



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MEME KARSİNOMUNDA EPİTELYAL MEZENŞİMAL
DÖNÜŞÜMÜN E-KADHERİN, SNAİL, TGF- β , LYRİC VE
FİBRONEKTİN ANTİKORLARI İLE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine Ebru TAMİRCİ DENİZ

ANKARA, 2017



T.C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEME KARSİNOMUNDA EPİTELYAL MEZENŞİMAL
DÖNÜŞÜMÜN E-KADHERİN, SNAİL, TGF- β , LYRİC VE
FİBRONEKTİN ANTİKORLARI İLE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine Ebru TAMİRCİ DENİZ

TEZ DANIŞMANI:

Doç. Dr. Ebru Şebnem AYVA

ANKARA, 2017

25/12/2012 tarih ve KA12/119 nolu sayı

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Patolojiyle tanıştığım ilk günden itibaren, her alanda bize yol gösteren, bizleri daha iyi olmamız için teşvik eden, sadece zor günümüzde değil güzel günlerimizde de yanımızda olan, çalışma ortamımızı aile ortamına çeviren, başta anabilim dalı başkanımız ve nikah şahidim Prof. Dr. B. Handan ÖZDEMİR olmak üzere çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Özlem ÖZEN ve Prof. Dr. Nihan HABERAL REYHAN'a çok teşekkür ederim. Tezimin istatistikleri için akşam geç saatlere kadar bölümde kalan, tek tek emek veren Prof. Dr. B. Handan ÖZDEMİR'e ayrıca teşekkür ederim.

Tez danışmanım Doç. Dr. Ebru Şebnem AYVA'ya, tezimin her cümlesini aynı titizlikle değerlendirdiği, her ihtiyacım olduğunda beni aynı sabır ve hoşgörü ile karşıladığı, yazım aşamasında beni doğru noktalara yönlendirdiği ve daima destek olduğu için çok ama çok teşekkür ederim.

Değerli ablalarım Doç. Dr. Ayşen TERZİ, Yrd. Doç. Dr. Merih TEPEOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Eda YILMAZ AKÇAY, Yrd. Doç. Dr. Pelin BÖRCEK ve Yrd. Doç. Dr. Gonca ÖZGÜN'e bana öğrettikleri, danıştığım her konuda yardım ettikleri için çok teşekkür ederim.

Usta-çırak ilişkisi ile başlayan patoloji asistanlığımın başında çok şey öğrendiğim, yardımlarını asla unutamayacağım kıdemlilerim Uzm. Dr. Alev OK ATILGAN, Uzm. Dr. Semih KAZANCI ve Uzm. Dr. Firdevs Zeynep TAŞLICA TAŞTEPE'ye çok teşekkür ederim. Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, yoğun ve yorucu çalışma temposunda desteklerini hissettiğim ve onları tanıdığım için kendimi şanslı bulduğum arkadaşlarım başta Dr. Zeyneb TUNCA olmak üzere Dr. Çiğdem SERCAN ve Dr. Duygu TÜRKBEY ŞİMŞEK'e çok teşekkür ederim.

Çalışma ortamımızı daha keyifli hale getiren biyolog arkadaşlarım Ayşegül YÜCEL POLAT, Ceren GÜLGÖR, Melis DENİZ, Pınar AYDIN ve Başkent patoloji ailesinden ayrılan Özlem DEMİRKAN ve Funda GERÇEKER'e çok teşekkür ederim.

Yoğun iş tempolarına rağmen güler yüzleri, sabır ve yardımları için bölüm sekreterlerimiz Ayten ŞAHİN, Ümit YILMAZ, Neşe GÜNEŞ ve aramıza yeni katılan Gaye Gizem GİRGİNER ile Umut TİLEV'e teşekkür ederim.

Patoloji mutfağında birlikte çalıştığım arkadaşlarım Halil ÖZCAN, Fatma YALÇIN, Leyla BAŞKAN, Esra ASLAN, Hatice ÖZEN, Şeyma ÖZER, Yasemin YILMAZ, Cansu YANAL, Büşra KUMRU, Büşra CAN, Birgül Ceylan ÖZTÜRK, Merve

KÜÇÜKYAVUZ, Ebubekir BİRBEN ve tezime arşiv konusunda çok yardımcı olan Gülizar DANIŞMAN'a çok teşekkür ederim.

Güler yüzleri, samimiyetleri ve yardımları için, patolojinin kamera arkasında çalışan, işimizi kolaylaştıran Mustafa Akdemir ve Huriye Aksu'ya, güvenliğimiz Necip Aktaş'a ve eski güvenliğimiz Gülden Ünal'a teşekkür ederim.

Evlatları olduğum için onur ve mutluluk duyduğum, bana her anımda hep destek olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem Nuran TAMİRCİ ve babam Mehmet TAMİRCİ'ye, bana kardeş sevgisini tattıran ve insanın kardeşi olmasının ne demek olduğunu gösteren kardeşim Esat TAMİRCİ'ye çok teşekkür ederim. Yeni ailem annem Nermin DENİZ, babam Halil DENİZ, daha önce yaşadığım kız kardeş eksikliğini kapatan kardeşlerim Betül DENİZ GÖZMEN, Emine DENİZ ile ablam Fatma ERMİŞ'e ve ailemize yeni katılan Onur GÖZMEN'e, bana her ihtiyacım olduğunda destek oldukları, hep yanımda oldukları için çok teşekkür ederim. Bizleri büyütmeyle kalmayıp şimdi de oğlumu büyüten annelerim Nuran TAMİRCİ ve Nermin DENİZ'e ayrıca teşekkür ederim.

İyi günümde, kötü günümde, sevincimde, mutluluğumda hep yanımda olan, tezimi yazarken manevi desteğin yanı sıra benden teknik olarak da desteğini esirgemeyen, sevgili eşim Fatih DENİZ'e ve ona sahip olduğum için her gün şükrettiğim, bana dünyanın en güzel duygularını yaşatan, çok sevdiğim biricik oğlum Halil Eymen DENİZ'e çok teşekkür ederim.

Hepiniz iyi ki varsınız, hepimizi tanıdığım için çok mutluyum. Sizleri çok seviyorum...

Emine Ebru TAMİRCİ DENİZ

ANKARA, Temmuz 2017

ÖZET

Meme kanseri Türkiye’de ve dünyada kadınlarda en sık görülen, kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelen kanser türüdür. Tümör histopatolojisi, klinik seyri ve tedaviye verilen cevapları açısından incelendiğinde; bütün meme kanser tiplerinin kendine özgü bir moleküler çeşitliliği olduğu görülmektedir. Epitelyal-mezenşimal dönüşüm epitel hücresinin epitelyal özelliklerinin kaybı ve mezenşimal fenotip kazanması olarak tanımlanır. Karsinom hücrelerinde artmış agresif seyir, invazyon ve metastaz potansiyeli ile doğrudan ilişkilidir. Epitelyal-mezenşimal dönüşümde etkili rol oynayan moleküllerin bazıları E-kadherin, Snail, TGF- β , Lyric ve Fibronektin’dir.

Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’nda tanı almış 80 adet invaziv karsinom, NOS tanılı ve 30 adet duktal karsinoma in situ tanılı tümörlerde ve 30 adet redüksiyon mamoplasti ameliyatı olmuş normal meme dokusunda klinikopatolojik parametreler ile birlikte TGF- β , Snail, Lyric, E-kadherin ve Fibronektin antikolarının immünohistokimyasal olarak ekspresyonları incelenmiş, epitelyal-mezenşimal dönüşüm ve tümör invazyonu açısından farklarının olup olmadığını araştırılmıştır.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde immünohistokimyasal olarak artmış TGF- β , Lyric, Snail ve Fibronektin ekspresyonları ile azalmış E-kadherin ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu belirteçlerin, epitelyal-mezenşimal dönüşüm için biyobelirteç adayı olabileceği değerlendirilmektedir. Bu nedenle rutin klinik uygulamada kullanılmak üzere daha geniş serilerde ve farklı histolojik tiplerde invaziv meme karsinomlarında da çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, TGF- β , Lyric, Snail, Fibronektin, E-kadherin

ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer in women in both Turkey and in the world. It is the second most common cancer type in cancer-related deaths after lung cancer. When examined for tumor histopathology, clinical course and response to treatment; it appears that all breast cancer types have a unique molecular variety. Epithelial-mesenchymal transformation is defined as loss of epithelial characteristics of epithelial cells and to acquire mesenchymal phenotype. Increased aggressive trend in carcinoma cells is directly associated with invasion and metastatic potential. Some of the intracellular molecules that are transcriptionally affected by the epithelial-mesenchymal transition are E-cadherin, Snail, TGF- β , Lyric and Fibronectin.

In our study, 80 tumors with invasive breast carcinoma and 30 ductal carcinoma in situ diagnosed in Baskent University Faculty of Medicine Department of Pathology were studied. TGF- β , Snail, Lyric, E-cadherin and Fibronectin expressions were examined along with clinicopathologic characteristics in invasive breast carcinoma without specific features and ductal carcinoma in situ and investigated whether there were any differences in terms of epithelial-mesenchymal transformation and tumor invasion.

When the results of our study were evaluated, immunohistochemically increased TGF- β , Lyric, Snail and Fibronectin expressions and decreased E-cadherin expression were found to be associated with poor prognosis. It is considered that these markers may be biomarker candidates for epithelial-mesenchymal transition. It has been concluded that, in order to be used in routine clinical practice there is a need for studies on invasive breast carcinomas in larger series and in different histological types.

Key Words: Breast cancer, TGF- β , Lyric, Snail, Fibronektin, E-kadherin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	x
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xiii
RESİMLER.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2. MEME ANATOMİSİ.....	5
2.2.1. Memenin Arterleri.....	6
2.2.2. Memenin Venleri.....	7
2.2.3. Memenin Sinirleri	8
2.2.4. Memenin Lenfatikleri.....	8
2.3. MEME HİSTOLOJİSİ	9
2.4. MEME FİZYOLOJİSİ	10
2.4.1. Foliküler Faz	10
2.4.2. Luteal Faz.....	11
2.4.3. Menstrüasyon	11
2.4.4. Gebelikte Meme	11
2.4.5. Laktasyonda Meme	12
2.4.6. Menopoz Sonrası.....	12
2.5. İNVAZİV MEME KARSİNOMU	12
2.5.1. Meme Tümörlerinin Sınıflandırılması.....	12
2.5.2. İnsidansı ve Epidemiyolojisi	15
2.5.3. Etyolojisi	18
2.5.4. Görüntüleme yöntemleri ve tarama	22
2.5.5. Spesifiye Edilemeyen İnvaziv Meme Karsinomu (İnvaziv Karsinom, NOS)	23
2.6. MEME MATERYALLERİNİN MAKROSKOPİK ÖRNEKLEMESİ.....	25
2.6.1. Kor-iğne Biyopsileri.....	25
2.6.2. Eksizyonel Biyopsiler.....	25
2.6.3. Re-eksizyon Materyalleri	26

2.6.4.	Mastektomi Materyalleri	27
2.6.5.	Duktal Karsinoma İn Situ	28
2.7.	MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER.....	29
2.7.1.	Evreleme	30
2.7.2.	Aksiller lenf nodu tutulumu	34
2.7.3.	Tümör boyutu.....	34
2.7.4.	Histolojik Tip	34
2.7.5.	Histolojik Derecelendirme	34
2.7.6.	Lenfovasküler invazyon	37
2.7.7.	Uzak metastaz	37
2.7.8.	Hastanın yaşı	37
2.7.9.	Tümör hücre proliferasyonu.....	37
2.7.10.	Östrojen ve Progesteron reseptör durumu	37
2.7.11.	HER2 durumu.....	38
2.7.12.	Gen Ekspresyon Profili.....	38
2.8.	MEME KANSERİNDE TEDAVİ	39
2.9.	EPİTELYAL MEZENŞİMAL DÖNÜŞÜM	39
2.10.	KULLANILAN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER HAKKINDA BİLGİLER.....	44
2.10.1.	TGF- β (Transforming Growth Factor Beta).....	44
2.10.2.	E-kadherin	46
2.10.3.	Fibronektin	46
2.10.4.	Snail.....	47
2.10.5.	Lyric	48
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1.	OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ	49
3.2.	HEMATOKSİLEN&EOZİN BOYALI KESİTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	49
3.3.	İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA YÖNTEMLERİ	49
3.4.	İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK BOYANAN KESİTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	50
3.4.1.	E-kadherin Antikoru ile Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi	50
3.4.2.	Fibronektin Antikoru ile Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi	52
3.4.3.	TGF- β Antikoru ile Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi	54
3.4.4.	Snail Antikoru ile Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi.....	55
3.4.5.	Lyric Antikoru ile Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi	56
3.5.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	58
4.	BULGULAR	59
4.1.	KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERİN SONUÇLARI	59
4.2.	İNVAZİV KARSİNOMLARDA KLİNİKOPATOLOJİK VERİLER İLE ER, PR, HER2 ANTİKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	64

4.3.	İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR.....	66
4.3.1.	E-kadherin Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki.....	68
4.3.2.	Snail Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki	69
4.3.3.	TGF- β Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki.....	70
4.3.4.	Lyric Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki	71
4.3.5.	Fibronektin Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki	74
4.3.6.	Duktal Karsinoma İn Situ ile İmmünohistokimyasal Verilerin İlişkisi	75
5.	TARTIŞMA.....	81
6.	SONUÇLAR.....	89
7.	KAYNAKÇA.....	92

KISALTMALAR

- AJCC:** American Joint Committee on Cancer
- ECM:** Ekstrasellüler matriks
- EMT:** Epitelyal-mezenşimal dönüşüm
- H&E:** Hematoksilen eosin
- TGF- β :** Transforming growth factor- β
- WHO:** Dünya sağlık örgütü
- NOS:** Spesifiye edilemeyen
- Lyric:** Lysine-rich CEACAM-1-associated protein
- HR:** Hormon reseptörü
- ER:** Östrojen reseptörü
- PR:** Progesteron reseptörü
- HER2:** Human epidermal growth factor receptor 2
- HRT:** Hormon replasman tedavisi
- VKİ:** Vücut kitle indeksi
- BRCA1:** Breast cancer gene 1
- BRCA2:** Breast cancer gene 2
- DKIS:** Duktal karsinoma in situ
- ITC:** İzole tümör hücreleri
- ASCO:** Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu
- CAP:** Amerikan Patoloji Grubu
- HIV-1:** İnsan immün yetmezlik virüsü tip 1
- GP120:** Glikoprotein 120
- TNF- α :** Tümör necrosis factor- α
- T β RI:** Transforming growth factor- β Reseptör I
- T β RII:** Transforming growth factor- β Reseptör II
- T β RIII:** Transforming growth factor- β Reseptör III
- LVİ:** Lenfovasküler invazyon
- PNİ:** Perinöral invazyon

TABLolar

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü Meme Tümörleri Sınıflandırması (World Health Organization Classification of Tumors 2012)	13
Tablo 2.2. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre kadınlarda en sık görülen ilk 5 kanserin dağılımı	16
Tablo 2.3. Meme kanseri risk faktörleri, yüksek risk grubu ve rölatif risk değerleri (46)	19
Tablo 2.4. Primer Tümör Boyutunun Patolojik Olarak Sınıflaması (AJCC 2017) (63)	31
Tablo 2.5. Bölgesel Lenf Nodlarının Patolojik Olarak Sınıflaması (AJCC 2017).....	32
Tablo 2.6. Uzak Metastaz Sınıflaması (AJCC 2017).....	33
Tablo 2.7. Meme karsinomlarının TNM sınıflamasına göre evrelendirilmesi (AJCC 2017)	33
Tablo 2.8. Tübül/gland formasyonu, pleomorfizm ve mitoz göre histolojik derecelendirme (WHO Classification of Tumors of the Breast, Lyon, 2012)	35
Tablo 2.9. Işık mikroskopunda bir büyük büyütme alanına göre mitotik aktivite eşik değerleri (WHO Classification of Tumors of the Breast, Lyon, 2012)	36
Tablo 2.10. Toplam skora göre histolojik derecelendirme (WHO Classification of Tumors of the Breast, Lyon, 2012).....	36
Tablo 2.11. Gen ekspresyon profiline göre meme kanseri alt tipleri	38
Tablo 4.1. Gruplara göre ortalama yaş bilgileri.....	59
Tablo 4.2. Olguların sigara, alkol, HRT kullanımı ve aile öyküsü bilgisi	59
Tablo 4.3. Çalışma gruplarına göre tümör lokalizasyonu.....	60
Tablo 4.4. İnvaziv karsinomlu olguların klinikopatolojik bulguları	62
Tablo 4.5. İnvaziv tümörlerde ortalama hasta yaşı, tümör çapı ve Ki-67 proliferasyon indeksleri ile klinikopatolojik verilerin karşılaştırılması	63
Tablo 4.6. İnvaziv karsinomlarda tümörün pT evresi, pN evresi, klinik evre, hormon reseptörüne göre alt tiplendirme, PNI, LVI, lenf nodu metastazı, histolojik derece, mitoz skoru ile ER, PR ve HER2 antikorlarının karşılaştırılması	67
Tablo 4.7. E-kadherin, Snail, Lyric, TGF- β ve Fibronektin antikorlarının invaziv karsinomdaki ekspresyon ifadeleri ve yüzdeleri.....	68
Tablo 4.8.1. İnvaziv karsinomlarda tümörün pT evresi, pN evresi, klinik evre, hormon reseptörüne göre alt tiplendirme, PNI, LVI, lenf nodu metastazı, histolojik derece, mitoz skoru ile E-kadherin ve Snail antikorlarının değerlendirilmesi	72
Tablo 4.8.2. İnvaziv karsinomlarda tümörün pT evresi, pN evresi, klinik evre, hormon reseptörüne göre alt tiplendirme, PNI, LVI, lenf nodu metastazı, histolojik derece, mitoz skoru ile Lyric, TGF- β ve Fibronektin antikorlarının değerlendirilmesi	73
Tablo 4.9. Ekstrakapsüler yayılım ile immünohistokimyasal belirteçler arasındaki ilişki	74
Tablo 4.10. Çalışma gruplarına göre duktal karsinoma in situ tipi ve nükleer derecesi	76
Tablo 4.11. Duktal karsinoma in situ alanlarında E-kadherin, Snail, Lyric, TGF- β ve Fibronektin antikorlarının ekspresyon ifadeleri ve yüzdeleri	77

