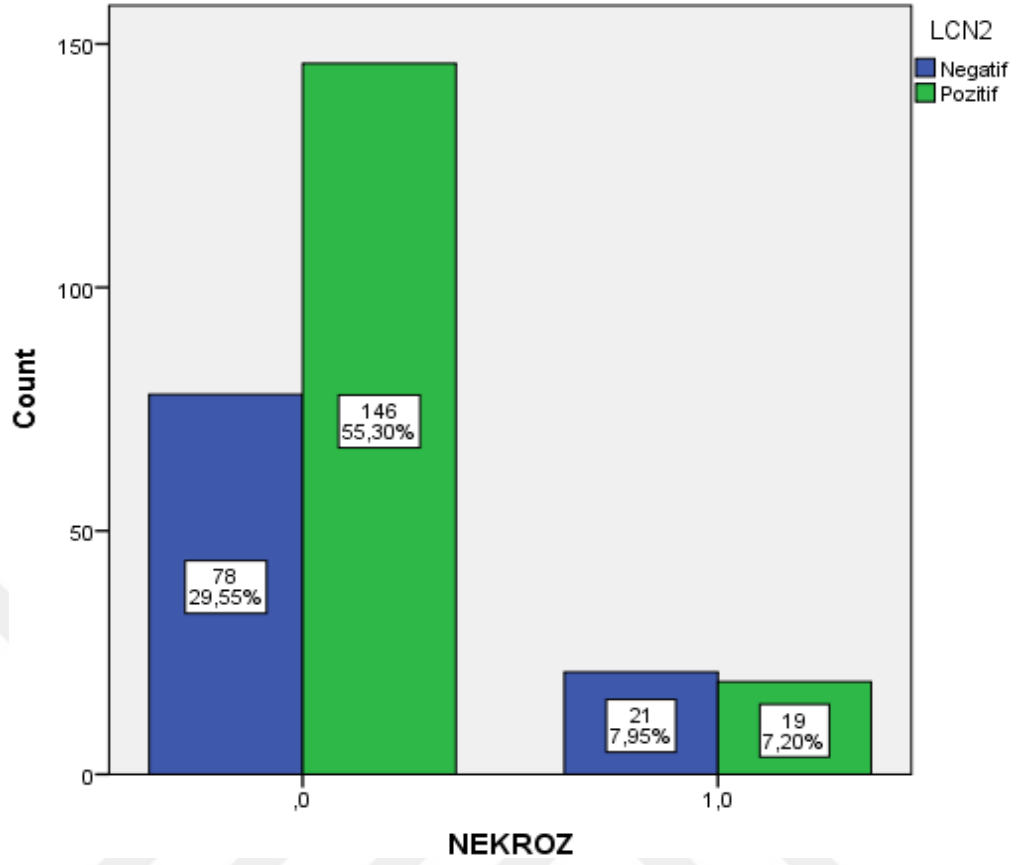
Hastaların LVI ($p=0,218$) ve TİL bulguları ($p=0,706$) ile Lcn-2 grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 11).

DKİS varlığının görülme sıklığı Lcn-2 pozitifliği olan hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0,018$, $p<0,05$) (Tablo 11, Şekil 7).



Şekil 8. Hastaların DKİS varlığı ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

Nekroz varlığının Lcn-2 değeri pozitif olan hastalarda, Lcn-2 değeri negatif olan hastalara göre daha düşük olduğu belirlendi ($p=0,033$, $p<0,05$) (Tablo 11, Şekil 8).



Şekil 9. Hastaların nekroz varlığı ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

Tablo 12. Hastaların T, N, M, Evre ve Lcn-2 şiddet düzeyi ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

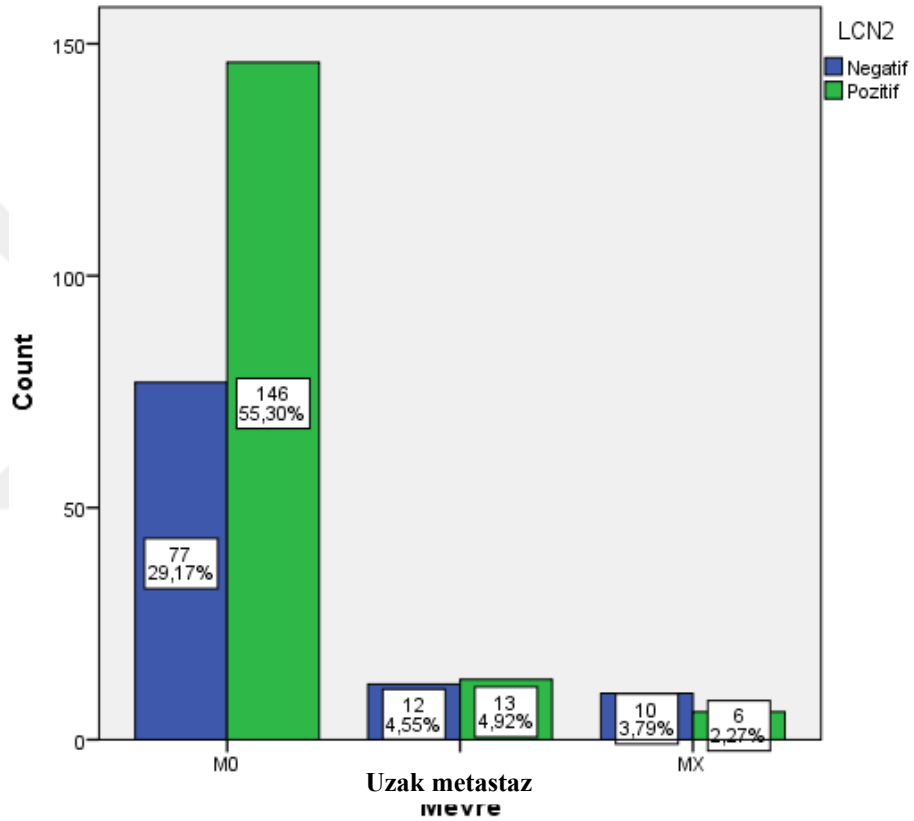
	Lcn-2 skoru			p
	Negatif (n=99)	Pozitif (n=165)	Toplam (n=264)	
	n(%)	n(%)	n(%)	
T evre				
T1	31 (31,3)	59 (35,8)	90 (34,1)	0,655
T2	57 (57,6)	92 (55,8)	149 (56,4)	
T3	11 (11,1)	14 (8,5)	25 (9,5)	
N evre				
N0	36 (36,4)	72 (43,6)	108 (40,9)	0,616
N1	28 (28,3)	42 (25,5)	70 (26,5)	
N2	21 (21,2)	27 (16,4)	48 (18,2)	
N3	14 (14,1)	24 (14,5)	38 (14,4)	
M evre				
M0	77 (77,8)	146 (88,5)	223 (84,5)	0,043
M1	12 (12,1)	13 (7,9)	25 (9,5)	
MX	10 (10,1)	6 (3,6)	16 (6,1)	
Evre				
Evre Yok	9 (9,1)	7 (4,2)	16 (6,1)	0,283
1A	13 (13,1)	39 (23,6)	52 (19,7)	
2A	31 (31,3)	47 (28,5)	78 (29,5)	
2B	12 (12,1)	23 (13,9)	35 (13,3)	
3A	14 (14,1)	24 (14,5)	38 (14,4)	
3C	8 (8,1)	12 (7,3)	20 (7,6)	
4	12 (12,1)	13 (7,9)	25 (9,5)	
Lcn-2 Şiddet				
0	85 (85,9)	0 (0)	85 (32,2)	<0,001
1	14 (14,1)	105 (63,6)	119 (45,1)	
2	0 (0,0)	41 (24,8)	41 (15,5)	
3	0 (0,0)	19 (11,5)	19 (7,2)	
	Negatif	Pozitif	Toplam	p
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	
Lcn-2 şiddeti	0 (0-1)	1 (1-1)	1 (1-3)	<0,001

* p<0,05, ki-kare ve Fisher exact testi, Mann whitney u testi= Med(Min-Maks)

Hastaların immünohistokimyasal olarak Lcn-2 şiddetleri 85 hastada (%32,2) 0, 119 hastada (%45,1) 1, 41 hastada (%15,5) 2 ve 19 hastada (%7,2) 3 olarak değerlendirildi (Tablo 12).

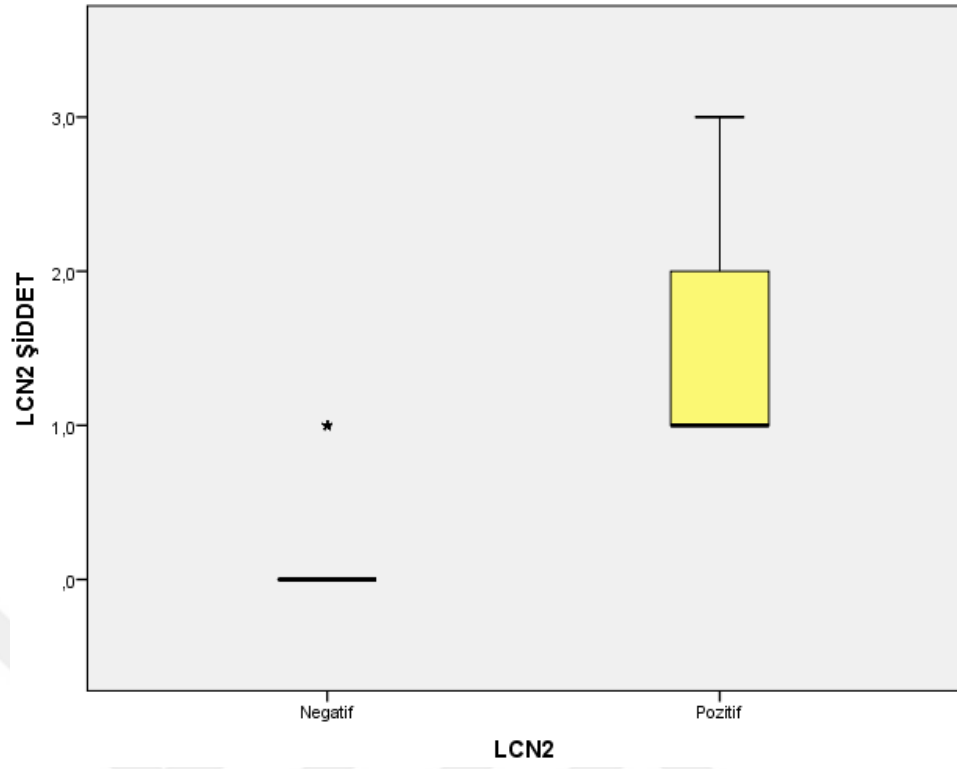
T evre ($p=0,655$), N evre ($p=0,616$) ve Tümör Evre ($p=0,283$) bulguları ile Lcn-2 immünohistokimyasal değerlendirmesi arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Lcn-2 değeri pozitif olan hastalarda M evresinin M0 olarak görülme sıklığının, Lcn-2 değeri negatif olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,043$; $p<0,05$) (Tablo 12, Şekil 9).