Tablo 4.12.1. İnvaziv karsinomlardaki duktal karsinoma in situ alanlarında E-kadherin ve Snail antikoru ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi	78
Tablo 4.12.2. İnvaziv karsinomlardaki duktal karsinoma in situ alanlarında TGF- β , Lyric ve Fibronektin antikoru ile parametrelerin ilişkisi	79
Tablo 4.13. Kullanılan immünohistokimyasal belirteçlerin, birbirleri ve invaziv tümörün ER, PR, HER2 durumu, Ki-67 indeksi ile korelasyonu.....	80

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Memenin normal embriyolojik gelişimi. A. Meme tomurcuğu. B. Meme tomurcuğunun göğüs duvarına doğru büyümesi. C. Sekonder tomurcuk formasyonu oluşumu. D. Meme lobüllerinin gelişimi. E. Meme lobüllerinin radial olarak büyüyüp dallanarak içe çökük meme başı ile birleşmesi	4
Şekil 2.2. Memenin duktal lobüler ünitesi.....	6
Şekil 2.3. Memenin arteriyel ve venöz dolaşımı	7
Şekil 2.4. Memenin lenf nodlarının derecelendirilmesi.....	8
Şekil 2.5: Hormonal etki ile memede oluşan değişimler. A. Gebelik öncesi erişkin dönem, B. Gebelik dönemi, C- Süt verme dönemi, D. Menopoz	11
Şekil 2.6. Kadınlarda en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımları	15
Şekil 2.7. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları	16
Şekil 2.8. Meme Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları.....	17
Şekil 2.9. Türkiye’de 2011-2015 yılları arasında ölüm nedeni istatistikleri (1)	17
Şekil 2.10. A. Mediolateral oblik pozisyonda yanlış negatif olarak raporlanmış mamogram. B. Aynı hastanın sagittal magnetik rezonans görüntülemesinde spiküler uzanımlar ve işaretli eksizyonel biyopsi sonucu invaziv karsinom (63)	23
Şekil 2.11. İşaretli eksizyonel meme biyopsisi (sağ meme) oryantasyonu ve örneklenmesi.....	26
Şekil 2.12. Modifiye radikal mastektomi (sağ meme) oryantasyonu ve örneklenmesi	28
Şekil 2.13. Karsinom hücrelerinin epitelyal özelliğini kaybedip mezenşimal karakter kazanması (6)	39
Şekil 2.14. Snail kaynaklı EMT ile ilişkili sinyal yollarının şematik diyagramı (93)	40
Şekil 2.15. Epitelyal mezenşimal dönüşümde görevli moleküllerin şematik görünümü (94)	41
Şekil 2.16. Epitelyal mezenşimal dönüşümde bazal membranın bozulması (109).....	43
Şekil 2.17. Epitelyal mezenşimal dönüşüm ile tümör hücrelerinin hematojen ve lenfojen yayılımı (109)	43
Şekil 2.18. Meme kanserinde epitelyal mezenşimal dönüşüm ile tümör hücrelerinin diğer doku veya organlara yayılımı (109)	44
Şekil 2.19. Meme gelişiminde ve meme kanserinde TGF-β’nin rolü (115)	45
Şekil 2.20. E-kadherin ekspresyonunun azalması, hücrel adezyonun yok olmasına ve hücrelerin hareketliliklerinin artmasına neden olması (123).....	46
Şekil 2.21. Snail’in yapısı (93)	47
Şekil 2.22. EMT’yi NF-kappaB, Ha-ras, PI3K/Akt ve Wnt/beta-catenin sinyal yolları indükleyerek invazyon yeteneğini arttırması (131).	48

RESİMLER

Resim 3.1. E-kadherin antikoruna ile invaziv tümörde kuvvetli (skor 3) boyanma (x200 büyütme).....	51
Resim 3.2. E-kadherin antikoruna ile invaziv tümörde ekspresyon kaybı (x200 büyütme)	52
Resim 3.3. Fibronektin antikoruna ile invaziv tümörde artmış ekspresyon (x200 büyütme).....	53
Resim 3.4. Fibronektin antikoruna ile invaziv tümörde düşük ekspresyon (x200 büyütme)	53
Resim 3.5. TGF- β antikoruna ile invaziv tümörde artmış ekspresyon (x200 büyütme).....	54
Resim 3.6. TGF- β antikoruna ile invaziv tümörde düşük ekspresyon (x200 büyütme)	55
Resim 3.7. Snail antikoruna ile invaziv tümörde artmış ekspresyon (x200 büyütme)	56
Resim 3.8. Snail antikoruna ile invaziv tümörde düşük ekspresyon(x200 büyütme).....	56
Resim 3.9. Lyric antikoruna ile invaziv tümörde artmış ekspresyon (x200 büyütme).....	57
Resim 3.10. Lyric antikoruna ile invaziv tümörde düşük ekspresyon (x200 büyütme)	58

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri Türkiye’de ve dünyada kadınlarda en sık görülen, kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra 2. sırada gelen kanser türüdür. Kadınlarda görülen kanserlerin % 25’i meme kanseridir (1). Meme kanserlerinin büyük çoğunluğunu spesifik edilemeyen invaziv meme kanserleri (invaziv karsinom, NOS) oluşturmaktadır.

Meme kanseri klinik, morfolojik ve moleküler düzeyde farklılık gösterir. Bu heterojenite tümör histopatolojisi, klinik seyir ve tedaviye verilen cevaplar açısından incelendiğinde, bütün meme kanseri çeşitlerinin kendine özgü bir moleküler portresi olduğu ortaya çıkmıştır (2).

Epitelyal mezenşimal dönüşüm (EMT) epitel hücresinin epitelyal özelliklerinin kaybı ve mezenşimal fenotip kazanması olarak tanımlanabilir. Karsinom hücrelerinde EMT, artmış agresif gidiş, invazyon ve metastaz potansiyeli ile ilişkilendirilmektedir (3). Malignitenin progresyonunda önemli bir basamak olduğuna inanılmaktadır. Epitelyal mezenşimal dönüşüm, karsinom hücrelerinin ana tümör kitlesinden ayrılarak, uzak dokulara göçünü kolaylaştırmakta ve metastatik kitle gelişimine neden olmaktadır (4).

Epitelyal hücrelerde eksprese edilen, önemli bir adezyon molekülü olan E-kadherin genindeki mutasyonlar ya da ekspresyonunun azalması hücrel adezyonun yok olmasına ve hücrelerin hareketliliklerinin artmasına neden olmaktadır (5). Bu da artmış doku mobilitesine neden olarak tümör invazyonunu kolaylaştırmaktadır (6). Dolayısıyla E-kadherin kanser gelişimi ve metastazında önemli rol oynamaktadır (7).

Transforming growth faktör- β (TGF- β), hücrenin farklılaşma durumu, lokal sitokin çevresi ve lokal TGF- β seviyesine bağlı olarak pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar özelliklere sahip pleiotropik bir sitokindir (8). Normal ve tümörojenik EMT’de önemli rol oynar. TGF- β EMT’yi kanonikal (SMAD bağımlı) ve non-kanonikal (SMAD bağımlı olmayan) yollarla uyarır (9). TGF- β , SMAD bağımlı yolda, Snail-1 ekspresyonunu uyararak, E-kadherin ekspresyonunu baskılamaktadır (10).

Snail, kanser hücrelerinde EMT'nin önemli indükleyicilerindendir ve E-kadherin ekspresyonunu baskırlar (11, 12). Bununla birlikte TGF- β sinyali ve hipoksi gibi tümör mikro ortamından birçok EMT uyarıcı sinyal molekülü Snail'i aktive ederek EMT'nin

indüksiyonunu sağlar (13). Epitelyal tümörlerin EMT işlemi sırasında Snail'in etkisi ile Fibronektin'de ekspresyon artışı meydana gelir (14).

Fibronektin, adezyonda rol oynayan bir glikoproteindir. Normal yetişkin meme dokusunda eksprese edilmemekle birlikte meme tümörlerinin stromasında artan mRNA ve protein seviyeleri bildirilmiştir (15). Yüksek düzeyde bir Fibronektin ekspresyonu meme kanseri mortalitesinde artış ile ilişkilidir ve meme kanseri hastalarında kötü prognozu öngörmeye yararlı bir belirteç olabilir (16).

Lysine-rich CEACAM-1-associated protein (Lyric), diğer bir adıyla Metadherin, çoğu insan malignitesinde yüksek seviyelerde bulunan ve "astrocyte elevated gene-1" olarak da isimlendirilen bir proteindir (17). Meme kanserinde, Lyric'in aşırı ekspresyonunun, metastatik yayılımı kolaylaştırdığı, kemorezistans ve kötü klinik gidiş ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (18). Lyric, EMT de rol oynayan Snail'in ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu özelliği ile Lyric, TGF- β sinyal yolağı üzerinden EMT'de etkili olabilmektedir (19).

Bu çalışmadaki amacımız invaziv karsinom, NOS ve sadece duktal karsinoma in situ tanısı alan tümörler ile normal meme dokusunda klinikopatolojik parametreler ile birlikte TGF- β , Snail, Lyric, E-kadherin ve Fibronektin ekspresyonlarını incelemek, epitelyal mezenşimal dönüşüm, tümör invazyonu ve tümör progresyonu açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Embriyolojisi

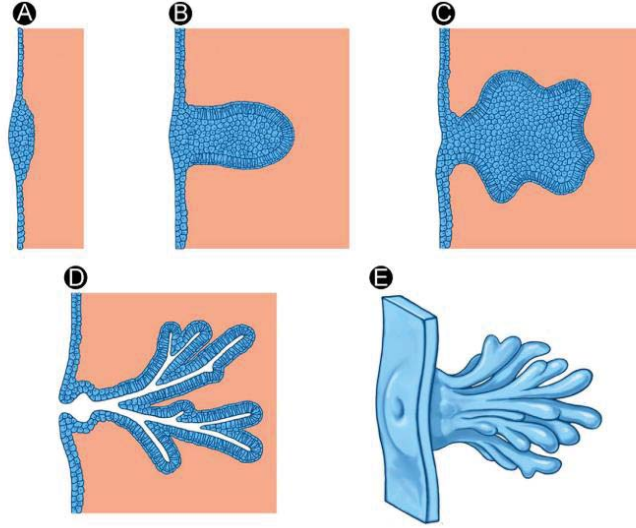
Meme bezleri puberte, gebelik, laktasyon ve involüsyon dönemlerinde değişiklik gösteren, süt üretimi gibi özel bir fonksiyonu bulunan, ektoderm kökenli apokrin ter bezleridir. Maternal prolaktin, plasental östrojen ve progesteron meme bezi gelişimini uyarır. Meme bezinin gelişimi; epitelyal ve mezenşimal etkileşimlerle, meme ucunun oluşumu ve meme bezinin gelişimi olarak iki fazdan oluşur (Şekil 2.1) (2).

Gestasyonun dördüncü haftasında ektodermin kalınlaşmasıyla meme dokusunun köken aldığı meme kristalları belirir. Beşinci haftada ise embriyonun ventral kısmında üst ve alt ekstremite tomurcukları arasında, aksilladan inguinal bölgeye kadar bilateral ektoderm kalınlaşması oluşur. Bu kabarıklığa “süt çizgisi” denir ve primer meme tomurcuğu buradan gelişir. Oluşumu takiben bantların çoğu geriler ve meme kabartısını oluşturdukları pektoral bölge dışındaki yerlerden silinirler. Eğer primitif süt bandının gerilemesinde ya da dağılımında bir yetersizlik olursa aksesuar meme dokusu oluşur (20). Geç fetal dönemde meme uçları içeriye dönük olup meme çukuru olarak isimlendirilir. Meme başı doğumdan sonra meme çukurundan gelişir (21).

Meme bezleri gelişimi sırasında primer tomurcuktan birçok sekonder tomurcuk gelişir. Fetal dolaşımdan gelen plasental seks hormonlarının etkisiyle sekonder tomurcuklar kanalize olur (22). Pektoral bölgede yoğun interlober fibröz septalarla birbirinden ayrılan 15-25 kadar lob meydana gelir (23). Her lobta 20-40 kadar lobül bulunur. Lobüller meme bezinin esas yapısal birimini oluştururlar. Bunların sayıları ve büyüklükleri yaşa ve fizyolojik şartlara göre değişir. Laktiferöz duktusların öncülü olan bu yapılar, meme başını oluşturacak olan küçük epitelyal çıkıntıya açılırlar. Doğumda sadece ana laktiferöz kanallar gelişmiştir. Memelerin gelişimi pubertede tamamlanır (24).

İntrauterin dönemde fetal meme çeşitli hormonların etkisi altındadır. Fetal yaşamın erken evrelerinde meme gelişimi seks steroid hormonlarından bağımsızdır. Yaklaşık dördüncü ayda meme parankimi geçici olarak testosterona karşı duyarlı hale gelir. Testosteron epitelyal sap etrafında yoğunlaşan mezenkimi stimüle ederek meme tomurcuğunun deri altında izole olmasını sağlarken alveolar duktal sistemin gelişimini önler (25). Belirgin bir testosteron maruziyeti yoksa epitelyal tomurcuklar kanalize olmaya

başlar ve 20-32. haftada süt duktusları oluşur. Memenin lobüloalveoler gelişimi 32 ile 40. haftalar arasında olur ve bu dönemde spesifik hormonal dalgalanmalardan kısmen bağımsızdır (26).



Şekil 2.1. Memenin normal embriyolojik gelişimi. A. Meme tomurcuğu. B. Meme tomurcuğunun göğüs duvarına doğru büyümesi. C. Sekonder tomurcuk formasyonu oluşumu. D. Meme lobüllerinin gelişimi. E. Meme lobüllerinin radial olarak büyüyüp dallanarak içe çökük meme başı ile birleşmesi

(Jesinger RA, Breast Anatomy for the Interventionalist, Techniques in Vascular and Interventional Radiology, 2014)

Doğuma yakın dönemde fetal meme dokusu maternal ve plasental steroidlerden ve prolaktinden etkilenir ve primordial süt kanallarından geçici süt salgılanması izlenebilir (22). Doğumda maternal seks steroidleri ve prolaktinin çekilmesi ile glandlarda basit duktus organizasyonuna dönüş olur ve bu sekretuar aktivite hayatın birinci veya ikinci ayında sona erer. Doğumda ve çocukluk döneminde memede sadece rudimenter duktuslar bulunur. Yeni doğanda rudimenter meme bezi erkek ve kadında eşittir (27).

Prepubertal dönemde meme dokusu, laktiferöz sinüsler ve laktiferöz duktuslardan oluşur. Bu dönemde meme dokusunda asinüs ve lobül yapıları gelişmemiş durumdadır. Pubertede hipofizer FSH ve LH overlerinden östrojen salgılanmasını uyarır. Östrojen uyarısı ile memeler büyür ve olgunlaşır. Erken adölesan dönemde overlerin östrojen sentezi progesteron sentezinden fazladır. Gelişmekte olan memeye östrojenin etkisi longitudinal duktal büyümeyi ve terminal duktül tomurcuklarının oluşumunu stimüle etmektedir (28). Meme mezenşiminden farklı olan periduktal bağ doku ve yağ dokunun miktarı artar (22).

Pubertede mamografik olarak meme çok dens ve homojen görülür. Erişkin memesinde progesterona yanıt olarak lobüllerin oluşumu ile karakterize olan glandüler gelişimin ikinci evresi oluşur (29).

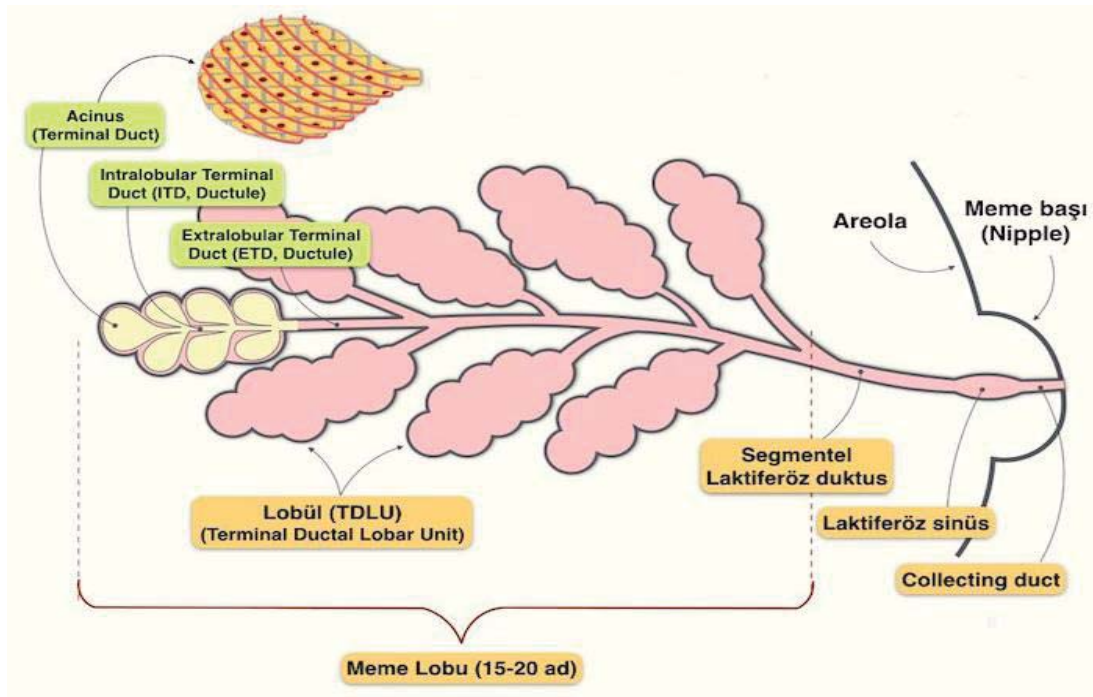
2.2. Meme Anatomisi

Meme bezleri subkutan olarak anterior ve lateral torasik duvarda lokalizedir. Meme erkeklerde rudimenterdir. Kızlarda puberteye ulaştınca gelişir ve büyür. Memenin şekli ve büyüklüğü kişiden kişiye göre değişiklik göstermekle birlikte gebelik ve emzirme dönemlerinde boyutu artar (30).

Göğüs ön duvarının lateral kısmında kalan bölge “regio pectoralis” olarak isimlendirilir. Meme pektoral fasyanın önünde yer alır ve normalde submammarian bir alanla pektoral fasyadan ayrılmaktadır (31). Bu alanın varlığı, pektoral fasyanın altında bulunan pektoralis major, serratus anterior ve eksternal oblik kas gruplarıyla ilişkili olarak memenin rahat mobilitesini sağlamaktadır. Meme laterale doğru sternumun lateral kenarından orta kotluk altı çizgisine kadar ve yukarıdan aşağıya doğru 2. kottan 6. kote kadar uzanmaktadır. İnsanlarda meme dokusu dört tabaka içermektedir. Bunlar deri, deri altı dokusu, meme bezi ve meme altı gevşek bağ dokusudur (32).

Memenin ana gövdesine “corpus mammae” adı verilir. Koltuk altına doğru uzanan kuyruğun adı “processus axillaris”dir. İki meme arasındaki oluğa “sulcus mammarium” denir. Memenin ön ortasında “papilla mammaria” adı verilen bir meme başı çıkıntısı mevcuttur. Papilla mammarianın üstündeki noktasal çıkıntılara da “tubercula areolae” denir. Papilla mammarianın etrafında “areolae mammae” adı verilen 15-20 mm çapında pigmente bir saha bulunur. Areolae mammae'nin rengi gebelikte genellikle koyulaşır ve çapı genişler. Areolae mammae içerisinde “glandula areolares” denilen yağ salgılayan bezler bulunur. Areolae mammae'nin dermis tabakasının altında ince bir tabaka halinde sirküler olarak yerleşim gösteren düz kas lifleri vardır (2).

Meme bezi bileşik tübüloalveolar yapıda 15-20 lobdan oluşan ekzokrin bir bezdir. Meme lobları laktiferöz duktus aracılığıyla genişleyerek ve diğer laktiferöz duktuslar ile birleşerek laktiferöz sinüsü oluşturur (Şekil 2.2). Kanalların meme ucunda “ostium papillare” adı verilen birer açılma deliği vardır. Meme bezlerinin lobları deri altı dokusundan başlayan birtakım fasya uzantıları ile kısmen birbirinden ayrılmışlardır. Cooper ligamenti adı verilen “ligamenta suspensoria mammaria” meme dokusundan fasya pectoralis kadar uzanır. Bu ligament meme dokusunun göğüs ön duvarında dik durmasını ve ağırlığının taşınmasını sağlar (2).



Şekil 2.2. Memenin duktal lobüler ünitesi

(Laparoskopik ve Genel Cerrahi Sitesi, Meme Anatomisi,

<http://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-anatomisi/>)

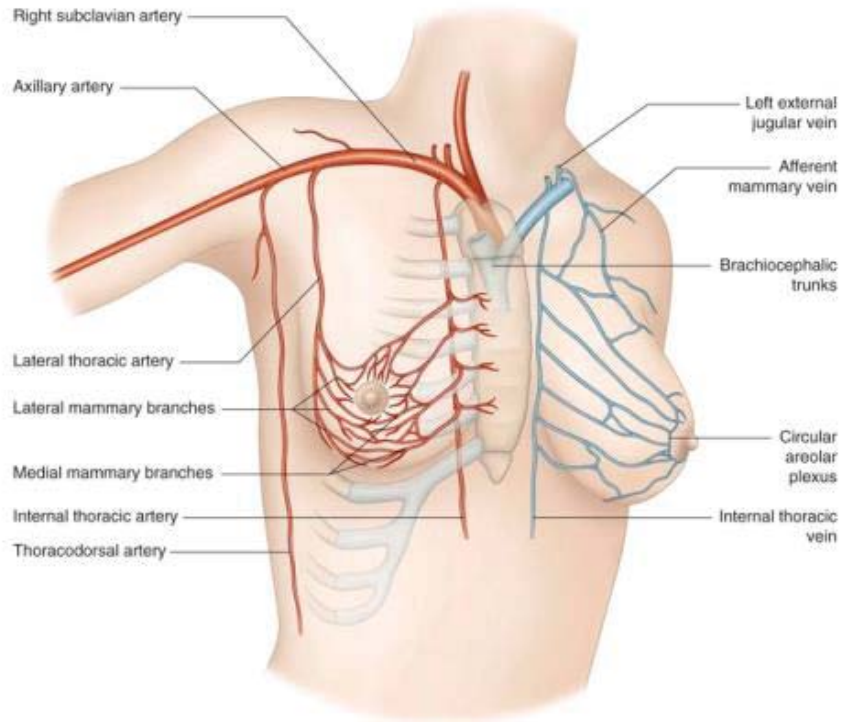
2.2.1. Memenin Arterleri

Meme dokusunun arteriyel dolaşımı internal torasik arter, aksiller arter ve interkostal arter ile sağlanır. Bu damarların dolaşıma katkıları kişiden kişiye ve aynı kişide diğer meme ile karşılaştırıldığında farklılık gösterir. İnternal torasik arter ve dalları popülasyonun çoğunda memenin arteriyel dolaşımını sağlayan esas arterdir. Subklavyen arterin dalı olan internal torasik arter sternum lateralindeki seyri boyunca verdiği ikinci ve dördüncü perforan dallar ile meme dolaşımına katkıda bulunur. Genellikle ikinci perforan

dal, çap olarak en geniş daldır. Areola seviyesi altındaki meme alt bölümünün dolaşımı ana damarlardan yoksundur. Meme parankiminin arterial dolaşımı duktus sistemini spesifik olarak takip etmez (2).

2.2.2. Memenin Venleri

Memenin venöz drenajı genellikle arteriyel dolaşımı takip eder (Şekil 2.3) ve internal torasik ven, aksiller ven, interkostal vene açılırlar ancak venöz sistemin drenajındaki varyasyonlar arteriyel dolaşımdan daha fazladır (33). Memenin yüzeysel venlerinin döküldüğü esas ven internal torasik vendir. Yüzeysel venöz sistemin az bir kısmı suprasternal çentiğe doğru seyrederek ve boynun yüzeysel venlerine drene olur. Derin venöz drenaj ise büyük ölçüde internal torasik venin perforan dalları yoluyla gerçekleşir. Bunun yanı sıra aksiller ven ve posterior interkostal ven derin venöz dolaşımı sağlar. Venöz drenaj sisteminin organizasyonu ile meme kanserinin hematogen yayılımı akciğere, aksiyel iskelete ve santral sinir sistemine olabilir.



Şekil 2.3. Memenin arteriyel ve venöz dolaşımı

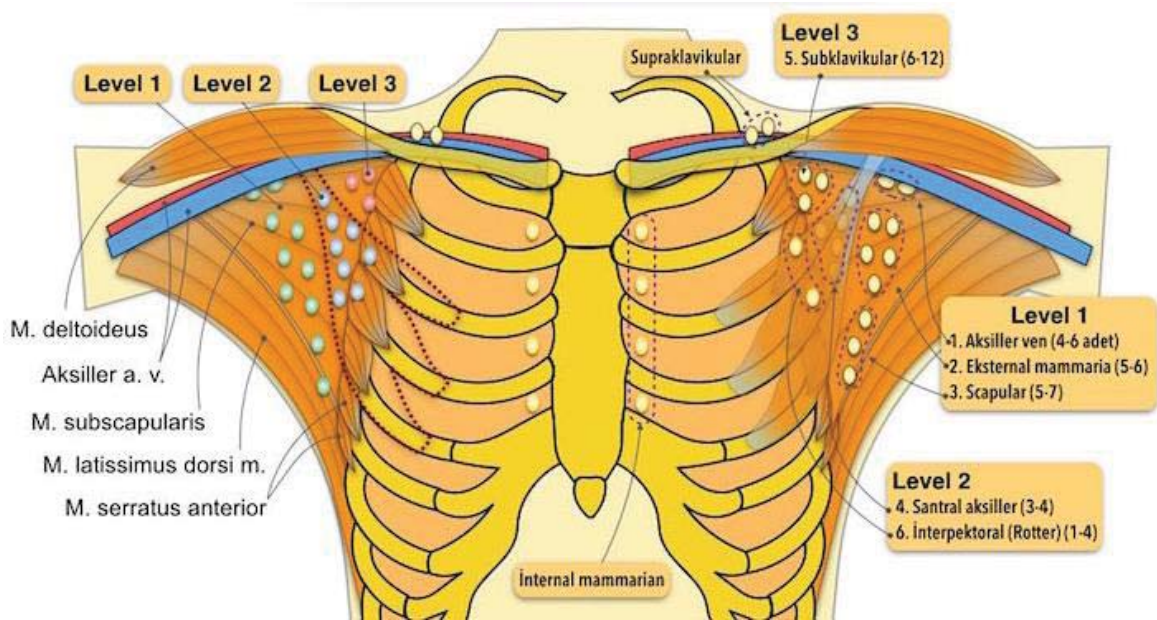
(Fastest Musculoskeletal Insight Engine, Vessels of the Breast, 2016, <https://musculoskeletalkey.com/vessels-of-the-breast/>)

2.2.3. Memenin Sinirleri

Memenin innervasyonu, ikinci ve altıncı interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları, interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları ve servikal pleksusun dalı olan supraklaviküler sinirden gelmektedir (34).

2.2.4. Memenin Lenfatikleri

Meme lobları arasındaki bağ dokusundan başlayan lenf damarlarının çoğunluğu deri altındaki subareolar pleksus ile bağlantılıdır. Meme lenf akımının yaklaşık %75 drenajı aksilladaki pektoral lenf nodları ve subskapular lenf nodlarına, geri kalanı ise internal torasik arter çevresindeki internal mammarian lenf nodları ve interkostal lenf nodlarına açılır (35). Meme kanserinin yayılımındaki en önemli yolun lenfatik yayılım olması nedeniyle kanserin metastatik ilerlemesini belirlemek amacıyla memeyi drene eden lenf nodları derecelendirilmiştir. Bu derecelendirme için minör pektoral kas esas alınmıştır. Pektoral kasın lateralinde ve altında kalan lenf nodları “level I”, kasın medial ve lateral kenarı arasındaki ve arkasındaki lenf nodları “level II”, kasın medial kenarı ile klavikula arasındaki lenf nodları ise “level III” olarak tanımlanmıştır (Şekil 2.4) (36).



Şekil 2.4. Memenin lenf nodlarının derecelendirilmesi

(Laparoskopik ve Genel Cerrahi Sitesi, Meme Anatomisi,

<http://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-anatomisi/>)

İnternal mammarian lenf nodları daha çok memenin santral ve medial kısımlarından drenaj alırlar. Aynı taraf supraklaviküler lenf nodları meme kanseri evrelemesinde lenf nodu tutulumu olarak değerlendirilip, metastaz olarak kabul edilmez (32).

2.3. Meme Histolojisi

Meme bezi birleşik tübüloalveoler yapıda 15-25 lobdan oluşmuştur. Meme dokusunda lobları saran yağ doku ve bu lobları birleştiren fibröz doku mevcuttur. Her lob lobüllere, lobüller ise bazal lamina ile çevrili alveollere dallanmaktadır. Meme lobüllerinin her biri terminal duktuslar aracılığı ile laktiferöz duktusa ve laktiferöz duktusun meme başına gelmeden önce genişlemesiyle oluşan laktiferöz sinüse açılır. Duktuslar tek katlı kübik epitel ile döşeli iken dışa doğru açılan laktiferöz sinüslerde çok katlı yassı epitelle döşelidir. Her bir lobül ve bu lobun terminal duktusu memenin temel yapısal birimi olan terminal duktal lobüler üniteyi oluşturur. Alveoller epitel hücreleri ve bazal lamina arasında miyoepitelyal hücreler bulunur (36).

Meme stromasında interlobüler stroma yoğun kollajenize fibröz özellik gösterirken, intralobüler stroma daha gevşek ve mikzomatöz görünümündedir. Asinüslerin bulunduğu intralobüler alanda stroma hormona duyarlıdır (37).

Puberte öncesi meme bezleri laktiferöz sinüsler ve laktiferöz kanallardan oluşur ve her iki cinstede puberteye kadar yapıları aynıdır. Pubertede ovaryumdan salgılanan östrojen seviyesinin yükselmesi ile stromada yağ ve bağ dokusu artışı ve buna bağlı olarak meme dokusunda büyüme, süt kanallarında gelişime ve dallanma gerçekleşir. Süt bezlerinin histolojik yapısı cinsiyete, yaşa ve fizyolojik duruma göre değişiklik gösterir (36).

Meme başının etrafındaki deri areolayı oluşturur. Areolanın rengi gebelik esnasında lokal melanin pigment birikimi nedeniyle koyulaşır. Meme başının epiteli düz kas liflerinden zengin bir bağ dokusu katmanının üzerine oturur. Bu düz kas lifleri, derindeki süt kanalları etrafında sirküler yapıda iken süt kanallarının meme başına girdiği yerlerde onlara paralel dizilir. Meme başı bol miktarda duyuşal sinir ucu içerir (38).

Alveolleri saran bağ doku lenfositleri ve plazma hücrelerini içerebilir. Plazma hücrelerinin sayısı gebeliğin sonuna doğru önemli ölçüde artar ve yenidoğanda pasif bağışıklık sağlayan başta IgA olmak üzere immünglobulinlerin salgılanmasından rol oynar (36).

Meme bezlerinin histolojik yapısında menstrüel siklus süresinde değişiklikler meydana gelir. Dolaşımdaki östrojenin doruk yaptığı sırada kanal hücrelerinde çoğalma gözlenir. Premenstrüel fazda ise bağ dokusunun su içeriği artar bu durum meme dokusunun büyümesine yol açar (38).

Meme bezleri, gebelik sırasında başlıca östrojen, progesteron, prolaktin ve insan plasental laktojen hormonu gibi çeşitli hormonların etkisiyle büyür. Bu hormonların etkilerinden biri terminal kanalların uçlarında alveollerin çoğalmasındır. Alveollerde aktif süt salgılayıcı bir yapı kazanan epitel hücreleri oluşur (39). Emzirme döneminde alveol hücrelerinin sitoplazmalarında yağ damlacığı ve salgı vakuolleri görülebilir (38).

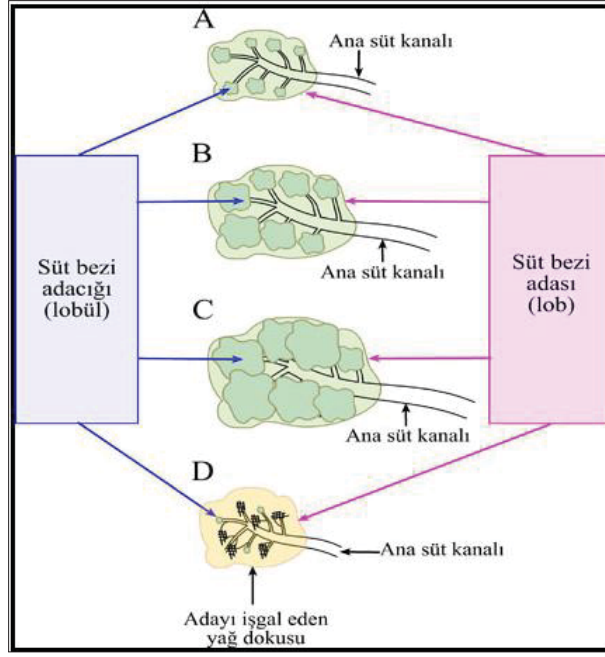
Emzirmenin kesilmesi ile gebelik sırasında gelişen alveollerin çoğu apoptozis yoluyla kaybolur. Menopozdan sonra hormonal etkinin ortadan kalkmasıyla meme bezlerinin salgılayıcı kısımlarında atrofi, bağ dokusunda azalma ile meme boyutlarında küçülme izlenir (40).

2.4. Meme Fizyolojisi

Meme dokusunun gelişmesi ve fonksiyon göstermesinde östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonunun etkisi mevcuttur. Östrojen duktus gelişimini başlatırken, prolaktin ve progesteron lobül ve asinüs gelişimini kontrol eder. Prolaktin ayrıca süt salgısını oluşturur. Meme fizyolojisi yaşa ve hormonal duruma göre değişiklik gösterir (Şekil 2.5) (36).

2.4.1. Foliküler Faz

Foliküler fazda kanda östrojen ve progesteron düzeylerinin hızlı düşmesi sonucu folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerinde yükselmeye beraber başlar. Overdeki foliküllerinin gelişmesini ve foliküllerden östrojen salgılamasını FSH sağlar (38). Östrojen salgısının artmasıyla memede epitelyal hücrelerde mitoz uyarılır ve RNA sentezinde artış olur. Östrojenin aynı zamanda meme mikro sirkülasyonu üzerine histamin benzeri bir etkisi de vardır. Bu menstrüasyonun 3-4 gün öncesi kan akımında artışa neden olur. Artan interlobüler ödem ve artmış hücresel proliferasyon sonucu meme hacminde 15-30 cm³ artış olabilir (39).



Şekil 2.5: Hormonal etki ile memede oluşan değişimler. A. Gebelik öncesi erişkin dönem, B. Gebelik dönemi, C- Süt verme dönemi, D. Menopoz

(Isgor A, Meme ile İlgili Genel Bilgiler, <http://www.adnanisgor.com/meme3genelbilgikonu.html>)

2.4.2. Luteal Faz

Kan düzeyindeki luteinize edici hormon (LH) piki sonrası ovulasyon ile başlayan luteal fazda progesteron düzeyleri kanda yükselir. Artan progesteron salgısı ile birlikte meme duktusları dilate olur ve alveolar epitelyal hücreler sekretuar hücrelere farklılaşır. Luteal fazda ayrıca meme epitelyal hücrelerinin proliferasyonu da artar (41).

2.4.3. Menstrüasyon

Luteal fazdaki yüksek kan progesteron düzeyi hipotalamik aksta negatif etki yapar. Böylece FSH ve LH salgısı dolayısıyla östrojen ve progesteron salgısı azalır ve meme epitelinin sekretuar aktivitesinde azalma olur. Dokudaki ödem azalır ve menstrüasyonun 5-7. gününde meme hacmi minimum düzeye ulaşır (36).

2.4.4. Gebelikte Meme

Gebelik süresince meme hormonal etki ile maksimum büyüklüğe ulaşır. Gebelikte luteal, plasental hormonlar ve prolaktinin etkisiyle duktuslar, lobüller ve alveoller belirgin şekilde gelişir (41). Sonrasında yüzeysel venler dilate olur ve areolanın pigmentasyonu artar. Gebeliğin ikinci trimesterinde progesteron duktal proliferasyon ve lobül

formasyonuna yol açar. Gebeliğin üçüncü trimesterinde, lobüllerin etrafındaki stromada azalma olur ve lobüllerde hipertrofi gerçekleşir. Gebeliğin ilerlemesiyle kolostrum duktuslarda birikmeye başlar (36).