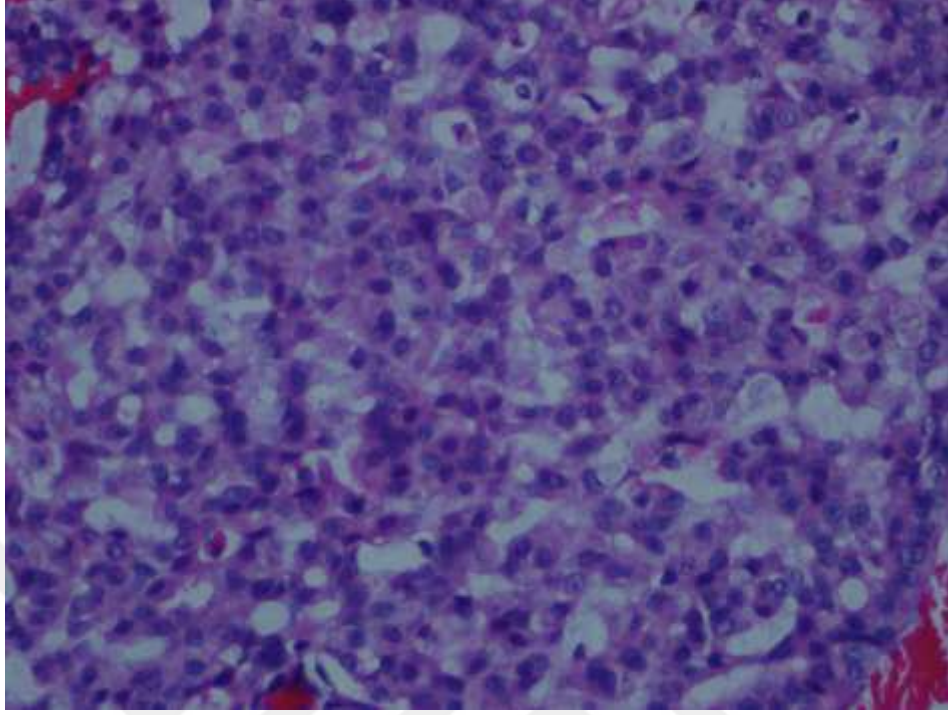
Şekil 10. Hastaların uzak metastaz varlığı ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

Çalışmada yer alan hastalardan Lcn-2 değeri pozitif olan hastalarda Lcn-2 şiddetinin, negatif olan hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,05$) (Tablo 12, Şekil 10).

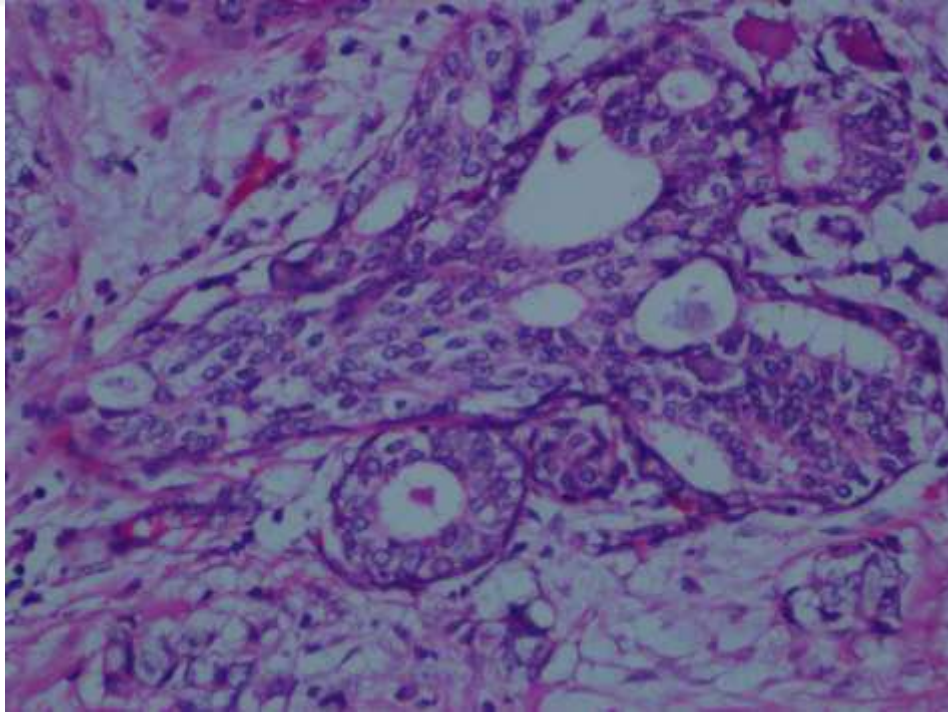


Şekil 11. Hastaların Lcn-2 şiddeti ile Lcn-2 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

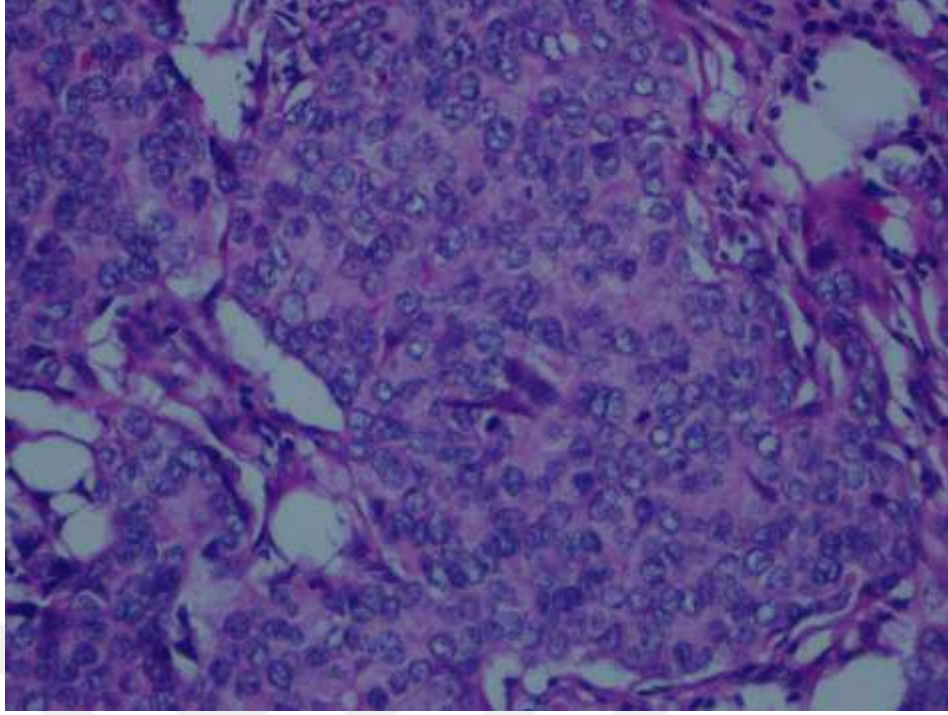
RESİMLER



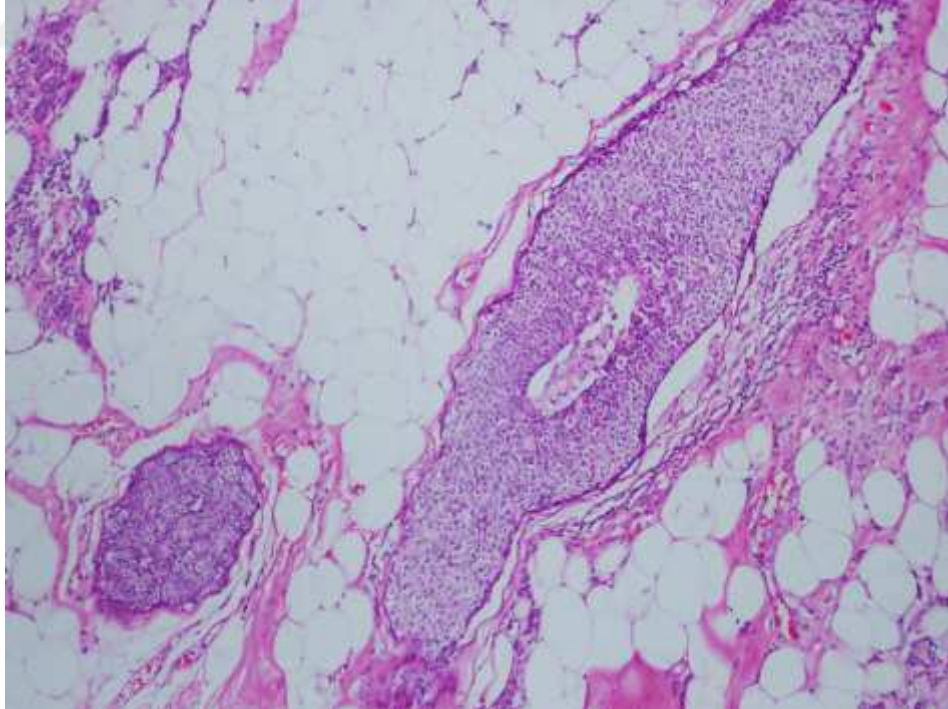
Şekil 11. Scarf-Bloom-Richardson derecelendirmesine göre nükleer pleomorfizm 1 (H&E x400)



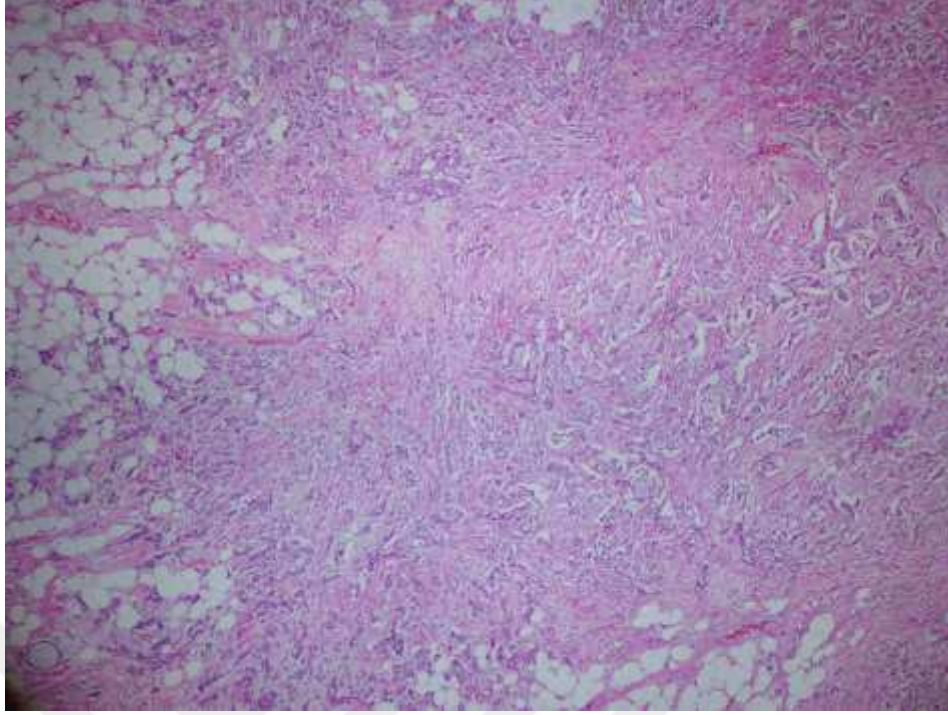
Şekil 12. Scarf-Bloom-Richardson derecelendirmesine göre nükleer pleomorfizm 2 (H&E x400)