2.4.5. Laktasyonda Meme

Gebelik esnasında yüksek prolaktin düzeylerine rağmen prolaktin reseptörlerinin bloke olmasıyla süt salgısı inhibe edilir. Gebelikte yükselen prolaktin düzeyleri gebelik sonrası azalmaya başlar (41). Emziren annede bu azalış daha yavaş olur. Prolaktin süt sentezi ve sekresyonunu artırır. Süt sentezi ve sekresyonuna etki eden ikinci hormon da oksitosindir (38). Miyoepitelyal hücrelere etki ederek sütün dışarı salgılanmasından sorumludur. Emzirmenin kesilmesinden birkaç ay sonra süt sekresyonu kesilir (37).

2.4.6. Menopoz Sonrası

Ovaryan östrojen ve progesteronun kesilmesiyle lobüler ünitelerin sayısında azalma ve lobüler atrofi oluşur (42). Glandüler doku azalırken yağ dokuda artış görülür. Duktal sistemde belirgin değişiklik olmaz. Gevşek paralobüler ve intralobüler bağ dokunun hücresel yapısı azalır ve kollajenize olur (40).

2.5. İnvaziv Meme Karsinomu

İnvaziv meme karsinomu, çevre dokulara invazyon yapan, uzak metastaz yapma eğilimi gösteren malign epitelyal tümör grubunun bir üyesidir. Büyük çoğunluğunu terminal duktal lobüler ünitenin parankimal epitel hücrelerinden kaynaklanan adenokarsinomlar oluşturmakla birlikte invaziv meme karsinomu farklı morfolojik ve moleküler tiplere sahip, farklı klinik gidişleri olan heterojen bir tümörler grubudur (38).

2.5.1. Meme Tümörlerinin Sınıflandırılması

Bugün için bilinen ve son olarak 2012 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tümör sınıflaması değişik prognoz ve davranışta bulunan tümörleri ayrı kategorilere bölmek için hazırlanan morfolojik bir sınıflandırmadır. Buna göre meme tümörleri epitelyal tümörler, mezenşimal tümörler, fibroepitelyal tümörler, meme başının tümörleri, malign lenfomalar, metastatik tümörler, erkek memesinin tümörleri ve klinik tümörler paternleri olmak üzere 8 ana başlığa ayrılmaktadır (43). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 yılına ait meme tümörleri sınıflandırması Tablo 2.1'de özetlenmektedir.

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü Meme Tümörleri Sınıflandırması (World Health Organization Classification of Tumors 2012)

<p>A. Epitelyal Tümörler</p> <p>a- Mikroinvaziv Karsinom</p> <p>b- İnvaziv meme karsinomu</p> <p>1- Spesifik özellik göstermeyen invaziv karsinom</p> <p>Pleomorfik karsinom</p> <p>Osteoklast benzeri stromal dev hücreli karsinom</p> <p>Koryokarsinomatöz özellikler gösteren karsinom</p> <p>Melanositik özellikler gösteren karsinom</p> <p>2- İnvaziv lobüler karsinom</p> <p>Klasik lobüler karsinom</p> <p>Solid lobüler karsinom</p> <p>Alveolar lobüler karsinom</p> <p>Pleomorfik lobüler karsinom</p> <p>Tübülobüleri karsinom</p> <p>Mikst lobüler karsinom</p> <p>3- Tübüler karsinom</p> <p>4- Kribriform karsinom</p> <p>5- Müsinöz karsinom</p> <p>6- Medüller özellikler gösteren karsinom</p> <p>Medüller karsinom</p> <p>Atipik medüller karsinom</p> <p>Medüller özellikler içeren spesifik olmayan invaziv karsinom</p> <p>7- Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom</p> <p>8- Taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu gösteren karsinom</p> <p>9- İnvaziv mikropapiller karsinom</p>	<p>10- Spesifik özellik göstermeyen metaplastik karsinom</p> <p>Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom</p> <p>Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom</p> <p>Yassı epitel hücreli karsinom</p> <p>İğsi hücreli karsinom</p> <p>Mezenşimal diferansiyasyon gösteren metaplastik karsinom</p> <p>Kondroid diferansiyasyon</p> <p>Osseöz diferansiyasyon</p> <p>Diğer tip Mezenşimal diferansiyasyon</p> <p>Mikst metaplastik karsinom</p> <p>Myoepitelyal karsinom</p> <p>11- Nadir tipler</p> <p>Nöroendokrin özellik gösteren karsinomlar</p> <p>Nöroendokrin tümör, iyi diferansiye</p> <p>Nöroendokrin karsinom, kötü diferansiye (küçük hücreli karsinom)</p> <p>Nöroendokrin diferansiyasyonlu karsinom</p> <p>Sekretuar karsinom</p> <p>İnvaziv papiller karsinom</p> <p>Asinik hücreli karsinom</p> <p>Mukoepidermoid karsinom</p> <p>Polimorföz karsinom</p> <p>Onkositik karsinom</p> <p>Yağdan zengin karsinom</p> <p>Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom</p> <p>Sebaceöz karsinom</p> <p>Tükürük bezi/deri eki tipi karsinom</p> <p>Silendiroma</p> <p>Berrak hücreli hidroadenom</p>
--	--

c- Epitelyal-myoepitelyal tümörler

- 1- Pleomorfik adenoma
- 2- Adenomyoepitelyoma
- 3- Adenoid kistik karsinom

d- Prekürsör lezyonlar

- 1- Duktal karsinoma in situ
 - 2- Lobüler neoplazi
- Lobüler karsinoma in situ
Klasik lobüler karsinoma in situ
Pleomorfik lobüler karsinoma in situ
Atipik lobüler hiperplazi

e- İntraduktal proliferatif lezyonlar

- 1- Olağan duktal hiperplazi
- 2- Kolumnar hücre lezyonları
- 3- Atipik duktal hiperplazi

f- Papiller lezyonlar

- 1- İntraduktal papillom
- Atipili hiperplazili intraduktal papillom
Duktal karsinoma in situ içeren intraduktal papillom
Lobüler karsinoma in situ içeren intraduktal papillom
- 2- İntraduktal papiller karsinom
 - 3- Enkapsüle papiller karsinom
 - 4- Solid papiller karsinom

g- Benign epitelyal proliferasyonlar

- 1- Sklerozan adenozis
 - 2- Apokrin adenozis
 - 3- Mikroglandüler adenozis
 - 4- Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon
 - 5- Adenomlar
- Tübüler adenom
Laktasyonel adenom
Apokrin adenom
Duktal adenoma

B. Mezenşimal Tümörler

- 1-Nodüler fasitis
- 2-Myofibroblastom
- 3- Desmoid tip fibromatozis
- 4- İnflamatuar myofibroblastik tümör
- 5- Benign vasküler lezyonlar
- 6- Psödoanjomatöz stromal hiperplazi
- 7- Granüler hücreli tümör
- 8- Benign periferel sinir kılıfı tümörleri
- 9- Lipom (anjoliipom)
- 10- Liposarkom
- 11- Anjiyosarkom
- 12- Rabdomyosarkom
- 13- Osteosarkom
- 14- Leiomyom
- 15- Leiomyosarkom

C. Fibroepitelyal Tümörler

- 1- Fibroadenom
- 2- Filloides tumor
- 3- Hamartom

D. Meme Başı Tümörleri

- 1- Meme başı adenomu
- 2- Siringomatöz tümör
- 3- Meme başının Paget hastalığı

E. Malign Lenfoma

- 1- Diffüz büyük B hücreli lenfoma
- 2- Burkitt lenfoma
- 3- T hücreli lenfoma
- 4- Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma
- 5- Folliküler lenfoma

F. Metastatik Tümörler**G. Erkek Meme Tümörleri**

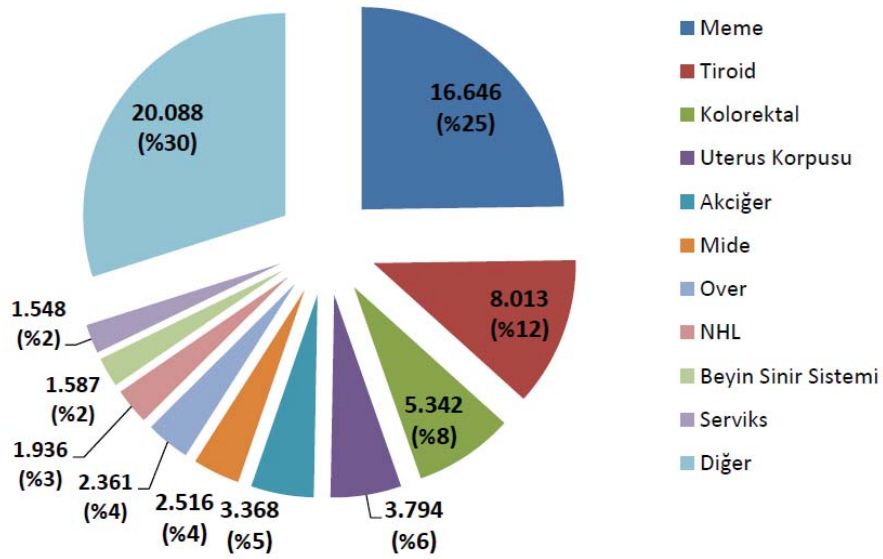
Jinekomasti / Karsinom (invaziv/in situ karsinom)

H. Klinik Paternler

- 1- İnflamatuar karsinom
- 2- Bilateral meme karsinomu

2.5.2. İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Meme kanseri Türkiye’de ve dünyada kadınlarda en sık görülen, kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra 2. sırada gelen kanser türüdür. Kadınlarda görülen kanserlerin %25’i meme kanseridir (Şekil 2.6). Meme kanseri kadınlarda tanı konulan her dört kanserden birini oluşturmaktadır. Ülkemizde bir yıl içinde toplam 16.646 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur (1).

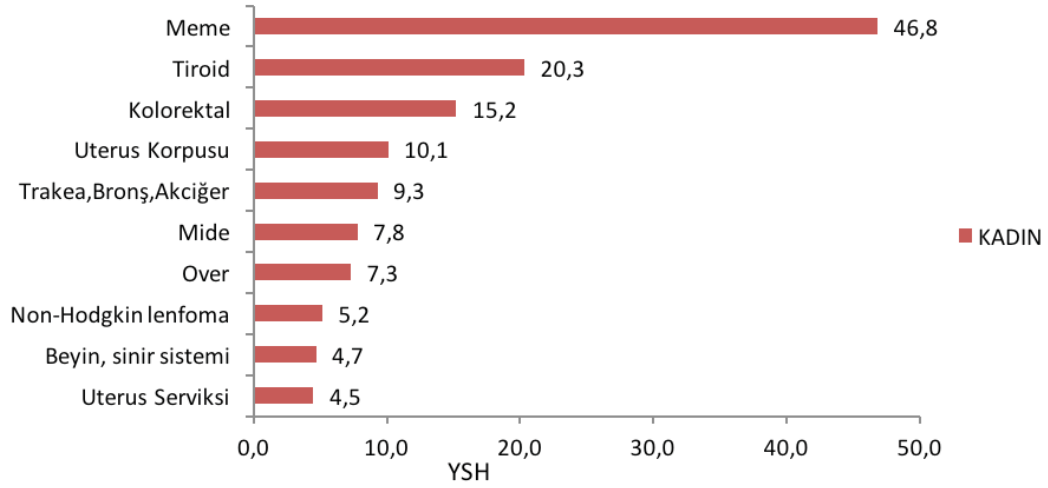


Şekil 2.6. Kadınlarda en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımları

(T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser İstatistikleri, 2014)

Meme kanseri insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir (43). Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5’inin 50-69 yaş, %40,4’ünün ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir (1). Ülkemizde meme kanserinin yaşa göre standardize edilmiş hızı 46,8’dir (Şekil 2.7).

KADIN



Şekil 2.7. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserın Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları

(T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

Tüm kadınlar risk altında olmakla birlikte, bu risk toplumlara göre farklılıklar göstermektedir (Tablo 2.2). Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerika gibi yüksek riskli bölgelerde kadınların % 6'sında 75 yaşından önce meme karsinomu gelişmektedir. Meme karsinomu riski Sahraaltı Afrika, Güney ve Doğu Asya gibi az gelişmiş bölgelerde ise yüksek riskli ülkelerin 1/3'ü kadardır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde 2005 yılından itibaren hormon replasman tedavisinin daha az kullanılmasına bağlı olarak meme karsinomu insidansı azalmaktadır (43).

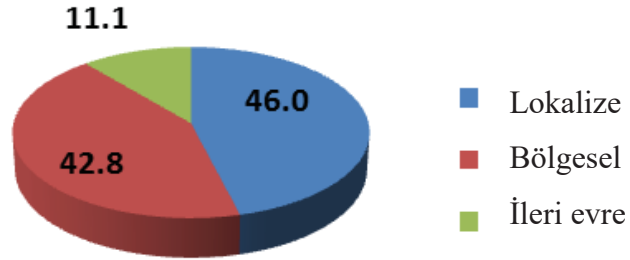
Tablo 2.2. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre kadınlarda en sık görülen ilk 5 kanserin dağılımı

	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24	AB (28 ülke)	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4	Uterus korpusu	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus korpusu	Tiroid
5	Akciğer	Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Uterus

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014

Meme kanseri erken evrede tanı aldığı takdirde prognozu oldukça iyidir. Görüntüleme yöntemlerinin gelişip yaygınlaşması ve adjuvan hormonoterapi, özellikle ikinci ve üçüncü jenerasyon kemoterapi ve aromataz inhibitörlerinin tedavide kullanılmasıyla sağkalım oranlarında belirgin artış gözlenmiştir (43). Ülkemizde meme

kanseri evreleri incelendiğinde veri tabanında yer alan invaziv vakaların yalnızca %11,1'i ileri evrededir (Şekil 2.8) (1).

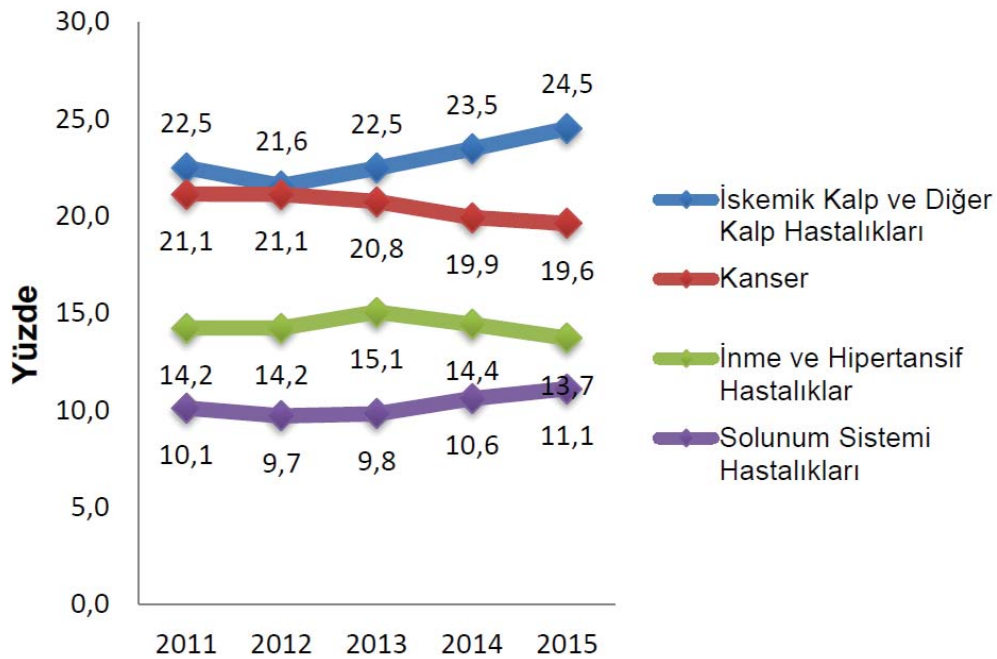


Şekil 2.8. Meme Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları

(T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

Ülkemizde meme kanseri insidansının coğrafi, ekonomik, sosyal ve kültürel faktörlere göre değişim gösterdiği bildirilmektedir. Ülkenin batısındaki insidans (50/100.000), ülkenin doğusuna göre (20/100.000) 2,5 kat yüksek bulunmuştur. Bu durum erken menarş, geç menopoz, ilk doğum yaşının 30'un üzerinde olması, daha az emzirme ve diğer benzer faktörlere bağlı görünmektedir (44).

Ülkemizde ölüm nedeni istatistikleri incelendiğinde; kanser tüm ölümlerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (Şekil 2.9). Kanser, 2015 yılı içerisinde 49.946 erkek, 27.022 kadının ölümüne neden olmuştur. Kadınlarda kanser ölümleri içinde en yüksek görülen sebep ise 3.853 kişi ile meme kanseri olmuştur (1).



Şekil 2.9. Türkiye'de 2011-2015 yılları arasında ölüm nedeni istatistikleri (1)

Erken tanı ve tedavi yöntemleri ile gelişmiş ülkelerde meme kanseri tanısı alan hastalarda 5 yıllık sağkalım yaklaşık % 90-95 oranındadır (45). Meme kanseri tarama yöntemleri ile meme kanseri tanılarının % 63,7'si erken lokalize dönemde konulabilmektedir. Bu dönemde yakalanan hastaların 5 yıllık yaşam beklentileri %97,9'dur (45).

Mamografi gibi tarama yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla meme karsinomlarının teşhisi kolaylaşmıştır. Daha küçük boyutta tümörler hatta in situ tümörler dahi tarama yöntemleri ile yakalanabilmektedir.

2.5.3. Etyolojisi

Meme kanseri nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte etyolojide nütrisyon, reproduktif faktörler, hormonlar, radyasyon ve genetik faktörler gibi çok sayıda etken rol oynamaktadır. Meme kanseri gelişimi her adımda bir ya da daha fazla genin rol oynadığı çok adımlı bir süreç içinde oluşur. Etyolojik etkileşim anne karnında başlar ve yaşam boyunca spesifik çevresel maruziyetler (radyasyon, alkol ve ekzojen hormonlar gibi) ile risk değişkenlik gösterir. Epidemiyolojik verilere göre meme kanseri yüksek kalorili, hayvansal yağ ve proteinden zengin beslenme ve sedanter yaşam ile karakterize batı tarzı yaşam yaşayan toplumların hastalığıdır (43). Diğer neoplazilerden daha fazla ailesel yatkınlık gösterir.

2.5.3.1.Risk Faktörleri:

Meme kanseri gelişiminde çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Önemli risk faktörleri Tablo 2.3'de özetlenmiştir (46).

Cinsiyet: En önemli risk faktörüdür. Meme kanserlerinin sadece %1'i erkeklerde görülmektedir (47).

Yaş: Meme kanseri insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Puberteden önce meme kanseri hemen hemen hiç görülmemektedir. İnsidans yaşam boyunca giderek artarak 75-80 yaşında pik yapar. Meme kanserli kadınların %75'i 50 yaşın üzerinde iken sadece %5'i 40 yaşın altındadır. Tüm ırklarda 25 yaşından önce tümör görülme riski oldukça düşüktür (47).

Coğrafi çeşitlilik: Meme kanseri insidansı ve mortalite oranları ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Meme kanseri görülme riski Kuzey Amerika ve Kuzey

Avrupa’da, Asya ve Afrika’ya göre daha yüksektir. Bu farklılıkların genetik orijinden çok çevresel etkilere bağlı olduğu görülmektedir. Çünkü düşük insidanslı bölgeden yüksek insidanslı bölgeye ya da yüksek insidanslı bölgeden düşük insidanslı bölgeye göç edenlerde, göç ettikleri bölgedeki kanser oranlarına adaptasyon görülmektedir (48).

Tablo 2.3. Meme kanseri risk faktörleri, yüksek risk grubu ve rölatif risk değerleri (46)

Faktör	Rölatif Risk	Yüksek Risk Grubu
Yaş	>10	Yaşlılar
Coğrafi lokalizasyon	5	Gelişmiş ülkeler
Menarş yaşı	3	<11 yaş
Menopoz yaşı	2	>54 yaş
İlk doğum yaşı	3	>40 yaş
Aile öyküsü	≥2	Birinci derecede akrabalarda genç yaşta meme kanseri
Benign meme lezyonu	4-5	Atipik hiperplazi
Diğer memede kanser öyküsü	>4	
Nütrisyon	1,5	Doymuş yağdan zengin diyet
Vücut kitle indeksi		
Premenopozal	0,7	Vücut kitle indeksi >35
Postmenopozal	2	Vücut kitle indeksi >35
Alkol tüketimi	1,3	
İyonize radyasyon maruziyeti	3	Genç yaş (özellikle 10-20 yaş arası)
Ekzojen hormon alımı		
Oral kontraseptifler	1,24	Mevcut kullanım
Hormon replasman tedavisi	135	Uzun süreli kullanım (>10 yıl)
Diethylstilbesterol	2	Hamilelik döneminde kullanım

Reproduktif yaşam: Reproduktif hikaye meme kanser riski ile yakından ilişkilidir. Erken menarş, nulliparite ya da ilk doğumun geç yaşta olması, geç menopoz ve infertilite öyküsü olan kadınlarda meme kanseri riski artmıştır (43). Menstrüel siklusu 13 yaşından önce başlayan kadınlarda, 13 yaşından sonra başlayan kadınlara göre; menopoza 55 yaşından sonra giren kadınlarda, 45 yaşından önce giren kadınlara göre risk 2 kat artmıştır. İlk doğumunu 30 yaşından sonra yapan kadınlarda meme kanseri riski, ilk doğumunu 20 yaşından önce yapanlara göre 2 kat fazladır (46). İki yıldan daha fazla emzirme ve 30 yaşından önce doğum yapma koruyucu faktörler olarak gösterilmektedir (43).

Endojen hormonlar: Epidemiyolojik çalışmalara göre seks steroidleri (androjenler, östrojenler ve progesteronlar) meme tümörü gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Meme kanseri insidans hızı menopozdan önce yaşla birlikte her yıl yaklaşık % 8 artış gösterirken, menopozdan sonra östrojen, progesteron ve androjenlerin azalmasıyla birlikte yaklaşık % 2 artış gösterir (43). Seks steroidleri proliferasyon ve diferansiasyon fizyolojisine etki ederek karsinogenezisin erken aşamalarında rol oynarlar. Östrojen duktal sistemdeki büyüme ve proliferatif aktiviteyi düzenler. Progesteron hem hücre büyümesi hem de diferansiasyonda görevlidir. Bu nedenle memedeki proliferatif etkinin en yüksek olduğu dönem ovaryan siklusta östrojen ve progesteronun sinerjik etki gösterdiği luteal fazdır. Bunun yanında androjenlerin meme epitel proliferasyonunu deprese ederek meme karsinomundan koruyucu etkisi vardır. Normalde laktasyonu uyaran prolaktinin yüksek konsantrasyonları hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda özellikle ER (östrojen reseptörü) pozitif meme kanseriyle ilişkili bulunmuştur. İnsülin benzeri büyüme faktörü yolağındaki genetik varyasyonlar ise premenopozal kadınlarda meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur(43).

Ekzojen hormonlar: Uzun süreli hormon replasman tedavisi (HRT) özellikle postmenopozal kadınlarda koroner arter hastalıkları ve osteoporoz riskini azaltmakla birlikte meme karsinomu riskini arttırmaktadır (49). Epidemiyolojik verilere göre 5 yıldan daha uzun süre HRT alan kadınlarda 15 yıl içerisinde meme kanseri gelişme riski % 13 oranında artmıştır. Tedavi bitiminden sonra 5 yıl daha risk aynı oranda devam etmektedir (50). Bununla birlikte oral kontraseptifleri 10 yıldan fazla kullananlarda, hiç kullanmayanlara göre meme kanseri gelişiminde % 24 oranında artmış risk izlenmiş olup rölatif riski 1,24'tür. Oral kontraseptif kullanımını bıraktıktan sonraki 1-4 yıl içerisinde rölatif risk 1,1'e, 5-9 yıl sonra ise 1,07'ye gerilemektedir (43).

Vücut Kitle İndeksi: Vücut kitle indeksi (VKİ) ile meme kanseri arasındaki ilişki kadınların menopozal durumlarıyla değişiklik göstermektedir. Dünya Kanser Araştırma Fonu şişmanlık ile postmenopozal meme kanseri arasında artmış rölatif risk bulunurken, premenopozal kadınlarda VKİ ile meme kanseri arasında ters ilişki olduğunu bildirmiştir (51). İki buçuk milyondan fazla kadının katıldığı 34 kohort çalışmasının meta-analiz sonuçlarına göre, vücut kitle indeksindeki her 5 kg/m² artışın, postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini %12 arttırırken, premenopozal kadınlarda ise meme kanseri riskini %8 azalttığı gösterilmiştir (52). Obezite ve postmenopozal meme kanseri arasındaki ilişki,

obez insanlarda normalden daha fazla miktarda üretilen östrojenden kaynaklanmaktadır (53). Ayrıca obezlerde meme kanseri prognozu da daha kötü seyretmektedir. Menopozdan sonra zayıflamak özellikle ER pozitif tümörler için meme kanseri riskini azaltıcı etki göstermektedir. Postmenopozal dönemde 10 kg ve üzeri zayıflayan kadınlarda meme kanseri riski %40 azalmaktadır (43).

Fiziksel Aktivite: Yüksek seviyelerde fiziksel aktivite meme kanseri riskini azaltmaktadır. Meme kanserine karşı koruyuculuğu en yüksek oranda gösterilen aktivite zamanı menarş ile erişkin hayat arasında yapılan yüksek miktarda aktivitedir. Fiziksel aktivite azlığı insülin direncine, artmış insülin seviyeleri ise ovaryan ve adrenal seks steroidlerinin sentezine neden olur (54).

Nütrisyon: Doymuş yağ asitlerinden ve kırmızı etten zengin gıdalarla beslenme meme kanseri riskini artırırken, yüksek meyve ve sebze tüketimi meme kanserinden koruyucu etkiye sahiptir. Yapılan son çalışmalarda sigara ve alkol tüketiminin hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda riski hafif-orta derecede arttırdığı bildirilmiştir (43). Alkol tüketiminin östradiol serum düzeylerini yükselttiği bilinmektedir. Birçok çalışmada orta düzeyde alkol alımının, her gün 1-2 kadeh, meme kanseri insidansında %30-50 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir (55).

Radyasyon: Göğüs bölgesine uygulanan iyonizan radyasyon meme kanseri riskini arttırmaktadır. Riskin boyutu radyasyonun dozuna, uygulamadan sonra geçen süreye ve yaşa bağlıdır. Meme bezleri özellikle genç yaşta maruz kaldıklarında radyasyona karşı çok hassastır (56). Radyasyon maruziyeti açısından en riskli dönemi 20 yaş ve öncesi oluşturur. Adölesan ve genç erişkin dönemlerde Hodgkin lenfoma nedeniyle radyasyon tedavisi uygulananların % 20-30'unda meme kanseri gelişmektedir. Elli yaşın üzerindeki maruziyet ise ölçülebilir bir risk artışı yapmamaktadır (57). Radyasyon DNA hasarına neden olur ve karsinogenezisin erken evrelerinde görev alır (58).

Genetik Faktörler: Meme kanseri gelişimi her adımda bir ya da daha fazla genin rol oynadığı çok adımlı bir süreçte oluşur. Kompleks bir hastalık olan meme kanserinin herediter ve sporadik formları vardır. Sporadik ve herediter meme kanseri etyopatogenezinde rol oynayan çeşitli genler mevcuttur (36).

Herediter tip meme kanseri tüm meme kanseri olgularının %10'unu teşkil eder. Herediter tip meme kanserlerinin %80-90'ından "breast cancer gene-1" (BRCA-1) ve

“breast cancer gene-2” (BRCA-2) genleri sorumludur (36). Mutasyonlar otozomal dominant kalıtmımlı olup erkek ve kadını aynı oranda etkiler (46). BRCA-1 ve BRCA-2 genomik stabilitenin sağlanmasında önem taşır. DNA hasarına karşı cevabın, tamirin ve hücre döngüsü kontrol noktalarının düzenlenmesinde doğrudan görevlidirler. Bu genler tümör süpresör olarak davranırlar (36). İnaktivite edici mutasyona sahip olan BRCA-1 ve BRCA-2 içermeyen hücreler, replikasyon hatası oluşturup genomik instabiliteye neden olurlar (47). Bu instabilite de tümör oluşumuna katkıda bulunur. Östrojen reseptörü negatif, 30 yaşından genç ve evre 3 meme kanseri olan hastaların %35’inde BRCA-1 mutasyonu gözlenmektedir. Erkeklerde ise BRCA-2 mutasyonu taşıyanlarda meme kanseri görülme riski genel popülasyona göre 80 kat artmıştır (59).

Li-Fraumeni sendromu (p53 geninde germline mutasyon) ve Cowden hastalığı (PTEN geninde germline mutasyon) ise meme kanserine eşlik eden ve daha seyrek görülen genetik hastalıklara örnek olarak verilebilir (47). Sporadik meme kanserinde ise germline mutasyonlar yoktur. Bu tip kanser sonradan oluşan ve düzeltilemeyen mutasyonların birikimi ile uzun bir süreçte meydana gelir. Postmenopozal meme kanserlerinin büyük çoğunluğu sporadiktir (47).

Aile Öyküsü: Birinci derece akrabalarında meme kanseri olan kadınlarda normal popülasyona göre meme kanseri gelişme riski 2-3 kat artmaktadır. Bir adet birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü varlığı, meme kanseri riskini 1.8 kat artırırken iki adet birinci derece akrabada meme kanseri varlığı meme kanseri riskini 2.9 kat artırır. Birinci derece akraba meme kanseri tanısını 30 yaşından önce almış ise risk 2.9 kat, 60 yaşından sonra almış ise risk 1.5 kat artar (60).

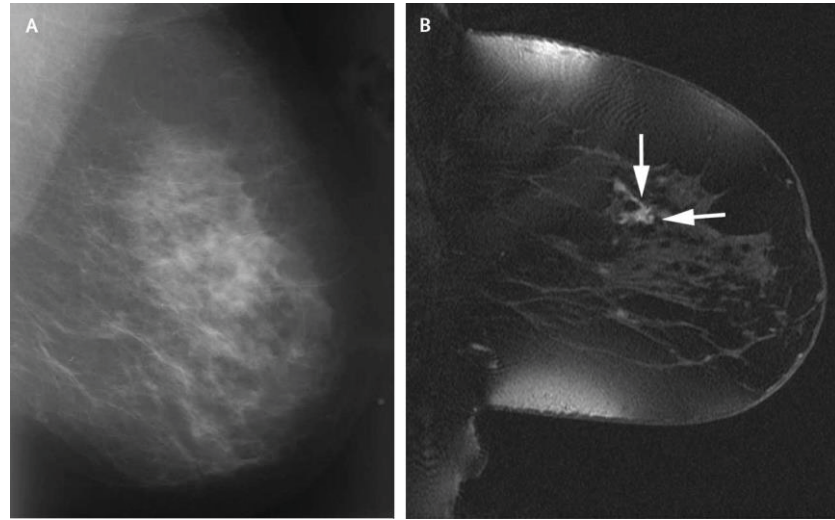
Proliferatif meme lezyonu öyküsü: Proliferatif meme lezyonlarından özellikle sitolojik atipi içerenler meme kanseri için artmış risk oluştururlar. Atipi içermeyen bir proliferatif lezyonda (kompleks fibroadenom, moderate veya florid hiperplazi, sklerozan adenozis, intraduktal papillom) hafif bir artış söz konusu iken, atipi içeren proliferatif lezyonlarda (atipik lobular hiperplazi, atipik duktal hiperplazi) risk artışı daha yüksektir. Atipi multifokal olduğunda ise risk 10 kat artmaktadır (61).

2.5.4. Görüntüleme yöntemleri ve tarama

Meme kanserinde mamografi ile yılda bir kez yapılan taramanın etkinliği kanıtlanmıştır (43). İnvaziv meme kanseri mamografide sınırları düzensiz, spiküler kitle

ve/veya kalsifikasyonlar şeklinde görülür. Ayrıca yapısal distorsiyon, fokal asimetrik dansite ya da sadece kalsifikasyonlar izlenebilir. Dens meme parankimine sahip kadınlarda sensitiviteyi arttırmak için mamografiye ek olarak ultrason kullanılabilir. Mamografinin yararlılığı genç hastalarda düşük olduğu için 40 yaşın altındaki kadınlarda tek başına ultrason kullanılmaktadır (38). Manyetik rezonans görüntüleme meme kanserini taramada en sensitif yöntem olmasına karşın yüksek maliyeti nedeniyle kullanımı sadece yüksek riskli hastalar ve meme kanserli hastaların lokal evrelendirilmesi ile sınırlandırılmıştır (Şekil 2.10) (43).

Yüksek riskli popülasyonda mamografik tarama başlangıç yaşı hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Araştırmacılar meme kanseri açısından ailesel risk taşıyan olgularda 40 yaşından önce taramanın başlatılmasını önermektedirler. En büyük alt grubu oluşturan birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü bulunanlar için, birinci derece akrabada meme kanserinin tanımlandığı yaştan 10 yıl önce taramanın başlatılmasını önerilmektedir (62).



Şekil 2.10. A. Mediolateral oblik pozisyonda yanlış negatif olarak raporlanmış mamogram. B. Aynı hastanın sagittal magnetik rezonans görüntülemesinde spiküler uzanımlar ve işaretli eksizyonel biyopsi sonucu invaziv karsinom (63)

2.5.5. Spesifiye Edilemeyen İnvaziv Meme Karsinomu (İnvaziv Karsinom, NOS)

İnvaziv meme karsinomlarının en sık görülen tipidir. Klinik gidiş olarak oldukça heterojen grup tümörlerdir ve spesifik bir tümör tipini düşündürecek yeterli bulgu içermezler. Genellikle ele gelen kitle ve/veya radyolojik olarak spiküler uzanım gösteren kitle şeklinde prezente olurlar (36).

Makroskopik olarak tipik özelliği taş sertliğinde kitle oluşturmaktadır. Kesit yüzeyi gri-beyaz renkten ten rengine kadar değişebilen çeşitlilikte ve kumsu görünümündedir. Bu kıvam ve görünüm dezmoplastik tümör stromasından kaynaklanmaktadır (43).

2.5.5.1. Histopatoloji

Mikroskopik görünüşleri, büyüme paterni, sitolojik özellikleri, mitotik aktivite, stromal dezmoplazi ve duktal karsinoma in situ (DKIS) ile ilişkisi olgudan olguya, hatta aynı olgunun farklı alanlarında dahi heterojenite gösterir. Tümör hücreleri glandlar, kordonlar, yuvalanmalar, çeşitli boyutlarda trabeküler yapılar ya da solid adalar şeklindedir. Nekroz görülebilir. Sitolojik atipi hafif derecede olabileceği gibi belirgin de olabilir. Mitoz olgudan olguya çok değişkendir. Gland oluşum oranı, nükleer pleomorfizm ve mitoz birlikte prognostik faktörlerden biri olan histolojik dereceyi oluşturur (40). Dezmoplazi minimal olabileceği gibi bazı tümörlerde yoğun da olabilir. Bazı invaziv karsinom, NOS'larda DKIS komponenti hiç görülmezken bazılarında yaygın olarak görülebilir. Stromal lenfoid ve lenfoplazmasiter infiltrasyon hiç olmayabileceği gibi oldukça belirgin olup tümör hücrelerini maskeleyebilir (43).

Bir tümöre invaziv karsinom, NOS demek için tümör kitlesinin %50'sinden daha fazlasında spesifik bir patern izlenmemesi gerekmektedir. Eğer spesifik olmayan tümör kısmı %10-49 arasında ve kalan kısım bilinen spesifik bir tipten oluşuyorsa, tümör "mikst invaziv karsinom, NOS ve spesifik tip" olarak isimlendirilir (38, 43).

2.5.5.2. İnvaziv Karsinom, NOS'un Nadir Morfolojik Varyantları

Pleomorfik Karsinom

Tümörün %50'den fazlasını proliferen pleomorfik, bizaar, hatta bazen multinükleer tümör dev hücrelerinin oluşturduğu, yüksek dereceli invaziv karsinom, NOS tipidir. Nadir görülür. Çoğu vakada tümör dev hücreleri tümörün %75'inden fazlasını oluşturur. Tümörler yüksek mitotik aktivite ve nekroz ile tipik olarak derece 3'tür. Olguların yarısında tanı anında aksiller lenf nodu metastazı mevcuttur (43).

Osteoklast Benzeri Stromal Dev Hücreli Karsinom

Bu tümörlerin ortak özelliği stromada osteoklastik dev hücrelerin varlığıdır. Dev hücrelerin nükleus sayıları ve büyüklükleri çeşitlilik gösterir. Dev hücrelere eşlik eden epitelyal komponent sıklıkla invaziv karsinom, NOS olmakla beraber daha az oranda

invaziv kribriform karsinom, tübüler karsinom, müsinoz karsinom, papiller karsinom, lobüler karsinom da görülebilmektedir. Dev hücreler ve hipervasküler reaktif stroma, lenf nodu metastazı ya da rekürrenste de görülebilir. Dev hücreler CD68 ile pozitiflik gösterirken S100, aktin, keratin, epitelyal membran antijen, ER ve PR (progesteron reseptörü) negatiftir. Olguların 1/3'ünde tanı anında lenf nodu metastazı mevcuttur (43).