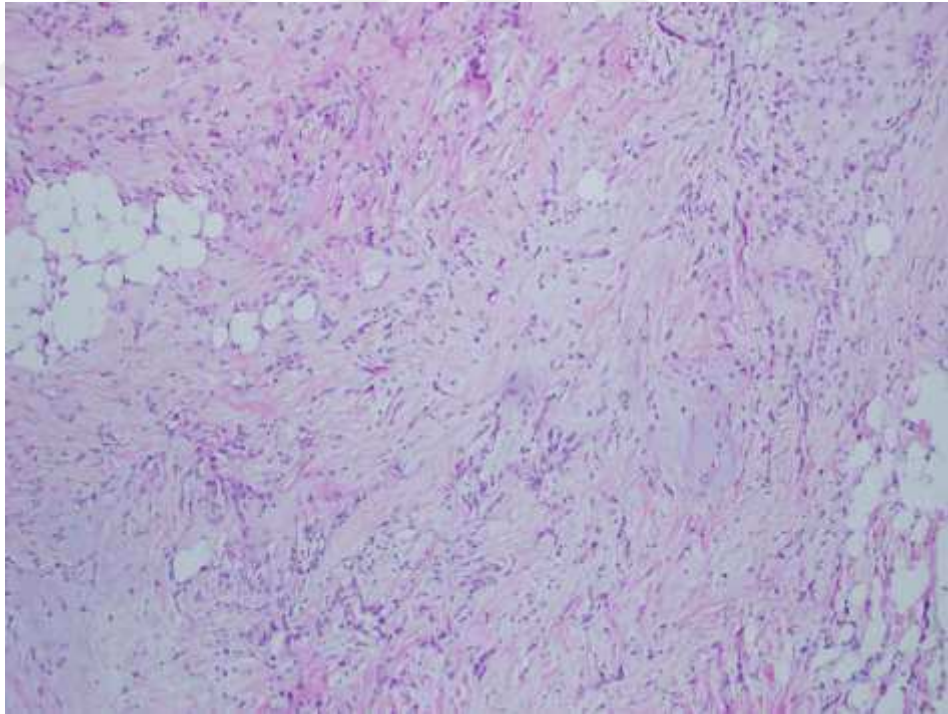
Şekil 13. Scarf-Bloom-Richardson derecelendirmesine göre nükleer pleomorfizm 3 (H&E x400)



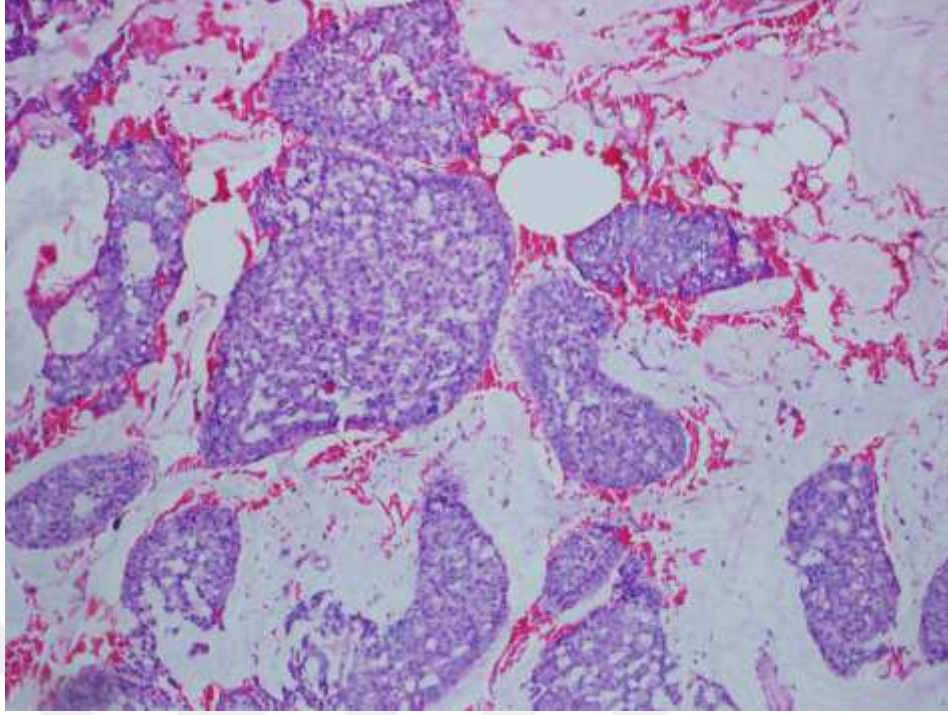
Şekil 14. Duktal karsinoma in situ (H&E x100)



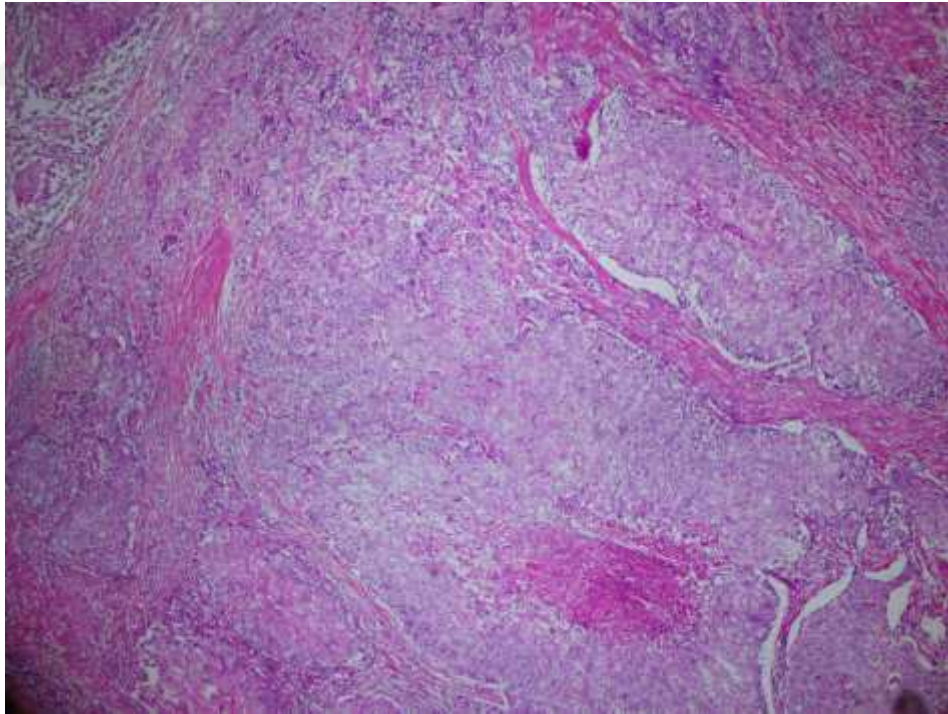
Şekil 15. İDK-NOS (H&E x40)



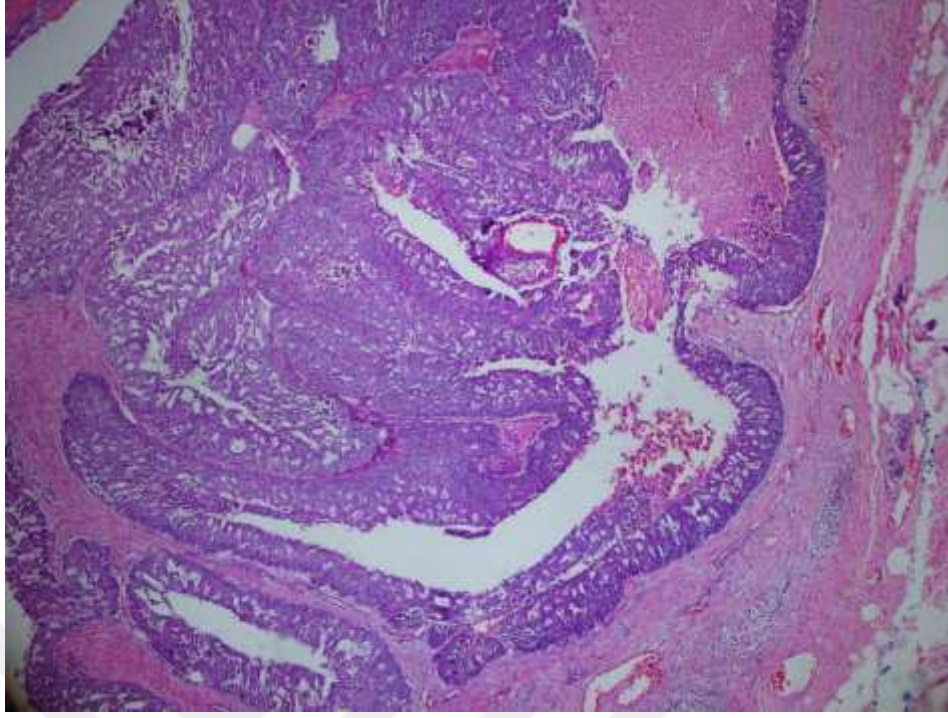
Şekil 16. İnvaziv lobüler karsinom (H&E x100)



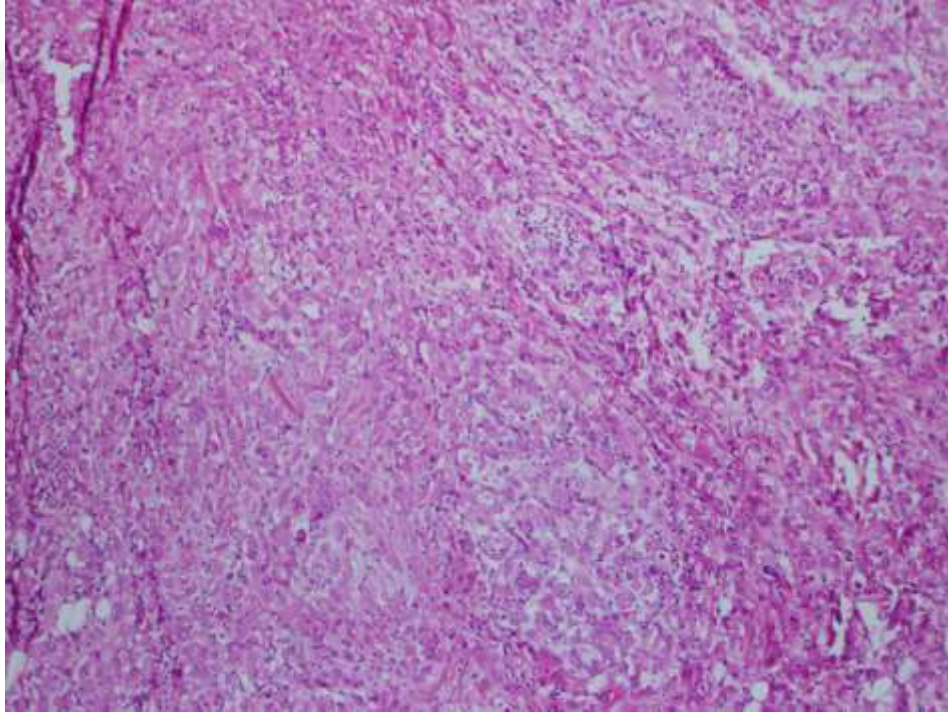
Şekil 17. Müsinöz karsinom (H&E x100)