Koryokarsinomatöz Özellikler Gösteren Karsinom

Koryokarsinomatöz özellikler gösteren karsinom sadece birkaç olgu sunumu şeklinde bildirilen oldukça nadir tümörlerdir. Olguların tümünü 50-70 yaş arasındaki kadınlar oluşturmaktadır (36).

Melanositik Özellikler Gösteren Karsinom

Spesifik özellik göstermeyen invaziv karsinom ile malign melanomun birlikte görüldüğü tümör tipidir. Oldukça nadir görülür. Bazı olgularda bir hücre tipiden diğere dönüşüm görülmektedir. Meme kanserinde her melanin varlığı melanositik diferansiasyon olarak yorumlanmamalıdır. Tümör deriyi ve dermoepidermal bileşkeyi tuttuğu zaman karsinom hücrelerinde melanin pigmenti görülebilir (43).

2.6. Meme Materyallerinin Makroskopik Örnekleme

Meme biyopsileri yaygın cerrahi materyallerdir. Cerrahi patolojide günlük pratikte çeşitli meme materyal tipleri ile karşılaşılır. Klinik ile ilgili bilginin maksimize edilebilmesi için bu materyallerin uygun takip ve değerlendirilmesi gerekir (64).

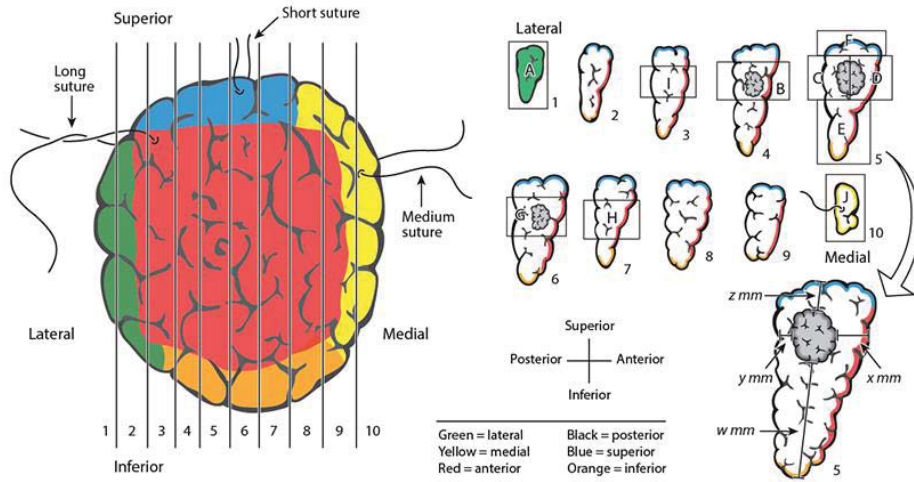
2.6.1. Kor-ığne Biyopsileri

Lezyonların ilk değerlendirilmesinde birçok merkezde görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsi yöntemidir. İğne biyopsiler, ele gelen kitleler için "tru-cut" biyopsi, ultrason eşliğinde veya mamografi kılavuzluğunda yapılanlar için sterotaktik iğne biyopsiler şeklinde isimlendirilir. Korlar; sayısı, uzunlukları ve renkleri tarif edilerek ayrı ayrı kasetlenir (65).

2.6.2. Eksizyonel Biyopsiler

Eksizyonel biyopsilerde lezyonun total eksizyonu amaçlanır. Eksize edilecek bölge tel ile işaretlenerek, radyokoloid işaretlenerek ya da palpasyon ile belirlenir. Ele gelemeyen ancak görüntüleme yöntemi ile tespit edilen lezyonlar (sıklıkla

mikrokalsifikasyonlar) mamografi veya ultrason eşliğinde özel bir tel ya da iğne kılavuzluğunda işaretlenir (66). Eksizyonu takiben materyal radyolojik yöntemler ile kontrol edilmelidir. Materyalin üç boyutu verilir. Sütur ile materyalin yönleri işaretlenmiş ise topografik olarak materyale oryante olunur. Anterior, posterior, medial, lateral, kranial ve kaudal cerrahi sınırlar 6 farklı renk ile boyanır. Eğer yön belirtilmemiş ise materyal tek renk ile boyanır. Boyamadan sonra materyal sagittal olarak 2 mm aralıklarla tümüyle dilimlenir (Şekil 2.11). Lezyon mevcut ise boyutu, sınırları, rengi ve kıvamı tarif edilir. Cerrahi sınırlara uzaklığı verilir. Lezyon malignite açısından şüpheli ise 4-5 kaset örnek almak yeterlidir. Fibroadenom veya diğer benign görünümlü lezyonlarda santimetre başına 1 örnek alınır. Belirgin lezyon mevcut değilse, fibröz alanlar öncelikli olmak üzere, en az 10 kaset örneklenir (67).



Şekil 2.11. İşaretli eksizyonel meme biyopsisi (sağ meme) oryantasyonu ve örneklenmesi

(The Royal College of Pathologists of Australasia, Breast Tumour Resection, 2015, <http://www.rcpa.edu.au/getattachment/49f02280-7305-4f48-a8e6-8ebe88a72092/>)

2.6.3. Re-eksizyon Materyalleri

Re-eksizyonlar, eksizyonel biyopside malignite saptanması halinde yapılan genişletilmiş eksizyonlardır. Önceki eksizyonel biyopsiye ait kavite izlenir. Kavitenin boyutları ve cerrahi sınırlara uzaklıkları verilir. Varsa diğer lezyonlar tarif edilir. Kavite duvarından, öncelikle şüpheli alanlardan olmak üzere, 3-4 parça örnek alınır. Eksizyonel biyopsisinde DKIS saptanan olgularda, kavite dışı alanlardan daha fazla sayıda örnek alınır (67).

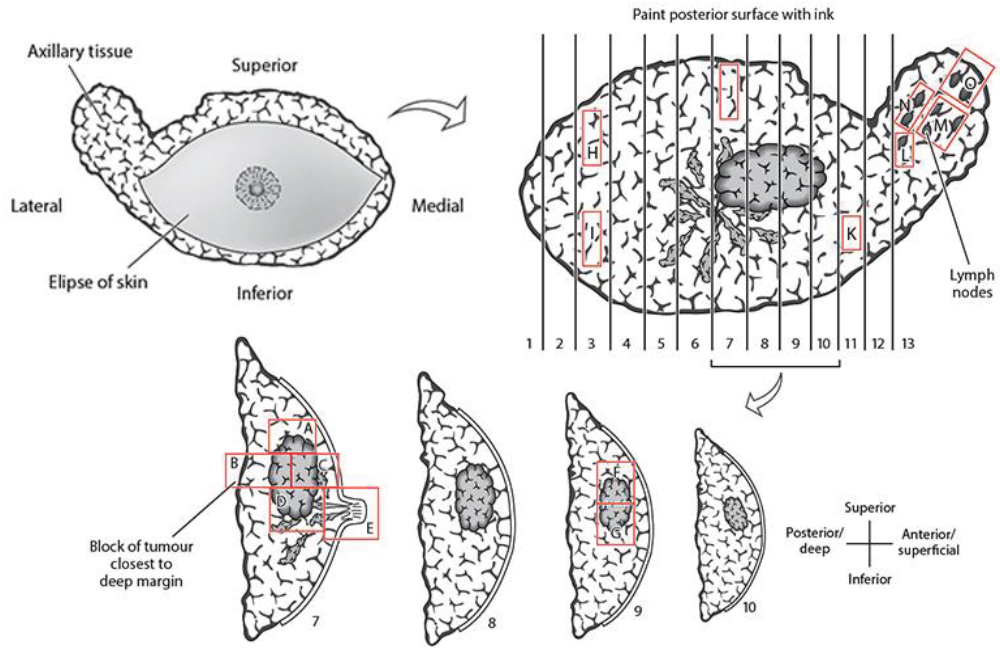
2.6.4. Mastektomi Materyalleri

Mastektomiler; basit mastektomi, subkutanöz mastektomi, modifiye radikal mastektomi ve radikal mastektomi olarak ayrılmaktadır. Basit mastektomiler deri içerirken, subkutanöz mastektomiler deri içermezler. Basit mastektomi ile aksiler diseksiyon birlikte yapılıyorsa modifiye radikal mastektomi, bunlara ek olarak pektoral kas da çıkarılmışsa radikal mastektomi olarak isimlendirilir (67).

Mastektomi materyali kesilmeden önce materyalin ağırlığı, üç boyutu, deri dokusunun, areolanın, meme başının boyutları ve görünümü, varsa kesi izi veya skar, faysa, kas ve/veya aksiler kuyruğun olup olmadığı mutlaka belirtilir. Materyal dilimlenmeden önce cerrahi sınır boyanır. Materyal, posterior yüzden deriye doğru olmak üzere, 0,5-1 cm aralıklarla deriyi kesmeyecek şekilde dilimlenir (Şekil 2.12). Lezyonun büyüklüğü, makroskopik görünümü, kadranı, cerrahi sınırlar ve deri/meme başı ile ilişkisi tarif edilir. Tümör dışı alanlar ayrıca tariflenir. Dilimlenen materyal % 10 tamponlu formalin ile fikse edilir. İdeal fiksasyon süresi 6-48 saattir. Gerekliyse dilimlerin arasına ve cilt altına fiksasyonu kolaylaştırmak için gazlı bez veya kurutma kağıdı konulabilir (68).

Fikse olmuş materyalden, tümör alanı, meme başı, deri, tümör dışı meme alanları ve derin cerrahi sınırı içeren örneklem yapılır. Tümörden, mümkünse deriyle ve derin cerrahi sınırla ilişkisini gösterecek şekilde örnekler alınır. Tümör çapı 1 cm ve altındaysa tamamen örneklenir. Tümör çapı 1 cm'den büyükse en az dört blok olacak şekilde örneklenmelidir. Birden fazla lezyon varsa bunların her biri ayrı ayrı örneklenmelidir. Deriden, eğer varsa biyopsi skarını veya başka lezyonu gösterecek şekilde, en az bir parça örneklenir. Meme başı, areoladan deriye paralel bir dilim çıkarıldıktan sonra tümüyle cilde dik olarak örneklenir (67).

Redüksiyon mammoplastiler kozmetik olarak veya sırt ağrısı ile gelen hastalarda terapötik olarak bilateral uygulanan operasyonlardır. Spesmen, fragmanlar halinde meme dokusu ve ilişkili deri elipsinden oluşur. Meme başı içermez (69).



Şekil 2.12. Modifiye radikal mastektomi (sağ meme) oryantasyonu ve örnekleme

(The Royal College of Pathologists of Australasia, Breast Tumour Resection, 2015, <http://www.rcpa.edu.au/getattachment/4e1fc068-a412-4486-8ffc-c89bdeeeef702/>)

2.6.5. Duktal Karsinoma İn Situ

Duktal karsinoma in situ, duktal lobüler sistem epitelyal hücrelerinin, bazal membran ile sınırlı neoplastik proliferasyonudur. Değişken derecelerde atipi içeren ve invaziv karsinoma ilerleme potansiyeli olan lezyonlardır (66).

Olguların %80-85 kadarı klinik bulgu olmaksızın mamografik olarak, %5'inde ise meme biyopsilerinde insidental olarak tespit edilir. En yaygın mamografik prezantasyonları kalsifikasyonlardır. Son 20 yıl içinde görüntüleme yöntemleriyle çok daha geniş popülasyona ulaşılmaya başlanmasıyla birlikte, DKIS saptama sayısında ciddi artış meydana gelmiştir (36).

Duktal karsinoma in situ raporlanmasında; tümörün nükleer derecesi, nekroz varlığı ve tipi, yapısal paterni, hücre polarizasyonu, lezyonun büyüklüğü ve yaygınlığı, kalsifikasyon lokalizasyonu belirtilmelidir (38).

Düşük nükleer dereceli duktal karsinoma in situ: Küçük ve monomorfik hücrelerden oluşur. Kordonlar halinde, mikropapiller, kribriform veya solid paternler oluşturur. Nükleusları düzgün kromatinlidir ve belli belirsiz nükleol içerir. Mitoz nadirdir.

Psammomatöz tip mikrokalsifikasyon görülür. Nadiren punktata veya komedo tip nekroz görülebilir (37).

Orta nükleer dereceli duktal karsinoma in situ: Nükleuslar büyüklük ve şekil olarak hafif-orta derecede değişkenlik gösterir. Değişken derecelerde kaba kromatin yapısı ve nükleol belirginliği izlenebilir. Mitoz görülebilir. Hücrelerde düşük dereceli DKIS'a kıyasla polarizasyon kaybı izlenir. Farklı paternlerde mikrokalsifikasyon görülebilir (36).

Yüksek nükleer dereceli duktal karsinoma in situ: Yüksek derecede atipi gösteren hücrelerden oluşur ve solid, kribriform veya mikropapiller paternde proliferasyon gösterirler. Nükleuslar pleomorfik, kontürü düzensiz ve kaba kromatinlidir. Belirgin nükleol içerir. Polarizasyon kaybolmuştur. Mitoz yaygındır. Solid paternde geniş pleomorfik tümör hücreleri ve ortasında bol nekrotik debris içeren komedo nekroz, yüksek nükleer dereceli DKIS'ın en sık prezentasyon şeklidir. Ancak komedo nekroz varlığı şart değildir. İntralüminal nekrotik debris ile ilişkili amorf mikrokalsifikasyon sıktır. Bu lezyonlar genellikle 5 mm'den büyüktür (38).

Duktal karsinoma in situ her ne kadar premalign bir lezyon olsa da her zaman invaziv karsinoma ilerlemez. Yüksek ve düşük dereceli DKIS'larda invaziv karsinoma ortalama progresyon süreleri farklılık göstermektedir. Bu süre özellikle düşük dereceli DKIS'larda oldukça uzundur. Genç yaş, büyük lezyon boyutu, yüksek nükleer derece, komedo nekroz ve cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda lokal rekürrens ve invaziv kansere progresyon sıklığı daha fazladır (43).

2.7. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Meme kanserinin tedavisinden bağımsız olarak tanı anında hastalığın nasıl seyredeceği konusunda bilgi veren hastanın veya tümörün ölçülebilir biyolojik özellikleri prognostik faktörler olarak adlandırılır. Bu faktörler arasında uygulanacak tedavilere yanıtı belirleyecek olanlar ise prediktif faktör olarak kabul edilmektedir (40). Prognostik faktörler büyüme, invazyon ve metastaz ile ilişkilidir. Meme kanserinde prognozu değerlendirirken rutin histopatolojik inceleme önemlidir. Aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu, histolojik derece, tümörün histolojik tipi, yaş ve lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı bilinen önemli prognostik faktörlerdir. Diğer yandan ER ve PR durumu meme kanserinde hormonal tedaviye cevapla ilişkili en önemli prediktif belirteçlerdir (70).

2.7.1. Evreleme

Meme kanserinin evrelemede 'American Joint Committee on Cancer'in (AJCC) TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Primer tümörün boyutu T, lenf nodu tutulumu N ve uzak metastaz M ile temsil etmektedir (Tablo 2.4, Tablo 2.5, Tablo 2.6, Tablo 2.7). TNM sistemine eklenen "p" ön takısı patolojik sınıflandırmayı, "c" ön takısı klinik sınıflandırmayı simgelemektedir. Patolojik ve klinik kriterlere göre T sınıflaması aynıdır. Eğer birden çok invaziv alan varsa T evrelemesi en büyük odağa göre yapılır (43).

Primer Tümör Boyutunun Patolojik Olarak Sınıflaması

Primer tümörün boyutuna göre pT sınıflaması Tx, T0, Tis, T1, T2, T3 ve T4 olarak yapılmaktadır. Ayrıntılar Tablo 2.4'de bildirilmektedir. Patolojik T sınıflamasında 2017 yılında AJCC tarafından bir takım değişiklikler yapılmıştır. Yapılan değişiklikler aşağıda özetlenmektedir (63).

AJCC 2017'de pT sınıflamasında yapılan değişiklikler:

1- Lobüler karsinoma in situ benign bir antite olarak kabul edildiğinden AJCC 2017 TNM evrelemesinden çıkarılmıştır.

2- T1a evresindeki 1 mm'den büyük fakat 2 mm'den küçük tümör çapı 2 mm'ye yuvarlanmalıdır.

3- Primer tümör etrafındaki küçük, mikroskopik satellit tümör odağı maksimum tümör boyutuna eklenmez.

4- Multipl senkron tümörlerin T kategorizasyonu açıklığa kavuşturulmuştur. Bunlar klinik olarak ve/veya makroskopik patolojik inceleme ile tanımlanır ve varlığı T kategorisi için (m) modifiye terimi kullanılarak raporlanır. Özellikle klinik (cT) ve patolojik (pT) T sınıflamaları için en büyük tümör boyutunu kullanılır. Birden fazla tümör olduğunda tümör boyutları eklenmez.

5- Derinin satellit tümör nodülleri, primer tümörden ayrılmalı ve makroskopik olarak T4b olarak kategorize edilmelidir. Epidermal ülserasyon veya cilt ödemi (klinik peau d'orange) yokluğunda, sadece mikroskopik incelemede saptanan dermal satellit tümör nodülleri T4b olarak nitelendirilmez. Bu tür tümörler, tümör boyutuna göre kategorize edilmelidir.

Tablo 2.4. Primer Tümör Boyutunun Patolojik Olarak Sınıflaması (AJCC 2017)

(63)

T Kategorisi	Kriter
Tx	Saptanamayan tümör
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis (DKIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı
T1	Tümörün en geniş çapı ≤ 20 mm
T1mi	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 mm
T1a	Tümörün en geniş çapı > 1 mm fakat ≤ 5 mm
T1b	Tümörün en geniş çapı > 5 mm fakat ≤ 10 mm
T1c	Tümörün en geniş çapı > 10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümörün en geniş çapı > 20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Tümörün en geniş çapı > 50 mm
T4	Tümörün boyutuna bakılmaksızın göğüs duvarına ve/veya deriye doğru yayılım (ülserasyon veya makroskopik nodüller)
T4a	Göğüs duvarına yayılım
T4b	Deride ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik satellit nodül ve/veya ödem
T4c	T4a ve T4b birlikte varlığı
T4d	İnflamatuvar karsinom

Lenf Nodu Durumunun Patolojik Olarak Sınıflaması

Lenf nodunun tutulum durumuna göre pN sınıflaması pNx, pN0, pN1, pN2 ve pN3 olarak yapılmaktadır. Ayrıntılar Tablo 2.5'te bildirilmektedir (63).

Tablo 2.5. Bölgesel Lenf Nodlarının Patolojik Olarak Sınıflaması (AJCC 2017)

N	Kriterler
Kategorisi	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (daha önce çıkarılmış ya da hiç çıkarılmamış)
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil ya da izole tümör hücreleri mevcut
pN0(i+)	İzole tümör hücreleri (ITC) mevcut (< 2 mm)
pN0(mol+)	RT-PCR ile pozitif moleküler bulgular (ITC olmayacak)
pN1	Mikrometastaz veya ipsilateral 1-3 adet aksiller lenf nodunda ve/veya klinik olarak negatif internal mammarian lenf nodunda metastaz
pN1mi	Mikrometastaz (>0,2 mm ancak <2 mm)
pN1a	1-3 adet aksiller lenf noduna metastaz (en az bir metastatik odağın çapı >2 mm olmalı)
pN1b	Sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz
pN1c	pN1a ve pN1b'nin birlikte varlığı
pN2	İpsilateral 4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı ve/veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak tespit edilmiş internal mammarian lenf nodu metastazı
pN2a	4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı (en az bir metastatik odağın çapı >2 mm olmalı)
pN2b	Aksiller lenf nodunda metastaz olmaksızın klinik olarak internal mammarian lenf nodu metastazı
pN3	>10 adet aksiller metastaz veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya ≥ 1 aksiller metastaz varlığında klinik olarak görülür ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı veya >3 aksiller lenf nodu metastazı ve klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan internal mammarian lenf nodu metastazı veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı.
pN3a	>10 adet aksiller metastaz (en az bir metastatik odağın çapı >2 mm olmalı) veya infraklaviküler lenf nodu metastazı
pN3b	pN1a veya pN2a ile birlikte klinik olarak görülür ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz Durumunun Sınıflaması

Uzak metastaz durumuna göre M sınıflaması M0 ve M1 olarak yapılmaktadır. Ayrıntılar Tablo 2.6’da bildirilmektedir (63).

Tablo 2.6. Uzak Metastaz Sınıflaması (AJCC 2017)

M Kategorisi	Kriterler
M0	Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz mevcut değil
M1	Klinik ve radyolojik olarak tanımlanan (cM) ve/veya histolojik olarak kanıtlanan >0,2 mm uzak metastaz varlığı (pM)

Meme Karsinomlarının TNM sınıflamasına göre Evrelendirilmesi

Meme karsinomları TNM sınıflamasına göre evre 0, evre 1, evre 2, evre 3 ve evre 4 olarak evrelendirilmektedir. Ayrıntılar Tablo 2.7’de bildirilmektedir (63).

Tablo 2.7. Meme karsinomlarının TNM sınıflamasına göre evrelendirilmesi (AJCC 2017)

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0	N1mic	M0
	T1	N1mic	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.7.2. Aksiller lenf nodu tutulumu

İnvaziv tümörlerde aksiller diseksiyon evrelendirme ve prognozda önem taşır. En önemli prognostik parametredir. Hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım pozitif lenf nodu sayısı arttıkça azalır (71). Aksiller diseksiyonlar genellikle 10-20 adet lenf nodu içerir. En az 10 adet lenf nodu örneklenmelidir. Lenf nodları dilimlenerek tümüyle takibe alınır (72).

2.7.3. Tümör boyutu

Lenf nodu durumdan sonra ikinci önemli prognostik belirteç tümör boyutudur. Primer tümör boyutu aksiller lenf nodu metastazı riski ile doğru orantılı olarak artar. Boyutu 1 cm'nin altında olan tümörlerde 10 yıllık sağkalım %90'ın üzerindeyken, 2 cm'den büyük tümörlerde bu oran %77'ye düşer (58). Tümör boyutu lenf bezi metastazı olmayan hastalarda tümörün yaygınlığının ve tekrarlama olasılığının en kuvvetli göstergelerindendir (73).

2.7.4. Histolojik Tip

Tübüler, invaziv kribriform, müsinöz ve adenoid kistik karsinom gibi özel tipler daha iyi prognoz gösterir (36). Az diferansiye, taşlı yüzük hücreli ve inflamatuvar karsinomlar ile karsinosarkomlar ise memenin agresif davranışlı tümörleridir (37).

2.7.5. Histolojik Derecelendirme

Günümüzde invaziv duktal karsinomun histolojik derecelendirmesinde en çok kullanılan Bloom'un 1950 yılında yaptığı, 1957'de Bloom ve Richardson tarafından kullanılan Elston ve Ellis'in modifiye ettiği skorlama sistemidir (74). Bu sistemde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdukları tübül yapılarının oranı ve mitoz sayıları ayrı ayrı 1-3 arasında skorlanarak elde edilen toplam skora göre derecelendirilmektedir (Tablo 2.8). Tübül ve gland yapılarının oranına göre bakıldığında, tübül ve gland formasyonu tümör hücrelerinin %75'inden fazlasını oluşturuyorsa skor 1, %10-75'ini oluşturuyorsa skor 2, %10'undan daha azını oluşturuyorsa skor 3 olarak derecelendirilir. Tümör hücrelerinin nükleer özelliklerine göre bakıldığında; tümör hücreleri yaklaşık olarak normal meme epitel hücresi büyüklüğünde (<1,5 kat) ve minimal pleomorfizm gösteriyor, belli belirsiz nükleol izleniyor ise skor 1, tümör hücreleri normal epitel hücresinden 1,5-2 kat büyük boyutta, hafif-orta derecede pleomorfizm gösteriyor ve küçük nükleol içeriyorsa skor 2, tümör hücreleri normal epitel hücresinden 2 kattan daha büyük boyutta, veziküler

kromatin yapısı içermekte, dikkat çeken nükleol ve belirgin pleomorfizm gösteriyorsa skor 3 olarak derecelendirilir (43).

Tablo 2.8. Tübül/gland formasyonu, pleomorfizm ve mitozla göre histolojik derecelendirme (WHO Classification of Tumors of the Breast, Lyon, 2012)

Özellik	Skor
Tübül ve gland formasyonu (%)	
Tümörün %75'den fazlası	1
Tümörün %10-75'i	2
Tümörün %10'undan azı	3
Nükleer pleomorfizm	
Küçük, üniform	1
Orta derecede büyüklük ve varyasyon	2
Belirgin varyasyon	3
Mitoz	
Mikroskobun büyük büyütme alanı çapına bağlı olarak değişir	(bkz. Tablo 2.9)

Mitozu değerlendirmek için iyi fiske olmuş ve güzel kesitler seçilmelidir. Apoptotik cisimciğe benzeyen hiperkromatik ve piknotik nükleuslar dışlanarak sadece mitoz olduğu kesin olan figürler sayılmalıdır. Toplam mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanında hesaplanmalıdır. Skorum için sınır değerler mikroskobun bir büyük büyütme alanının çapına göre değişiklik gösterir (Tablo 2.9). Sayım tümörün periferindeki mitozun en yüksek olduğu alanlardan yapılmalıdır.

Tübül ve gland formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz skorları toplanarak elde edilen puana göre derece 1 iyi diferansiye (3-5 puan), derece 2 orta derecede diferansiye (6-7 puan), derecede 3 kötü diferansiye (8-9 puan) olarak derecelendirilir (Tablo 2.10) (43). Bloom ve Richardson histolojik derecenin potansiyel malignite derecesini yansıttığını belirtmiştir. Histolojik derece prognostik faktör olarak da değerlendirilmektedir (75).

Tablo 2.9. Işık mikroskopunda bir büyük büyütme alanına göre mitotik aktivite eşik değerleri (WHO Classification of Tumors of the Breast, Lyon, 2012)

Alan Çapı (mm)	Skor		
	1	2	3
0,40-0,41	≤4	5-9	≥10
0,42-0,43	≤5	6-10	≥11
0,44-0,45	≤5	6-11	≥12
0,46-0,47	≤6	7-12	≥13
0,48-0,49	≤6	7-13	≥14
0,50-0,51	≤7	8-14	≥15
0,52	≤7	8-15	≥16
0,53-0,54	≤8	9-16	≥17
0,55-0,56	≤8	9-17	≥18
0,57	≤9	10-18	≥19
0,58-0,59	≤9	10-19	≥20
0,60	≤10	11-20	≥21
0,61	≤11	11-21	≥22
0,62-0,63	≤11	12-22	≥23
0,64	≤11	12-23	≥24
0,65-0,66	≤12	13-24	≥25
0,67	≤12	13-25	≥26
0,68	≤13	14-26	≥27
0,69	≤13	14-27	≥28

Tablo 2.10. Toplam skora göre histolojik derecelendirme (WHO Classification of Tumors of the Breast, Lyon, 2012)

Derecelendirme	Toplam Skor
Derece 1 (iyi diferansiye)	3-5
Derece 2 (orta derecede diferansiye)	6-7
Derece 3 (kötü diferansiye)	8-9

2.7.6. Lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler alanda tümör embolisi varlığı bağımsız prognostik parametre olarak bildirilmiştir. Özellikle patolojik T sınıflamasına göre T1 evresinde ve lenf nodu negatif hastalarda lenfovasküler invazyon tespiti önemlidir. Aksiler lenf nodu veya uzak metastaz riskinde artış ile ilişkilidir. En iyi peritümöral dokuda görülür (59).

2.7.7. Uzak metastaz

Uzak metastaz varlığı kötü prognostik bir faktör olmakla birlikte, özellikle hormon reseptörü pozitif tümörlerde tümör metastatik olsa bile uzun dönem remisyon ve palyasyon başarılı olabilmektedir (58).

2.7.8. Hastanın yaşı

Yapılan çalışmalara göre 50 yaş üzeri ve 35 yaş altı hastaların kötü prognoza sahip olduğu bulunmuştur (76). Bu hastalardaki tümörler, daha yüksek dereceli, ER/PR durumu negatif ve lenfovasküler invazyona sahip olma eğilimindedir (58).

2.7.9. Tümör hücre proliferasyonu

Mitoz sayısı tümörün derecelendirilmesinde kullanılan önemli bir parametredir. Tümörün proliferatif kapasitesini göstermede kullanılan bir diğer yöntem ise immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin Ki-67 ekspresyonunun değerlendirilmesidir (43). Ki-67 proliferasyon indeksi pek çok çalışmada hastaliksız ve total sağkalımla ters ilişkili bulunmuştur. İmmünohistokimyasal olarak Ki-67 proliferasyon indeksi az diferansiye karsinomlarda ve komedo nekroz içeren invaziv duktal karsinomlarda yüksek değerlere ulaşırken, invaziv lobüler karsinom ve müsinöz karsinomlarda daha düşük seviyededir (36).

2.7.10. Östrojen ve Progesteron reseptör durumu

Östrojen ve progesteron reseptör durumu tedavi yanıtını belirlemede önemli prediktif faktörlerdir (77). Parafin bloklarda immünohistokimyasal olarak bakılır. Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu (ASCO) ve Amerikan Patoloji Grubu (CAP) kılavuzlarına göre tüm invaziv meme karsinomlarında ER ve PR, tüm DKIS olgularında ise ER bakılmalıdır (78).

2.7.11. HER2 durumu

Prognoz ve tümörün HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) durumu ilişkisini araştıran çalışmaların %88'inde HER2 gen amplifikasyonu ya da protein aşırı ekspresyonu önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (79). Lenf nodu negatif ve pozitif olgularda prognostik bir parametre olmakla birlikte kemoterapi ve antiendokrin ajanlara cevabı belirlemede prediktif bir parametredir (80, 81). Tümörün immünohistokimyasal olarak HER2 değerlendirilmesi ASCO/CAP (2013) kılavuzuna göre yapılmaktadır. Buna göre tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında tam, çepeçevre, güçlü membranöz boyanma varlığı skor 3 (+++) olarak değerlendirilirken, tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında kısmi ve/veya hafif-orta şiddette çepeçevre membranöz boyanma ya da %10 ve altında tam, çepeçevre ve güçlü membranöz boyanma skor 2 (++) olarak tanımlanmaktadır. Tümör hücrelerinin %10'dan fazlasında hafif, belli belirsiz kısmi membran boyanması var ise skor 1 (+), hiçbir boyanma görülmeyen ya da %10'nun altında hafif, belli belirsiz kısmi membran boyanması var ise skor 0 (negatif) olarak tanımlanmaktadır (82, 83).

2.7.12. Gen Ekspresyon Profili

Gen ekspresyon profiline göre meme kanserleri, her biri farklı prognoz gösteren, lüminal A, lüminal B, HER2 pozitif ve bazal benzeri olmak üzere alt tiplere ayrılır (Tablo 2.11). Lüminal A, lüminal B ve HER2 pozitif tümörler epitelyal özellikler gösterirken bazal benzeri tümörler bazal ve mezenseyal özellikleri bir arada gösterir. Bazal benzeri meme kanser hücreleri esas olarak daha invazivdir. Ayrıca HER2 pozitif tümörler de daha çok metastaz yapma eğilimindedirler. Ancak anti-HER2 antikoru (trastuzumab), HER2 pozitif metastatik meme kanserlerini tedavide başarılı olarak kullanılmaktadır. HER2 pozitif ve trastuzumab tedavisine dirençli hastalarda beyin metastazı daha sık görülmektedir. Beyin metastazı olan olgularda ise 2 yıllık yaşam şansı %2'nin altındadır (36).

Tablo 2.11. Gen ekspresyon profiline göre meme kanseri alt tipleri

Alt tip	ER/PR	HER2
Lüminal A	Pozitif	Negatif
Lüminal B	Pozitif	Pozitif
HER2 pozitif	Negatif	Pozitif
Bazal benzeri	Negatif	Negatif

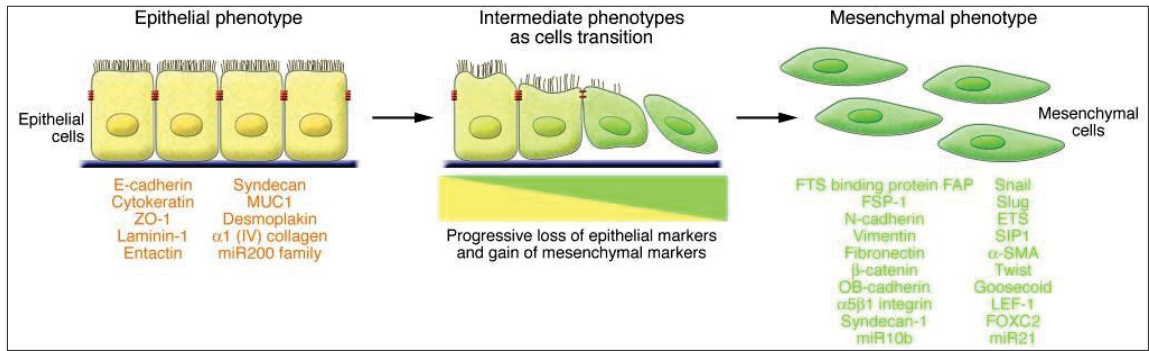
2.8. Meme Kanserinde Tedavi

Meme kansinomu tedavisinde cerrahi, radyoterapi, hormonal tedavi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri kullanılır. Hangi tedavinin kullanılacağına tümörün tipi ve davranışına, hastalığın yaygınlığına göre karar verilir. İnvaziv meme kanserli ve duktal kansinoma in situ hastalar için günümüzde uygulanan öncelikli tedavi seçimi meme koruyucu cerrahi ile birlikte radyoterapidir (84).

Özellikle tümör boyutu büyük olan olgularda tercih edilen bir diğer yöntem ise koruyucu biyopsi alarak hem tanı, hem de hormon reseptör ve HER2 profilini saptayarak neoadjuvan kemoterapi, hormonoterapi ya da HER2 hedef tedavisinin kullanımı ile tümör boyutunu küçülmesini sağladıktan sonra cerrahidir (85).

2.9. Epitelyal Mezenşimal Dönüşüm

Epitelyal mezenşimal dönüşüm (EMT), epitel hücrelerinin epitelyal karakteri kaybedip mezenşimal fenotip kazanması olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.13) (86). Bazal membran ile normal bir etkileşim içinde olan polarize epitel hücrelerinin birçok biyokimyasal değişiklikten sonra mezenşimal hücre fenotipi kazanmasına sebep olan biyolojik bir süreçtir (87). Karsinom hücrelerinde EMT, artmış agresif gidiş, invazyon ve metastaz potansiyeli ile ilişkilendirilmektedir (88).



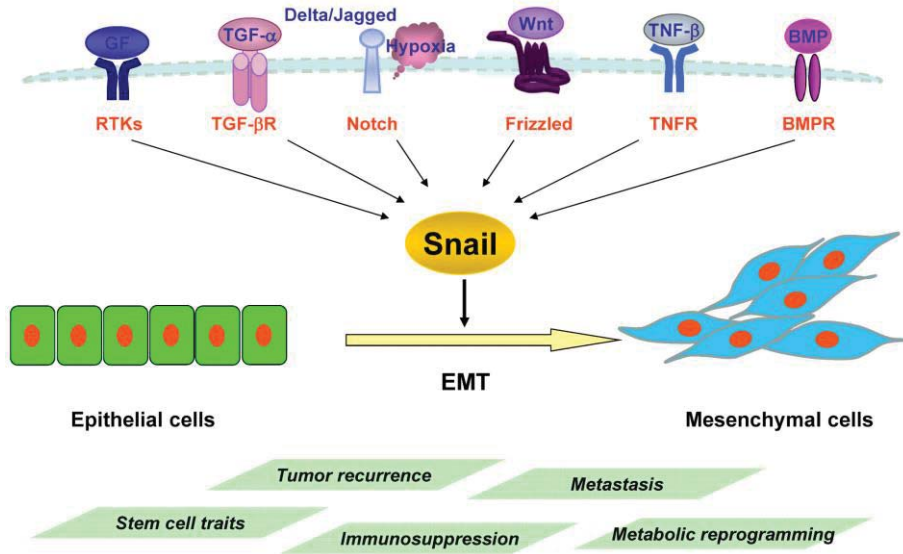
Şekil 2.13. Karsinom hücrelerinin epitelyal özelliğini kaybedip mezenşimal karakter kazanması (6)

Epitelyal mezenşimal dönüşümü başlatmak ve tamamlamak için transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, spesifik yüzey hücre proteinlerinin ekspresyonu, hücre iskelet proteinlerinin ekspresyonu ve reorganizasyonu, ekstrasellüler matriks yıkım enzimlerinin üretilmesi, spesifik mikroRNA'ların ekspresyonunda değişiklik olması gibi bir dizi farklı moleküler süreç gerekmektedir. Epitelyal mezenşimal dönüşüm süreci, epitelyalden

mezenşimal fenotipe geçiş sırasında hücrelerde meydana gelen değişimleri başlatma ve feedback mekanizmaları için hücre dışı ve hücre içi sinyallerden oluşan karmaşık bir ağın koordinasyonu gerekir ve bazal membranın bozulması ile epitel hücresinin göç ederek mezenşimal hücre haline gelmesiyle sonlanır (89).