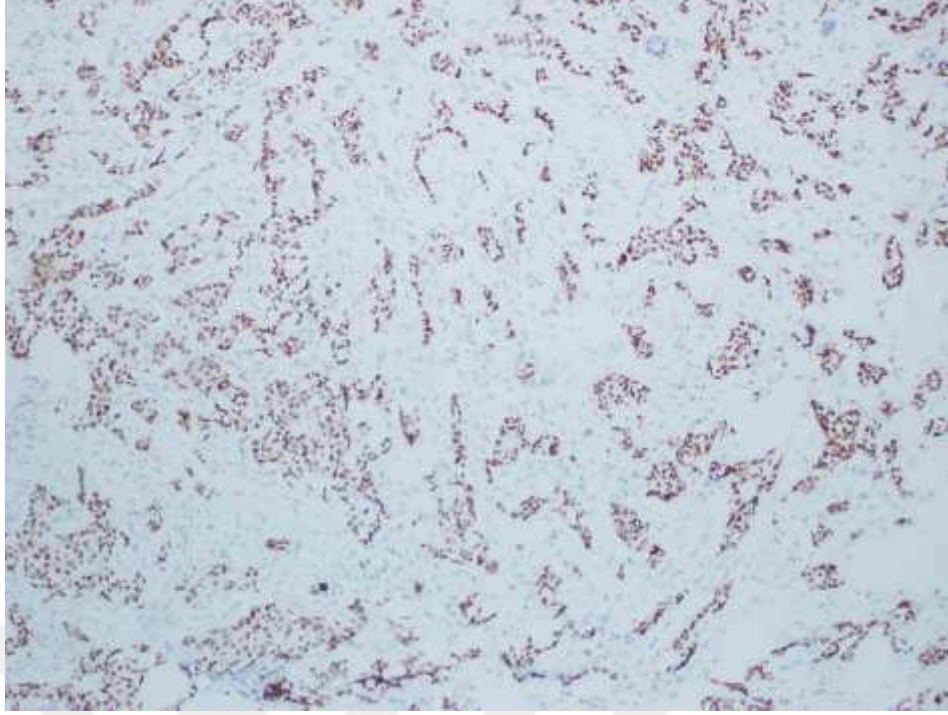
Şekil 18. Metaplastik karsinom (H&E x 40)



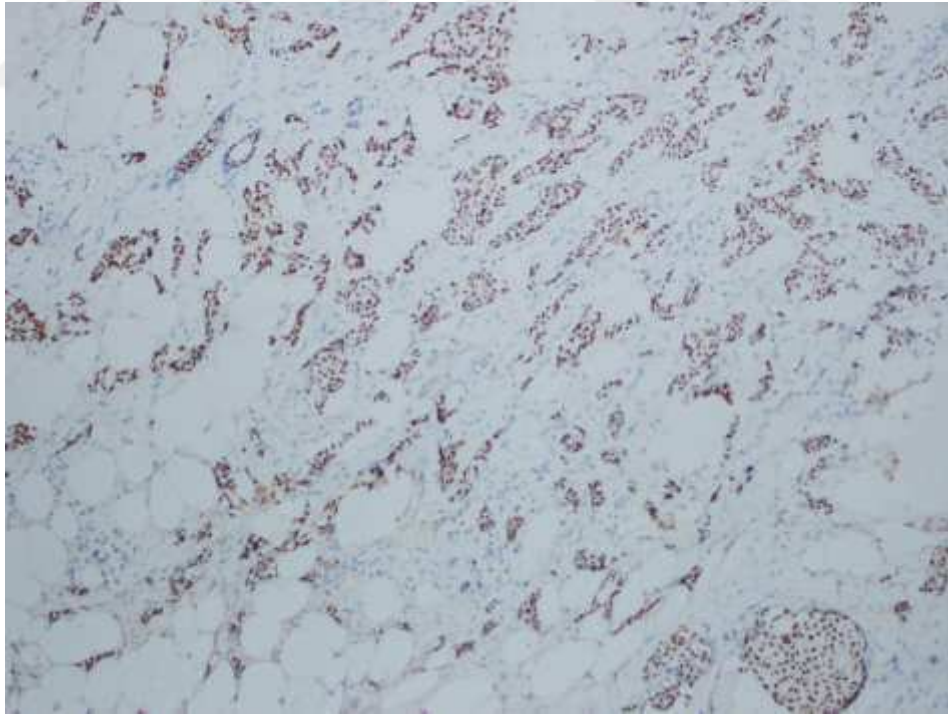
Şekil 19. İnvaziv papiller karsinom (H&E x40)



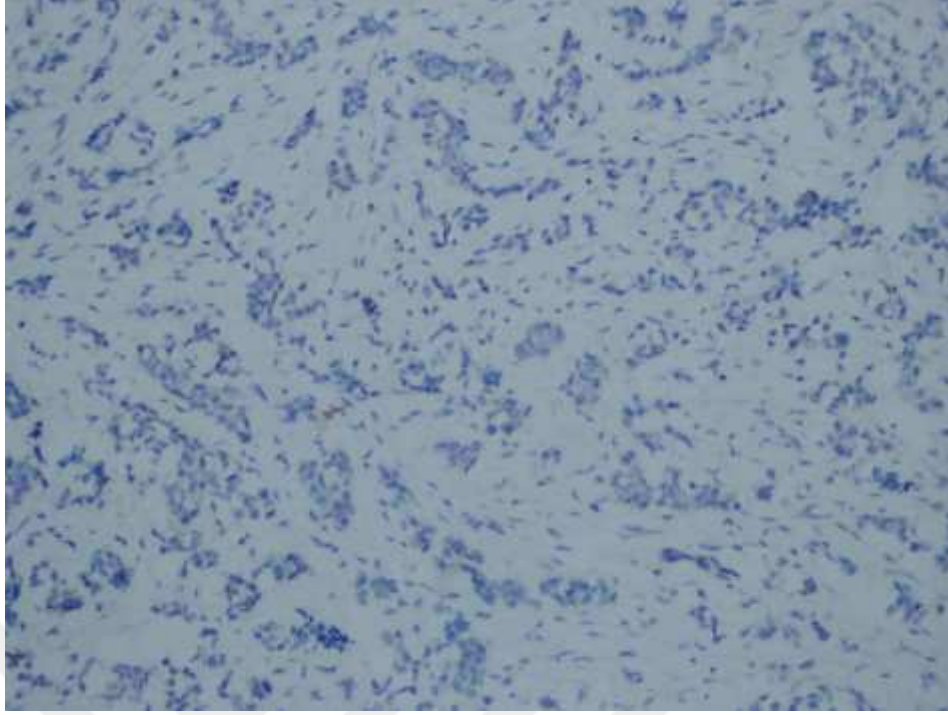
Şekil 20. Apokrin diferansiasyon gösteren invaziv karsinom



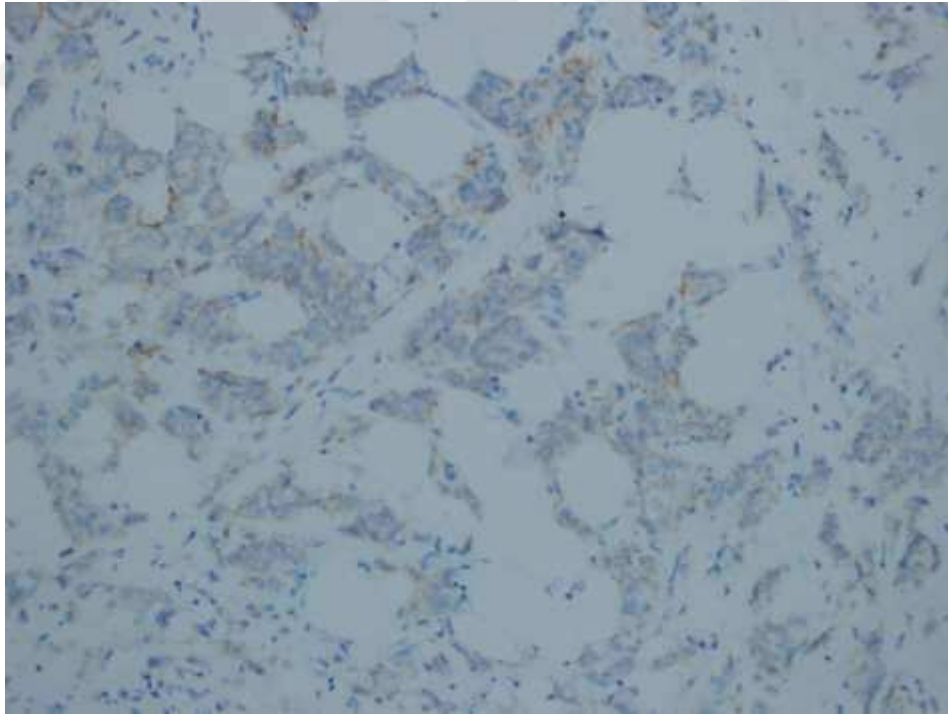
Şekil 21. Tümör hücrelerinde nükleer ER pozitifliği (x100)



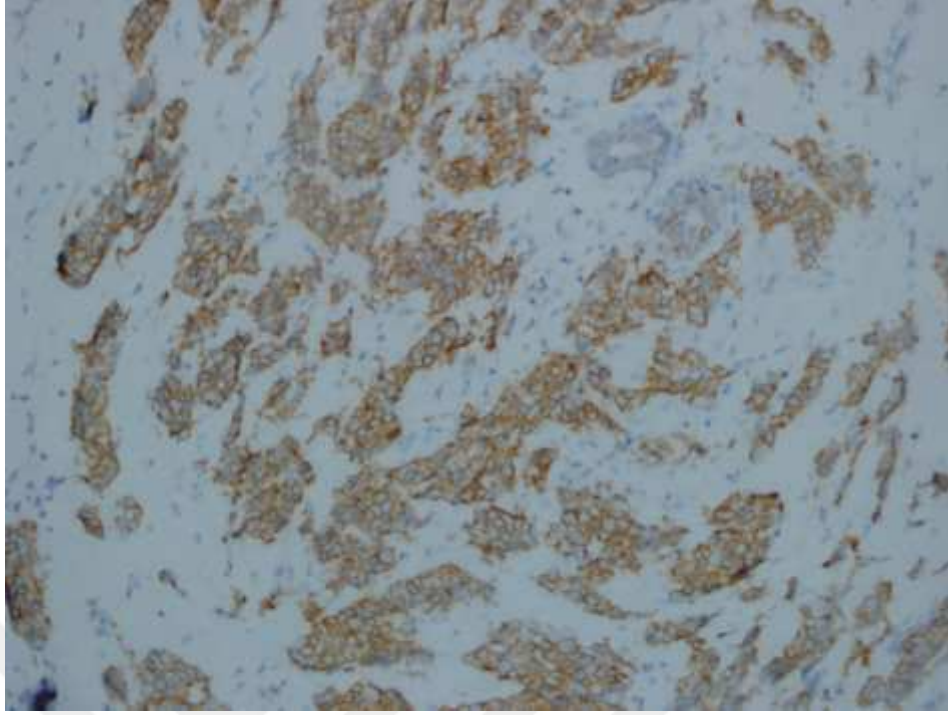
Şekil 22. Tümör hücrelerinde nükleer PR pozitifliği (x100)



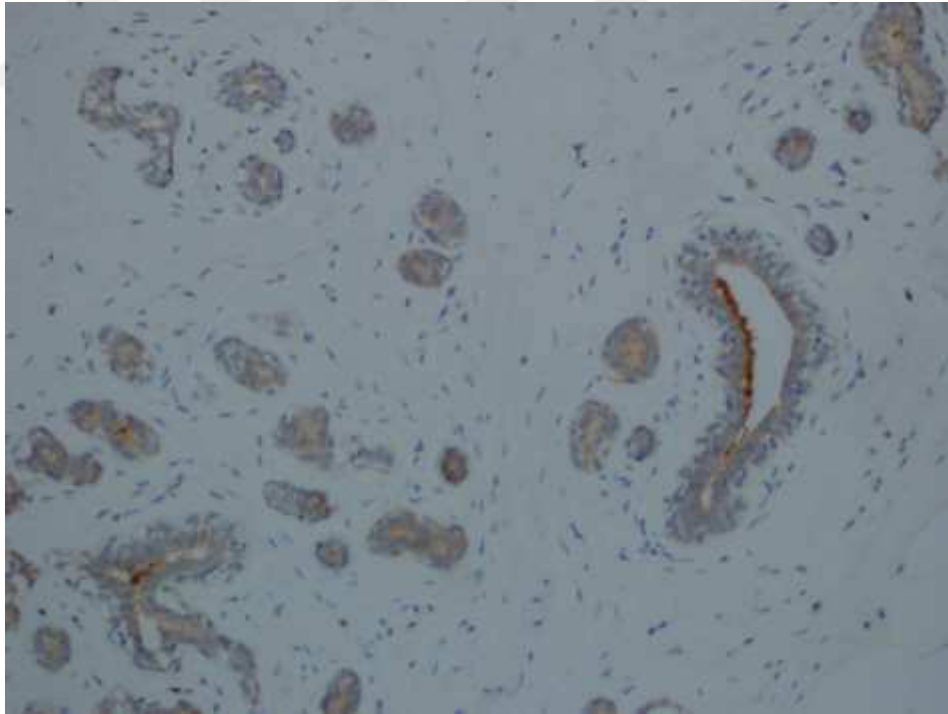
Şekil 23. HER2 ile negatif boyanma (Skor 0) (x200)



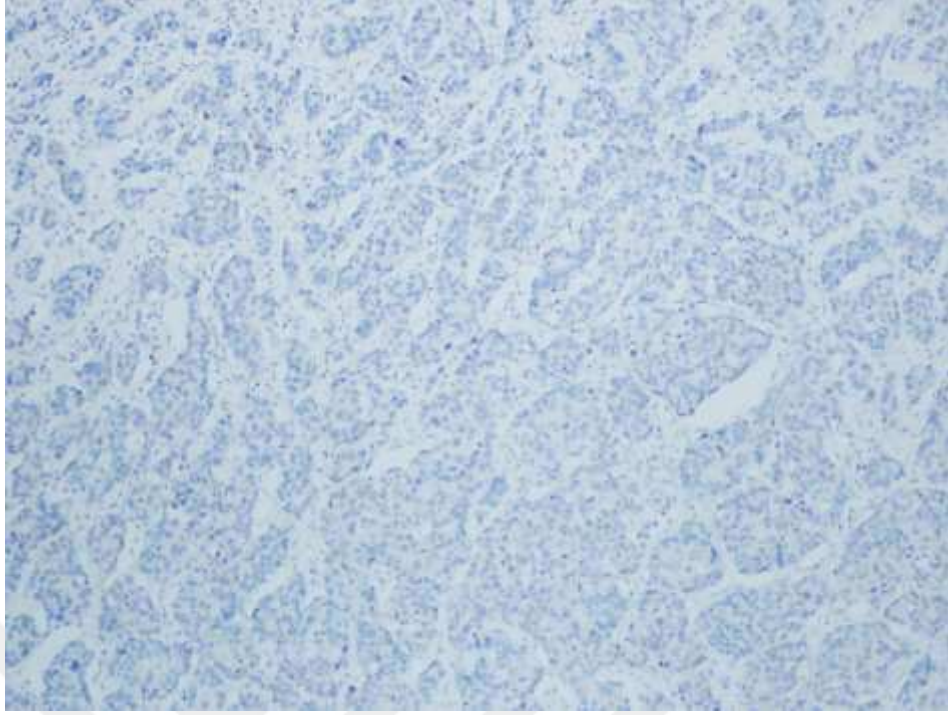
Şekil 24. HER2 ile negatif boyanma (Skor 1) (x200)



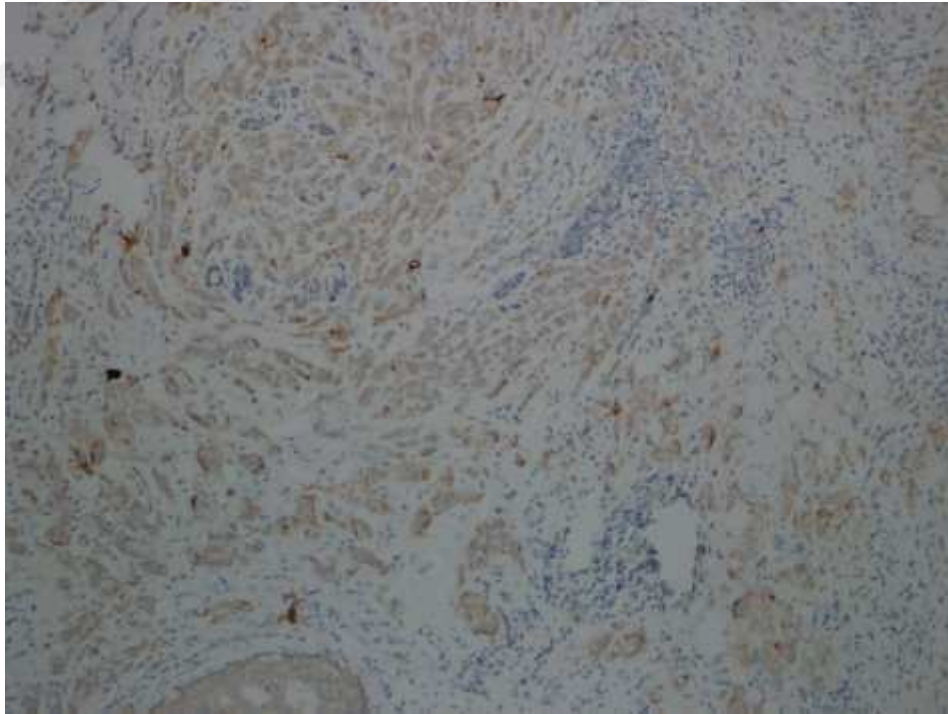
Şekil 25. HER2 ile pozitif boyanma (Skor 3) (x200)



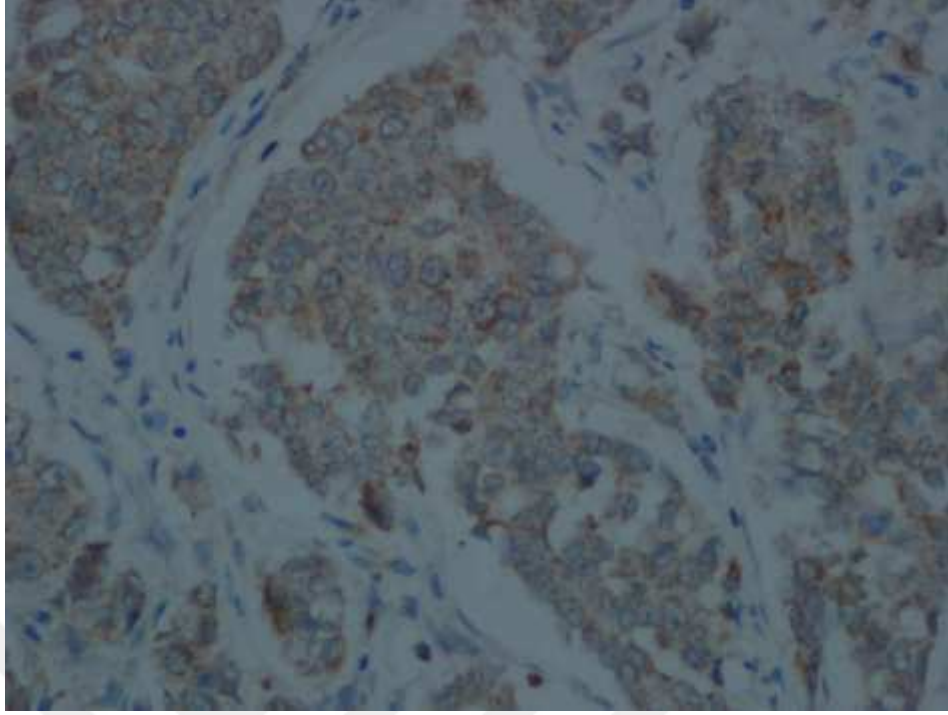
Şekil 26. Lcn-2 ile normal duktus ve asinüs yapılarında boyanma (x100)



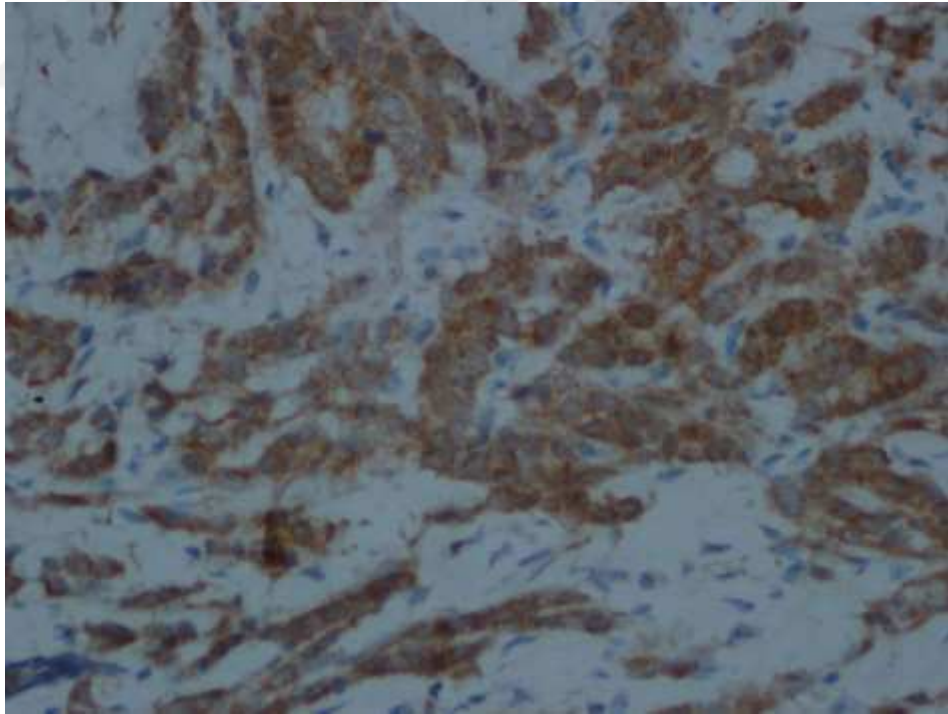
Şekil 27. Tümör hücrelerinde Lcn-2 negatifliği (x100)



Şekil 28. Lcn-2 ile tümör hücrelerinde 1 şiddetinde soluk boyanma (x100)



Şekil 29. Lcn-2 ile tümör hücrelerinde 2 şiddetinde orta şiddette boyanma (x400)



Şekil 30. Lcn-2 ile tümör hücrelerinde 3 şiddetinde kuvvetli boyanma (x400)

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, dünyada kadınlarda en sık görülen kanser olup tüm kanserlerin %25,1'ini oluşturmaktadır (1). Ayrıca kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (2). Dünya çapında her yıl yaklaşık 1,7 milyon meme kanseri vakası teşhis edilmektedir (14). İnvaziv meme kanserinin görülme sıklığı son yıllarda gelişmişlik düzeyi düşük ve orta olan ülkelerde giderek artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise postmenopozal dönemde hormon kullanımının azalmasına bağlı olarak 2000li yılların başında insidans azalmıştır. Ancak yaşlanan nüfusla birlikte global yük genel olarak artmıştır. Görülme sıklığı ayrıca coğrafi olarak değişir. En yüksek risk altındaki gruplar Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika'dır; burada kadınların %8-9'una 75 yaşından önce invaziv meme karsinomu teşhisi konmaktadır (13).

T.C. Sağlık Bakanlığı 2016 yılı verilerine göre ülkemizde meme kanseri insidansı 45,6/100000 olarak tespit edilmiştir. Kadınlarda tüm yaşlarda görülen kanserlerin %24,8'ini meme kanseri oluşturmaktadır. 15-24 yaş grubu arasında meme kanseri %3,1 oranında, 25-49 yaş grubu arasında %34,6 oranında ve 50-69 yaş grubu arasında %14,9 oranında görülmektedir (42).

Meme kanserinde Scarff-Bloom Richardson derecelendirmesinin şu anda yaygın olarak kabul gören Nottingham modifikasyonu tümör derecelendirmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Literatürde kötü tümör derecesine sahip olguların, iyi tümör derecesine sahip olgulara göre daha yüksek nüks ve metastaz oranına sahip olduğu doğrulanmıştır (43, 44).

İnvaziv meme kanseri histolojik tiplerinden tübüler karsinom, kribriform karsinom ve müsinöz karsinom gibi bazı özel tipler İDK-NOS'tan prognoz olarak daha iyi gidişe sahip tümörlerdir. Bununla birlikte mikropapiller karsinom ve apokrin diferansiasyon gösteren invaziv karsinom gibi bazı özelleşmiş tipler daha kötü prognoz gösterirler (13, 43).

Meme kanserinde en önemli prognostik faktör olarak kabul edilen parametrelerden biri de aksiller lenf nodu tutulumudur. Hastalıksız sağ kalım ve toplam sağ kalım pozitif lenf nodu sayısı ile ters orantılıdır (5).

Meme kanserlerinde ER ve PR durumu zayıf prognostik parametreler olmakla birlikte endokrin tedaviye yanıtı belirleyen en önemli prediktif faktörlerdir. Bu nedenle tüm patoloji raporlarında belirtilmelidir. HER2 durumu ise hem prognostik hem de kemoterapötik ajanlara cevabı belirleyen önemli bir prediktif faktördür (5).

Meme kanseri proliferasyonu, hastalık agresivitesinin değerlendirilmesinde ve dolayısıyla özellikle kemoterapi ile ilgili olarak terapötik karar vermede dikkate alınması gereken önemli bir parametredir. Ki67, skorlama değerleri hakkında uluslararası bir fikir birliğinin olmaması nedeniyle evrensel olarak kullanılmamakta veya resmi olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte, prognozu ve potansiyel kemoterapi yararını belirlemede dereceye ek olarak klinik değeri olabilir (13).

Lenfovasküler alanlarda tümör varlığı çalışmalarda prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Özellikle T1 ve lenf nodu negatif tümörlerde LVİ tespiti aksiller lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazında artmış risk ile ilişkilidir (5).

TİL değerlendirmesi, bir prognostik belirteç olarak önem kazanmaktadır. Yüksek sayıda TİL, üçlü negatif ve HER2 pozitif meme karsinomlarında daha iyi sonuç ve neoadjuvan tedaviye daha iyi yanıt ile ilişkilidir. TİL'ler, standart adjuvan/neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen erken evre üçlü negatif meme kanserlerinde uzak rekürrensiz sağ kalım, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım tahminlerini iyileştirmede güçlü bir prognostik değere sahiptir (13).

Meme kanserinin prognozunda cinsiyet, yaş, tümör derecesi, tümör evresi, tümör tipi, hormon reseptörleri, HER2 ekspresyon durumu, Ki67 proliferasyon indeksi, lenfovasküler durum, TİL ve cerrahi sınırların durumu önemli rol oynamaktadır (13). Hastalık tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser olması ve önemli ölçüde ölüme neden olması nedeniyle prognostik faktörler üzerindeki araştırmalar büyük önem taşımaktadır.

Lcn-2, tümörlerin hücre dışı matriksinde eksprese edilir, EMT'yi düzenler ve kanser hücrelerinin çoğalmasında rol oynamaktadır (8).

Yapılan çalışmalarda Lcn-2'nin, çeşitli epitelyal kanserlerde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (35). Son çalışmalar, Lcn-2'nin bazı meme kanserli hastaların karsinom dokularında, serumlarında ve idrarında yüksek oranda eksprese edildiğini bildirmiştir (30).

Artmış Lcn-2 ekspresyonunun, artmış tümör hücresi motilitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Lcn-2'nin tümör büyümesi ve metastaz sırasında hücre dışı matriks yeniden şekillenmesi için gerekli olan kritik bir enzimatik aktivite olan MMP-9'u stabilize ettiği gösterilmiştir ve Lcn-2, epitelden mezenkime geçişi düzenleyerek meme kanserinin ilerlemesini destekleyebildiği öne sürülmüştür (38).

5.1. LCN-2'NİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONU İLE KLİNİKOPATOLOJİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızda bölümümüzde tanı almış invaziv meme karsinomu olgularında Lcn-2 ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi, diğer prediktif ve prognostik faktörlerle ve klinikopatolojik verilerle ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

Literatüre göre meme kanseri, erkeklerde kanser tanılarının % 0,5'ten azını ve tüm meme kanseri vakalarının % 1'ini oluşturmaktadır (45, 46). Bizim çalışmamızda yer alan 264 hastanın 262'si kadın (%99,2), 2'si (%0,8) erkek hastadan oluşmaktadır. Bu oran literatürle benzer görünümde izlenmiştir. Erkek hastaların 2'sinde de Lcn-2 negatif olarak izlenmiştir. Kadın hastaların 165'inde Lcn-2 pozitifken, 97 kadın hastada Lcn-2 negatif olarak saptanmıştır. Ancak cinsiyet ile Lcn-2 arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,140$, $p>0,05$).

Meme kanserlerinin çoğunluğu postmenopozal dönemde tespit edilmektedir ancak meme kanseri çocukluktan yaşlılığa her yaşta gelişebilmektedir (17). Vakaların dörtte üçü 50 yaşın üzerindeki bireylerde görülürken, 35 yaş altı kadınlarda nadiren (<%5) görülmekle birlikte bu yaş grubunda daha agresif seyretmektedir ve kemoterapi ihtiyacı daha fazladır (13, 47).

Literatürde erken yaştaki meme kanserli olgularda Lcn-2 ekspresyonunun artmış olduğuna yönelik makaleler bulunsa da birçok çalışmada Lcn-2 ile yaş arasında ilişki olmadığı gösterilmektedir (48-50).

Çalışmamızda olguların yaş dağılımı 27-87 arasında izlenmiştir. Ortalama yaş 52 olup bulgularımız literatürle uyumlu bulunmuştur. Yaş ile immünohistokimyasal Lcn-2 boyaması arasındaki ilişki anlamlı görülmemiştir ($p=0,669$).

Yapılan çalışmalarda kadınlarda meme karsinomunun sağ memeye oranla sol memede ve üst-dış kadranda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (51, 52).

Çalışmamızda 264 hastanın 141'inde (%53,4) tümör sağ memede, 123'ünde (%46,6) sol memede lokalize olarak izlenmiştir. Bulgularımız literatürle uyumlu olmamakla birlikte tümör lokalizasyonu ile Lcn-2 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,464$).

Bauer ve arkadaşları çalışmalarında İDK-NOS vakalarının %94'ünde Lcn-2'nin eksprese edildiğini belirtmişlerdir. 20 lobüler karsinom olgusundan sadece 1'i ve 11 tübüler karsinom olgusundan hiçbirinde Lcn-2 ile pozitif immünreaktivite saptamamışlardır. Bir başka çalışmada Villodre ve arkadaşları da Lcn-2 ekspresyonunun İDK-NOS tümör tipinde anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir (48, 50).

Çalışmamızda İDK-NOS, lobüler karsinom, müsinöz karsinom, invaziv papiller karsinom, metaplastik karsinom, apokrin diferansiasyon gösteren invaziv karsinom ve mikst tip karsinom tanılı olgulara Lcn-2 immünohistokimyasal olarak uygulanmış olup Lcn-2 boyanması ile tümör tipi arasındaki ilişki anlamlı görülmemiştir ($p=0,454$).

Kurozumi ve arkadaşları çalışmalarında tümör boyutu arttıkça Lcn-2 nükleer ekspresyon kaybının arttığını belirtmişlerdir. Ancak tümör boyutu ile Lcn-2 sitoplazmik ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (8). Literatürde başka çalışmalarda da tümör boyutu ile Lcn-2 boyanması arasındaki ilişki anlamsız olarak tespit edilmiştir (53, 54).

Çalışmamızda literatürdeki çalışmalarla uyumlu olacak şekilde tümör boyutu ile Lcn-2 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,919$).

Literatürde pek çok çalışmada yüksek dereceli tümörlerde Lcn-2 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (36, 39, 48). Bauer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada histolojik derecesi 2 veya 3 olan olgularda histolojik derecesi 1 olan olgulara göre daha yüksek oranda Lcn-2 ekspresyonu tespit etmişlerdir (46).

Wenners ve arkadaşları 650 olgu ile yaptıkları çalışmada Lcn-2 ekspresyonunun tümör derecesiyle ilişkisinin olmadığını saptamışlardır (49, 53). Benzer şekilde Cramer ve arkadaşlarının çalışmasında da histolojik tümör derecesi ile Lcn-2 boyanması arasında ilişki bulunamamıştır (51).

Çalışmamızda da 3 grupta incelenen histolojik tümör derecesi ile Lcn-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,413$).

Üçlü negatif meme kanserleri yüksek nüks ve metastaz oranları gösteren, agresif tümör progresyonu ve kötü prognoz ile ilişkili meme kanseri subtipidir. Sistemik terapötik ajanlar dışında hedefe yönelik tedavi için yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi, kansere bağlı mortalitenin azaltılmasında ve hastalıksız sağ kalımın uzatılmasında önemli rol oynamaktadır. Literatürde üçlü negatif meme kanserlerinde Lcn-2 ekspresyonunun arttığı ve Lcn-2'nin bağımsız kötü prognostik faktör olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur (36, 50).

Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine Lcn-2'nin, üçlü negatif meme kanseri subtipinde diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde nükleer ve sitoplazmik ekspresyon kaybı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Çalışmalarda Lcn-2'nin ER ile ters orantılı olduğu ve ER negatif tümörlerde daha fazla eksprese edildiği bu nedenle de kötü prognozla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (7, 55, 56). Çalışmamızda ise literatürün aksine Lcn-2 ekspresyonu ER pozitif tümörlerde anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,038$).

Hu ve arkadaşlarına ait çalışmada ve diğer benzer çalışmalarda artmış Lcn-2 ekspresyonunun PR negatifliği ile anlamlı ilişkisi olduğu bildirilmiştir (36, 39, 57). Bizim olgularımızda Lcn-2 boyanması ile PR ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,119$).

Literatürde birçok çalışmada Lcn-2'nin HER2 pozitif olan tümörlerde daha yüksek oranda eksprese edildiği tespit edilmiştir. Bu durum Lcn-2'nin kötü prognostik faktör olabileceği yönündeki düşünceleri destekler niteliktedir (8, 38, 48). Bununla birlikte bazı çalışmalarda Lcn-2 ekspresyonu ile HER2 pozitifliği arasında ilişki saptanmamıştır (49, 54). Bizim çalışmamızda literatürün çoğu ile uyumlu olacak şekilde Lcn-2 ekspresyonu ile HER2 pozitifliği arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Meme kanserlerinde Ki67 proliferasyon indeksi de prognoz belirlemede kullanılan yöntemlerden biridir. Çalışmalarda Ki67 proliferasyon indeksinin yüksekliği ile Lcn-2 arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (36, 39). Çalışmamızda literatürün aksine Ki67 proliferasyon indeksi ile Lcn-2 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,119$).

Literatürde bazı çalışmalar Lcn-2 ekspresyonunun lenfovasküler invazyon ve metastatik lenf nodu varlığı ile anlamlı ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (8, 48, 57). Bununla birlikte Wenners ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ve diğer bir çalışmada lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı durumu ile Lcn-2 arasında anlamlı ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (49, 54). Bizim olgularımızda da lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ile Lcn-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,218$).

Literatürde çok sayıda çalışmada Lcn-2'nin EMT'yi ve metastaz için önemli bir enzim olan MMP-9'u düzenleyerek uzak metastaz riskini artırdığı savunulmuştur (50, 58, 59). Bununla birlikte Cramer ve arkadaşları çalışmalarında Lcn-2 ekspresyonu ile uzak metastaz arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (53). Çalışmamızda literatürde çoğu çalışmada bildirilenin aksine Lcn-2 değeri pozitif olan hastalarda uzak metastaz görülme sıklığının, Lcn-2 değeri negatif olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,043$).

Lcn-2 birçok çalışmada yüksek evre ve kötü prognoz gösteren tümörlerle ilişkili bulunmuştur. Hu ve arkadaşlarına ait çalışma ve birkaç çalışmada yüksek evre tümörlerde Lcn-2 ekspresyonunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (36, 50). Çalışmamızda literatürde belirtilen bulguların aksine tümör evresi ve Lcn-2 boyanması arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,283$).

Literatürde TİL varlığı, DKİS varlığı ve nekroz varlığının Lcn-2 ile ilişkisini inceleyen çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda invaziv tümöre eşlik eden DKİS saptanan olgularda Lcn-2 ekspresyonunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,018$). Nekroz eşlik eden vakalarda Lcn-2'nin nekroz olmayan vakalara göre daha düşük oranda eksprese olduğu saptanmıştır ($p=0,033$). TİL varlığı ile Lcn-2 ekspresyonu arasındaki ilişki ise anlamlı bulunmamıştır ($p=0,706$).

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve hala tüm dünyada önemli ölçüde mortaliteye neden olan bir hastalıktır. Sistematik terapötik ajanlar dışında hedefe yönelik tedavi için yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi, kansere bağlı mortalitenin azaltılmasında ve hastalıksız sağ kalımın uzatılmasında önemli rol oynamaktadır.

264 meme kanseri vakası ile yaptığımız çalışmada Lcn-2 ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi, diğer prediktif ve prognostik faktörlerle ve klinikopatolojik verilerle ilişkisinin saptanması ve literatürdeki verilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Literatürde Lcn-2'nin genç hasta yaşı, İDK-NOS tümör tipi, artmış tümör boyutu, ileri tümör derecesi, ER/PR negatifliği, yüksek Ki67 proliferasyon indeksi, lenfovasküler invazyon varlığı, metastatik lenf nodu varlığı, uzak metastaz varlığı ve ileri tümör evresi gibi kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğu, böylece Lcn-2'nin bağımsız bir prognostik belirteç olabileceği ancak geniş serilerle daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümör boyutu, tümör derecesi, PR durumu, Ki67 proliferasyon indeksi, lenfovasküler invazyon ve metastatik lenf nodu varlığı ve tümör evresi ile Lcn-2 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Lcn-2 ekspresyonu olan tümörlerde immünohistokimyasal olarak HER2 pozitifliği görülme oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatürün aksine ER pozitif tümörlerde Lcn-2'nin daha fazla eksprese edildiği, üçlü negatif grupta ekspresyon kaybı olduğu ve uzak metastaz yapmayan tümörlerde daha yüksek oranda boyanma gösterdiği saptanmıştır.

Bulgularımız Lcn-2'nin prognoz belirlemede kullanılabilecek bir biyobelirteç olmadığını düşündürmekle birlikte Lcn-2'nin kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğuna dair çalışmaların varlığı nedeniyle bu konuda daha geniş serilerle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

SBÜ Ankara SUAM Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda invaziv meme karsinomu tanısı almış 264 hastada, tümörde Lipocalin-2 immunekspresyonunun immünohistokimyasal yöntem ile değerlendirilmesi ve antikorun ekspresyon durumu ile klinik ve prognostik histopatolojik bulguların karşılaştırılması amacıyla yaptığımız çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Çalışmamızda 264 olguluk meme kanserli hasta grubunda; tümör hücrelerinde Lcn-2 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş olup, diğer prediktif ve prognostik faktörler ve klinikopatolojik verilerle ilişkisi değerlendirilmiştir.
- Olguların 165'inde (%62,5) Lcn-2 pozitif iken 99'unda (%37,5) negatif bulunmuştur.
- Tümör hücrelerinde Lcn-2 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet ve tümör lokalizasyonu gibi klinikopatolojik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Lcn-2 ekspresyonu görülen tümörlerde tümör tipi, tümör boyutu ve tümör derecesi arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.
- Lcn-2'nin, üçlü negatif meme kanseri subtipinde diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde nükleer ve sitoplazmik ekspresyon kaybı olduğu saptanmıştır.
- Lcn-2 ekspresyonu olan tümörlerde immünohistokimyasal olarak ER ve HER2 pozitifliği görülme oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
- Lcn-2 ekspresyonu ile immünohistokimyasal PR ve Ki67 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Tümör hücrelerinde Lcn-2 ekspresyonu ile metastatik lenf nodu sayısı ve lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.
- Lcn-2 ekspresyonu olan tümörlerde uzak metastaz görülme oranının daha düşük olduğu saptanmıştır.

- Lcn-2 ekspresyonu ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- DKİS eşlik eden invaziv tümörlerde Lcn-2 ekspresyonunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
- Tümör hücrelerinde Lcn-2 ekspresyonu ile TİL ve nekroz varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.



7. KAYNAKÇA

1. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016;17(S3):43-6.
2. Bakanlığı TCS. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı- Türkiye Kanser İstatistikleri. 2016. 2016
3. ÇAKIR S, Kafadar MT, Arslan ŞN, Türkan A, Berrin K, Aydın İ. Meme kanseri tanısı konmuş kadınlarda risk faktörlerinin güncel veriler ışığında gözden geçirilmesi. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*. 2016;2(3):186-94.
4. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(19):10869-74.
5. Schnitt SJ, Collins LC. *Biopsy interpretation of the breast*: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
6. Eren T, Anadolu Z, Özyalvaç F, Özemir İ, İşbilen B, Baysal H, et al. Memenin selim ve habis hastalıklarında serum nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin ile kanser antijeni 15-3 düzeylerinin tanıs ve prognostik değeri. *Cukurova Medical Journal*. 2016;41(1):87-96.
7. Yang J, Bielenberg DR, Rodig SJ, Doiron R, Clifton MC, Kung AL, et al. Lipocalin 2 promotes breast cancer progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(10):3913-8.
8. Kurozumi S, Alsaeed S, Orah N, Miligy IM, Joseph C, Aljohani A, et al. Clinicopathological significance of lipocalin 2 nuclear expression in invasive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020;179(3):557-64.
9. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2011;54(1):91-5.
10. Seltzer V. The breast: embryology, development, and anatomy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1994;37(4):879-80.
11. Sternberg SS, Mills SE, Carter D. *Sternberg's diagnostic surgical pathology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
12. Shier D, Butler J, Lewis R. *Hole's essentials of human anatomy & physiology*: McGraw-Hill Education; 2018.
13. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2):181-5.
14. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast cancer epidemiology, prevention, and screening. *Progress in molecular biology and translational science*. 2017;151:1-32.

15. Naeem M, Hayat M, Qamar SA, Mehmood T, Munir A, Ahmad G, et al. Risk factors, genetic mutations and prevention of breast cancer. *Int J Biosci.* 2019;14(4):492-6.
16. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy.* 2019;11:151.
17. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book: Elsevier Health Sciences;* 2017.
18. Shoemaker ML, White MC, Wu M, Weir HK, Romieu I. Differences in breast cancer incidence among young women aged 20–49 years by stage and tumor characteristics, age, race, and ethnicity, 2004–2013. *Breast cancer research and treatment.* 2018;169(3):595-606.
19. Tsang J, Tse GM. Molecular classification of breast cancer. *Advances in anatomic pathology.* 2020;27(1):27-35.
20. Buzdar A. The place of chemotherapy in the treatment of early breast cancer. *British journal of cancer.* 1998;78(4):16-20.
21. Subik K, Lee J-F, Baxter L, Strzepek T, Costello D, Crowley P, et al. The expression patterns of ER, PR, HER2, CK5/6, EGFR, Ki-67 and AR by immunohistochemical analysis in breast cancer cell lines. *Breast cancer: basic and clinical research.* 2010;4:117822341000400004.
22. Kono M, Fujii T, Lim B, Karuturi MS, Tripathy D, Ueno NT. Androgen receptor function and androgen receptor–targeted therapies in breast cancer: a review. *JAMA oncology.* 2017;3(9):1266-73.
23. Kim M, Kim HJ, Chung YR, Kang E, Kim E-K, Kim SH, et al. Microinvasive carcinoma versus ductal carcinoma in situ: a comparison of clinicopathological features and clinical outcomes. *Journal of breast cancer.* 2018;21(2):197.
24. Mathew A, Rajagopal PS, Villgran V, Sandhu GS, Jankowitz RC, Jacob M, et al. Distinct pattern of metastases in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2017;77(6):660.
25. Poirier É, Desbiens C, Poirier B, Boudreau D, Jacob S, Lemieux J, et al. Characteristics and long-term survival of patients diagnosed with pure tubular carcinoma of the breast. *Journal of surgical oncology.* 2018;117(6):1137-43.
26. Mo C-H, Ackbarkhan Z, Gu Y-Y, Chen G, Pang Y-Y, Dang Y-W, et al. Invasive cribriform carcinoma of the breast: a clinicopathological analysis of 12 cases with review of literature. *International journal of clinical and experimental pathology.* 2017;10(9):9917.
27. Lu K, Zhang W, Ye H, Lao L, Zhou X, Yao S, et al. Clinicopathological and genomic features of breast mucinous carcinoma. *The Breast.* 2020;53:130-7.

28. Hao S, Zhao Y-Y, Peng J-J, Ren F, Yang W-T, Yu K-D, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast had no difference in prognosis compared with invasive ductal carcinoma: a propensity-matched analysis. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-8.
29. Provenzano E, Gatalica Z, Vranic S. Carcinoma with apocrine differentiation. *World Health Organization*; 2019.
30. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing tumor infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: part 2: TILs in melanoma, gastrointestinal tract carcinomas, non-small cell lung carcinoma and mesothelioma, endometrial and ovarian carcinomas, squamous cell carcinoma of the head and neck, genitourinary carcinomas, and primary brain tumors. *Advances in anatomic pathology*. 2017;24(6):311.
31. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *Jama*. 2019;321(3):288-300.
32. Li C, Chan YR. Lipocalin 2 regulation and its complex role in inflammation and cancer. *Cytokine*. 2011;56(2):435-41.
33. Bratt T. Lipocalins and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*. 2000;1482(1-2):318-26.
34. Kehrer JP. Lipocalin-2: pro- or anti-apoptotic? *Cell Biology and Toxicology*. 2010;26(2):83-9.
35. Yang J, McNeish B, Butterfield C, Moses MA. Lipocalin 2 is a novel regulator of angiogenesis in human breast cancer. *The FASEB Journal*. 2013;27(1):45-50.
36. Hu C, Yang K, Li M, Huang W, Zhang F, Wang H. Lipocalin 2: a potential therapeutic target for breast cancer metastasis. *OncoTargets and therapy*. 2018;11:8099.
37. Yang J, Moses MA. Lipocalin 2: a multifaceted modulator of human cancer. *Cell cycle*. 2009;8(15):2347-52.
38. Leng X, Ding T, Lin H, Wang Y, Hu L, Hu J, et al. Inhibition of lipocalin 2 impairs breast tumorigenesis and metastasis. *Cancer research*. 2009;69(22):8579-84.
39. Leng X, Wu Y, Arlinghaus RB. Relationships of lipocalin 2 with breast tumorigenesis and metastasis. *Journal of cellular physiology*. 2011;226(2):309-14.
40. Gao JJ, Swain SM. Luminal a breast cancer and molecular assays: a review. *The oncologist*. 2018;23(5):556.
41. Beckers RK, Selinger CI, Vilain R, Madore J, Wilmott JS, Harvey K, et al. Programmed death ligand 1 expression in triple-negative breast cancer is associated with tumour-infiltrating lymphocytes and improved outcome. *Histopathology*. 2016;69(1):25-34.

42. Fatih Kara BK. Türkiye Kanseri İstatistikleri, 2016. In: Bakanlık S, editor. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2019.
43. Hayes DF, Isaacs C, Stearns V. Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2001;6(4):375-92.
44. Contesso G, Mouriessse H, Friedman S, Genin J, Sarrazin D, Rouesse J. The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: a study of 1,010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy. *Journal of Clinical Oncology*. 1987;5(9):1378-86.
45. Liu N, Johnson KJ, Ma CX. Male breast cancer: an updated surveillance, epidemiology, and end results data analysis. *Clinical breast cancer*. 2018;18(5):e997-e1002.
46. Yadav S, Karam D, Bin Riaz I, Xie H, Durani U, Duma N, et al. Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century. *Cancer*. 2020;126(1):26-36.
47. Dafni U, Tsourti Z, Alatsathianos I. Breast cancer statistics in the European union: incidence and survival across European countries. *Breast Care*. 2019;14(6):344-53.
48. Bauer M, Eickhoff JC, Gould MN, Mundhenke C, Maass N, Friedl A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a predictor of poor prognosis in human primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2008;108(3):389-97.
49. Weners AS, Mehta K, Loibl S, Park H, Mueller B, Arnold N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) predicts response to neoadjuvant chemotherapy and clinical outcome in primary human breast cancer. *PLoS One*. 2012;7(10):e45826.
50. Villodre ES, Hu X, Larson RA, Finetti P, Gomez K, Balema W, et al. Lipocalin 2 promotes inflammatory breast cancer tumorigenesis and skin invasion. *bioRxiv*. 2021.
51. Weiss HA, Devesa SS, Brinton LA. Laterality of breast cancer in the United States. *Cancer Causes & Control*. 1996;7(5):539-43.
52. Perkins CI, Hotes J, Kohler BA, Howe HL. Association between breast cancer laterality and tumor location, United States, 1994–1998. *Cancer Causes & Control*. 2004;15(7):637-45.
53. Cramer EP, Glenthøj A, Häger M, Juncker-Jensen A, Engelholm LH, Santoni-Rugiu E, et al. No effect of NGAL/lipocalin-2 on aggressiveness of cancer in the MMTV-PyMT/FVB/N mouse model for breast cancer. *PLoS One*. 2012;7(6):e39646.
54. Stoesz SP, Friedl A, Haag JD, Lindstrom MJ, Clark GM, Gould MN. Heterogeneous expression of the lipocalin NGAL in primary breast cancers. *International journal of cancer*. 1998;79(6):565-72.

55. Drew BG, Hamidi H, Zhou Z, Villanueva CJ, Krum SA, Calkin AC, et al. Estrogen receptor (ER) α -regulated lipocalin 2 expression in adipose tissue links obesity with breast cancer progression. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(9):5566-81.
56. Wang Y, Zeng T. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin protein as a biomarker in the diagnosis of breast cancer: A meta-analysis. *Biomedical reports*. 2013;1(3):479-83.
57. Ding T. Involvement of lipocalin 2 in leukemia and breast cancer: The University of Texas Graduate School of Biomedical Sciences at Houston; 2009.
58. Shi H, Gu Y, Yang J, Xu L, Mi W, Yu W. Lipocalin 2 promotes lung metastasis of murine breast cancer cells. *Journal of experimental & clinical cancer research*. 2008;27(1):1-9.
59. Ören B, Urosevic J, Mertens C, Mora J, Guiu M, Gomis RR, et al. Tumour stroma-derived lipocalin-2 promotes breast cancer metastasis. *The Journal of pathology*. 2016;239(3):274-85.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Fatma Aslan Yay
Doğum Yeri ve Tarihi	
Uyruğu	T.C.
Yabancı Dili	İngilizce
İletişim Adresi	
E-posta Adresi ve Telefon Numarası	

II. Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2010-2016	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
2006-2010	Sivas Fen Lisesi
1998-2006	Reşat Şemsettin Sırer İlköğretim Okulu

III. Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2016-2017	Pratisyen Doktor
2017-	Asistan Doktor

IV. Mesleki Deneyimi

2016-2017	Almus Devlet Hastanesi -Pratisyen Doktor
2017-	SBÜ Ankara SUAM Tıbbi Patoloji-Asistan Doktor

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI. Bilimsel İlgi Alanları

VII. Diğer Bilgiler

2018	28. Ulusal Patoloji Kongresi
2018	7. Patoloji Kış Okulu
2019	8. Patoloji Kış Okulu
2020	9. Patoloji Kış Okulu
2021	30. Ulusal Patoloji Kongresi

9. EKLER

EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	Fatma Aslan Yay
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Tıbbi Patoloji
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	SBÜ Ankara SUAM

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

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Sibel BEKTAŞ

Akademik Kurul Karar Tarihi:	24.02.2020
Karar No:	04/2020
Tez Konusu:	(X) Uygundur, () Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur, () Uygun değildir.

Ek:

1-Tez konusu onay formu

2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 26/02/2020-E.7783



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Fatma ASLAN YAY'ın Tez
Konusu Onayı

ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde Tıbbi Patoloji Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Fatma ASLAN YAY'ın tez konusu uygun bulunmuş olup onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA
Dekan

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Fatma Aslan Yayı
Kurumu	S.B.Ü Ankara SUAM
Uzmanlık Alanı	Tıbbi Patoloji
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	İnvaziv meme kansinolarında Lipocalin 2 ekspresyonunun immünhistokimyasal olarak değeriendirilmesi, klinikopatolojik, prognostik ve prediktif parametreler ile ilişkisinin belirlenmesi.
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Lipocalin 2 invaziv meme kansinolarında tümörün biyolojik davranışı ile ilişkili midir ve klinikopatolojik önemi var mıdır?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Araştırmacı, epitelial-mezenkiyal transisyon (EMT) meme kanseri progresyonu ve metastazında anahtar rol oynadığını ve Lipocalin 2'nin meme kanserinin ilerlemesinde, tümör davranışının belirlenmesinde, klinikopatolojik parametrelerle korelasyonda önemli bir marker olduğu düşünmektedir. Literatürde bu amaçla yapılan çalışmaların sayısı az olduğunu bildirmektedir.
3-Araştırma amacı (Objectives)	Bölümünde tanı almış invaziv meme kansinoma olgularında Lipocalin 2 ekspresyonunun immünhistokimyasal olarak değeriendirileceklerini ve bu bulguları hasta yaşı, cinsiyeti, tümör tipi, tümör grade'i, tümör boyutu, lenf nodu gibi bazı klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini irdelleyeceklerini söylemektedirler.
4-Hipotez (Hypothesis)	Lipocalin 2 ekspresyonu invaziv meme kansinolarında tümör davranışı ile ilişkili önemli biomarker olduğunu hipotez olarak ortaya koymaktadırlar.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Retropektif çalışma
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	SBÜ Ankara SUAM
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	2009-2019 yılları arasında invaziv meme kansinoma tanısı verilen hastaların mastektomi ve meme eksizyonel biyopsi materyalinden elde edilen Hematoksilan-Eozin ve immünhistokimyasal boyalı kesitler tekrar değeriendirilecek ve tümör bloklarına immünhistokimyasal olarak Lipocalin 2 uygulanarak değeriendirme yapılacaktır.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değerişkileri (Primary and Secondary Outcome)	Birincil sonuç değerişkeni: İnvaziv meme kansinolarında Lipocalin 2 ekspresyonunun tümör tipi, tümör grade'i, tümör boyutu ve lenf nodu ile ilişkisi. İkincil sonuç değerişkeni: İnvaziv meme kansinolarında Lipocalin 2 ekspresyonunun prognostik ve prediktif faktörlerle karşılaştırılması.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	Ocak 2009-Aralık 2019
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	400 olgu
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	parametrik ve ya non-parametrik testler
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	Etik olarak uygundur.
13- Anahtar kelimeler (Keywords)	Lipocalin 2, invaziv meme kansinoma
Hakemin kararı	Tez konusu uygundur.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Prof.Dr.Fügen Vardar Aker SBÜ Haydarpaşa Numune Saam Patoloji Bölümü 18.02.2020

EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E-20

292-no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nden "İnvaziv Meme Karsinomlarında Lipocalin 2 Ekspresyonlarının İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi, Klinikopatolojik, Prognostik ve Prediktif Parametreler ile İlişkisinin Belirlenmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

10.07/2020

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		İnvaziv Meme Kanserlerinde Lipoalın 2 Ekspresyonlarının İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi, Klinikopatolojik, Prognostik ve Prediktif Parametreler ile İlişkisinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		*
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Utocanlar Cad.No:89 Alındag/Ankara
	TELEFON	0312 598 36 00
	FAKS	0312 363-33 96
	E-POSTA	

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Sema HÜCÜMENÖĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Gözlemsel Çalışma	a- ☐		
		a-)Prospektif Gözlemsel(Oligu Kontrol,Kesitsel)	b- ☐		
		b-)Prospektif Çalışma	c- ☒		
		c-)Retrospektif Çalışma			
		FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☐				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐				
Diğer ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnvaziv Meme Kanserlerinde Lipocalin 2 Ekspresyonlarının İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi, Klinikopatolojik, Prognostik ve Prediktif Parametreler ile İlişkisinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 292/2020	Tarih: 09/07/2020	Yukarıda bilgileri verilen SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği'nden Prof.Dr.Sema HÜCÜMENÖĞÜ'nün soranlığında yapılmış ve Dr.Fatma ASLAN YAY'ın Tez çalışması olan "İnvaziv Meme Kanserlerinde Lipocalin 2 Ekspresyonlarının İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi, Klinikopatolojik, Prognostik ve Prediktif Parametreler ile İlişkisinin Belirlenmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel olarak bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
----------------------------	---

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Prof. Dr. Uğur KOÇER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Uğur KOÇER	Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Burcu DUYUR ÇAKIT	Fizik Tıp ve Rehabilitasyon	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Ayhan TEKİNER	Beyin ve Sinir Cerrahisi	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Hülya BAŞAR	Anestezi ve Reanimasyon	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Hatice ÇELİK	Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ağız Yarı ve Çene Cerrahisi	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Güney SOYDAN	Farmakoloji	Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Yunus Emre BULUT	Halk Sağlığı	Ankara Halk Sağlığı Müdürlüğü	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Öğr. Gör. Dr. Seyhan DEMİR, KARABULUT	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Bağcıkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		İnvaziv Meme Kanserlerinde Lipocalin 2 Ekspresyonlarının İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi, Klinikopatolojik, Prognostik ve Prediktif Parametreler ile İlişkisinin Belirlenmesi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-							
Prof. Dr. Nuriye ÖNÜLÜ	Göze Hastalıkları	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Rukiye SAÇ ÜNSAL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Av. Ömer Faruk KURTUL	Avukat	Ankara Barosu/Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Müh. Nebi ŞANALIR	Biyomedikal Mühendisi	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Öğr. Mustafa Sıddık ÖZCAN	Öğretmen	Ankara Kız Anadolu İman- Hatip Lisesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	