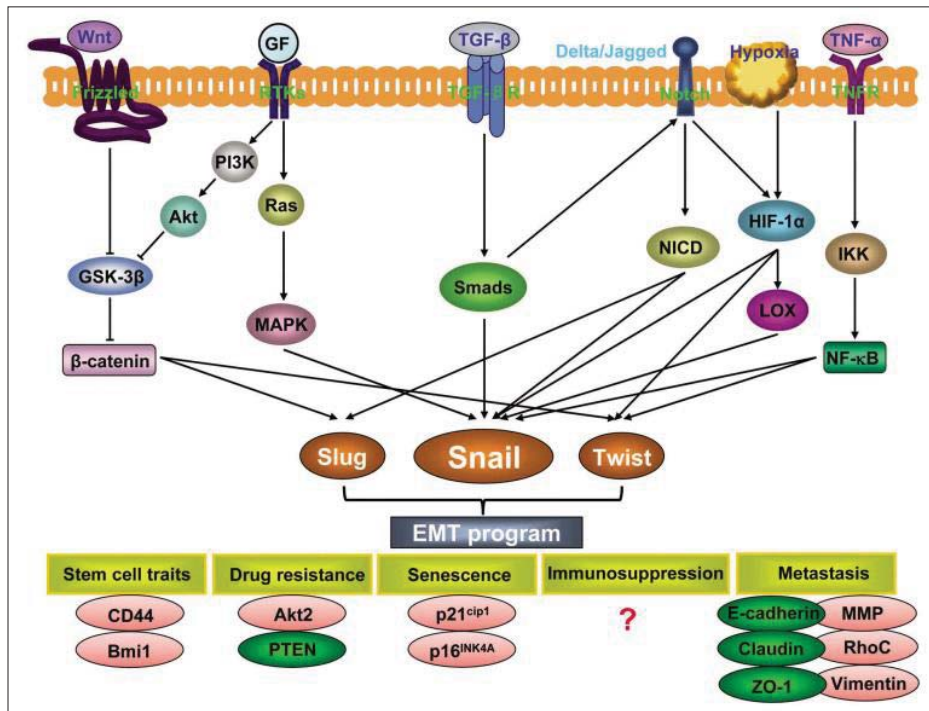
Epitelyal mezenşimal dönüşüm, adheren bağlantılarda görevli E-kadherin, sıkı bağlantılarda görevli okludin ve klaudin, dezmozomlarda görevli desmoplakinleri de içeren hücre-hücre adezyon ve apikal-bazal polarite kaybı, epitelyal sitokeratinlerin ekspresyon kaybı, vimentin ve alfa düz kas aktin gibi mezenşimal proteinlerin ekspresyon artımı, hücre iskeletinin yeniden organize olarak iğsi hal alması, aktin filaman ağı ile hareket, invaziv karakter ve apoptozise karşı direnç kazanması ile karakterizedir (90, 91). Transkripsiyon faktörleri dahil olmak üzere çeşitli biyolojik belirteçler, hücre dışı matris proteinleri (Fibronektin ve laminin), hücre yüzey proteinleri (E-kadherin ve N-cadherin) ve hücre iskelet proteinleri (vimentin ve α -düz kas aktin) kanser dokusunda EMT fenotiplerini tanımlamak için kullanılmıştır. Bununla birlikte, EMT için kabul görmüş spesifik herhangi bir biyolojik gösterge bulunamamıştır (92).

Snail, Slug ve Twist kanser hücrelerinde EMT'nin önemli indükleyicilerindendir ve E-kadherin ekspresyonunu baskırlar (11, 12). Bununla birlikte TGF- β sinyali ve hipoksi gibi tümör mikro ortamından birçok EMT uyarıcı sinyal molekülü Snail'i aktive ederek EMT'nin indüksiyonunu sağlar (13) (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Snail kaynaklı EMT ile ilişkili sinyal yollarının şematik diyagramı (93)

Snail, Slug ve Twist ifadesi, metabolik bir yeniden programlamaya neden olarak tümör hücrelerine kök hücre benzeri özellikler, immünsüpresyona karşı direnç, kemoterapi ve endokrin terapiye karşı direnç tümör nüksü ve metastaza yatkınlık gibi özellikler kazandırır (Şekil 2.15) (93, 94). Artan Snail ve Slug, sıkı bağlantı stabilitesini (95), gap junctional protein ekspresyonunu (96), dezmozom dağılımını (97) ve proteaz ekspresyonunu düzenler. İn vitro olarak EMT ile Snail, Slug ve Twist ilişkisi meme kanserlerinde kötü prognoz ile koreledir. Snail ekspresyonu, tümör diferansiasyonu derecesi ile ters korelasyon gösterir. Snail lenf nodu metastazında artış, hastaliksız sağkalımda azalma ile, Slug ise uzak organ metastazı ile korelasyon gösterir (98).



Şekil 2.15. Epitelyal mezenşimal dönüşümde görevli moleküllerin şematik görünümü (94)

E-kadherin, epitelyal dokuda eksprese edilen, epitel hücre polarizasyonu, sinyal iletimi, doku oluşumu ve kanser baskılanmasında önemli rol oynayan bir kalsiyum bağımlı hücre-hücre adezyon molekülüdür (99). E-kadherin hücrenin hareketlilik özelliğinin yok olmasına neden olur. E-kadherin genindeki mutasyonlar ya da ekspresyonunun azalması, hücresel adezyonun yok olmasına ve hücrelerin hareketliliklerinin artmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla E-kadherin kanser gelişimi ve metastazında önemli rol oynamaktadır (7).

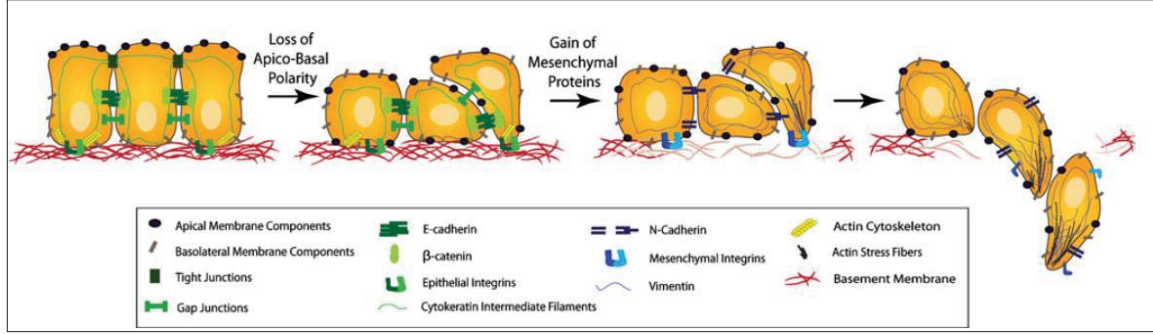
Fibronektin plazmada çözünmeyen, hücrenel veya çözünebilir formda bulunabilen geniş bir heterodimerik glikoproteindir (100). Hücre-matriks ve hücre-hücre adezyonu, hücre göçü, farklılaşma, morfogenez ve onkojenik transformasyonda rol oynar (15). Çeşitli benign ve malign, epitelyal ve mezenşimal hücreler Fibronektin üretebilir ve epitelyal tümörlerin EMT işlemi sırasında Snail'in etkisi ile Fibronektin'de ekspresyon artışı meydana gelir (14). Epitelyal mezenşimal dönüşüme uğraya hücrede TGF- β etkisiyle E-kadherin ekspresyon kaybı görülürken Fibronektin ve vimentin ekspresyonunda artış izlenir (101). Fibronektin insan kanserlerinde EMT fenotiplerini saptamak için kullanılmaktadır (102).

Transforming growth faktör- β , Tip I ve II TGF- β reseptörleri vasıtasıyla hedef hücreye bağlanan, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozu düzenleyen çok işlevli bir sitokindir (103). Meme kanserinde TGF- β sinyali tümörögenizde rol oynamaktadır. Erken lezyonlarda TGF- β büyümeyi inhibe edici etkileriyle önemli bir tümör süpresördür (104). Buna karşılık, EMT'yi indüklemeye yeteneği sayesinde tümörögenizin sonraki evrelerinde metastatik yayılımı desteklemektedir (105, 106). Tümör gelişimini erken safhalarda bastırır; bununla birlikte, hücreler TGF- β 'ya dirençli hale geldiğinde tümör ilerlemesini arttırır (107). Snail, TGF- β 'nın tümör baskılayıcı etkilerinden kaçışa aracılık etmede önemli bir rol oynamaktadır (108).

Lysine-rich CEACAM-1-associated protein (Lyric), diğer bir adıyla Metadherin, çoğu insan malignitesinde yüksek seviyelerde bulunan ve "astrocyte elevated gene-1" olarak da isimlendirilen bir proteindir (17). Lyric'in artmış ekspresyonu, mezenşimal bir belirteç olan fibronektinin ekspresyonunun artmasına, epitelyal bir belirteç olan E-kadherin'in ekspresyonunun azalmasına neden olur. Ayrıca, Lyric'in artmış ekspresyonunun görüldüğü meme kanseri hücrelerinde Snail ve Slug transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu da artmaktadır. *In vitro* meme kanseri hücrelerinde artmış Lyric ekspresyonunun migrasyon yeteneğinin arttığı (19), metastatik yayılımı kolaylaştırdığı, kemorezistans ve kötü klinik gidiş ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (18).

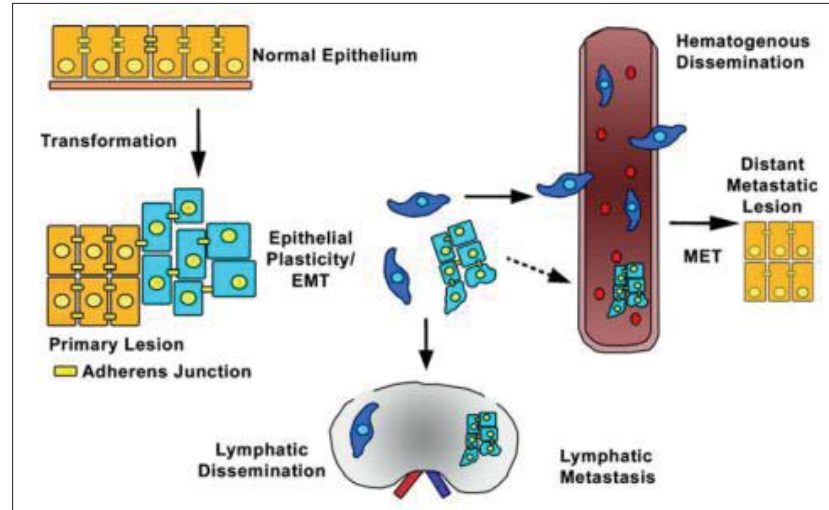
EMT sırasında, epitelyal hücreler apiko-bazal polaritelerini kaybederler. Apiko-bazal polariteyi koruyan sıkı bağlantılar bozularak apikal ve bazolateral membran proteinlerinin geçişine izin verir. Adheren ve gap junctionlar birbirinden ayrılır, E-kadherin ve epitelyal spesifik integrinler gibi hücre yüzey proteinleri, N-cadherin ve hücre dışı bileşenlere özgü integrinler ile yer değiştirir. Aktin hücre iskeleti, hücre çıkıntıları

alanlarında biriken stres liflerine yeniden modellenir. Epitelyal ara filamanlar, sitokeratinler vimentin ile değiştirilir. Bu arada, altta yatan bazal membran bozulur ve hücre, hücre-hücre bağlantılarından yoksun olarak çevredeki stromaya girer (Şekil 2.16) (109) .



Şekil 2.16. Epitelyal mezenşimal dönüşümde bazal membranın bozulması (109)

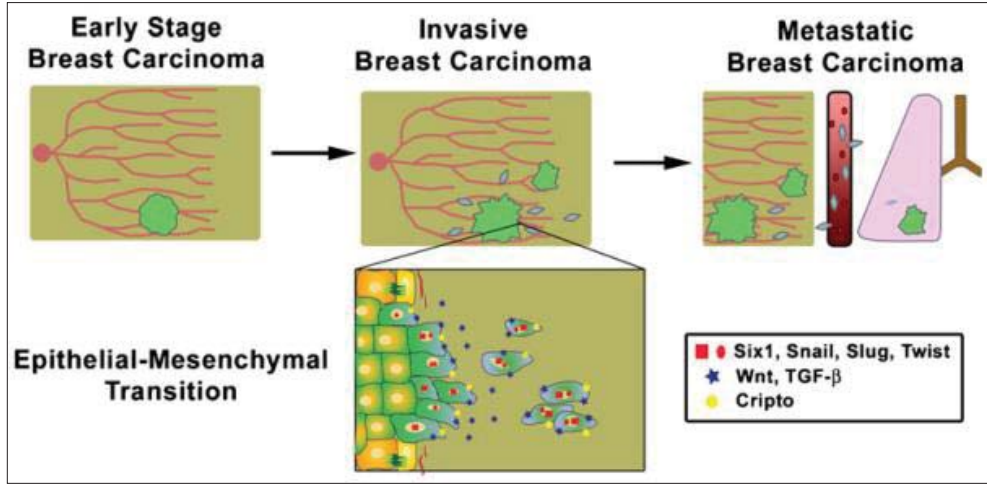
Epitelyal mezenşimal dönüşüm tümör hücrelerinin komşu hücrelerden ayrışmasına, altta yatan bazal membrandan geçmesine ve çevredeki dokulara tek hücre veya hücre kümeleri şeklinde hareket etmesine olanak sağlar. Bu lokal invazyon, metastatik yayılımın evresini belirler ve drene olan lenf nodlarına yayılır. Buna ek olarak, tek hücre ve hücre kümelerin göçü kan dolaşımına da erişebilir ve tümör hücrelerinin hematojen yayılımına ve uzak metastaz gelişimine neden olabilir (Şekil 2.17) (109).



Şekil 2.17. Epitelyal mezenşimal dönüşüm ile tümör hücrelerinin hematojen ve lenfojen yayılımı (109)

Meme kanseri primer lezyon ile başlar, ancak ilerledikçe, tümör hücreleri EMT geliştirerek invaziv ve hareketli bir fenotip kazanır (109). Epitelyal hücreler primer

tümörden ayrılır, çevre stromaya ve kan damarlarına girerek uzak doku veya organlara gider ve böylelikle metastatik bölgede kohezif sekonder kitle oluşturacak şekilde tekrar epitelize olur (90, 91) (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Meme kanserinde epitelial mezenşimal dönüşüm ile tümör hücrelerinin diğer doku veya organlara yayılımı (109)

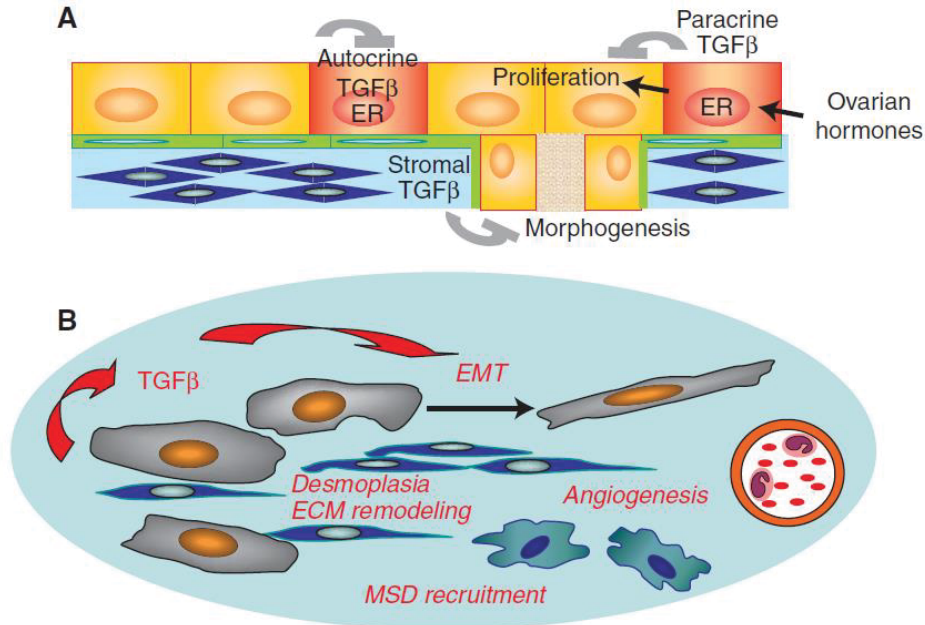
Meme kanserinin prognozu primer tümörün yayılımı ile ilişkilidir (110). Ancak epitelial tümör hücrelerinin primer tümörden ayrılıp uzak lokalizasyonda kolonize olma mekanizmaları henüz anlaşılmamıştır. Meme kanseri ve diğer kanserlerdeki son çalışmalar EMT'yi, epitelial tümör hücrelerinin daha hareketli ve invaziv bir fenotip kazanıp primer tümörden kaçması için potansiyel bir mekanizma olduğunu öne sürmektedir (111). Epitelial mezenşimal dönüşüm, diğer tümörlerde olduğu gibi meme kanserinde de çoğunlukla heterojen olarak izlenmektedir (112). Epitelial mezenşimal dönüşüm ile ilişkili histopatolojik değişiklikler primer meme karsinomasında sergilenir ve yüksek tümör derecesi, yüksek mitotik indeks ve negatif östrojen/progesteron reseptör statüsü ile korelasyon gösterir (113). Meme kanserli hastaların mikroarray gen ekspresyon profilleri, EMT yollarının aktivasyonunun histolojik dereceyle korele olduğunu düşündürmektedir. Spesifik olarak, EMT ile ilgili genlerin ekspresyon artışı, düşük dereceli tümörlere kıyasla az diferansiye tümörlerle ilişkilidir (114).

2.10. Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler Hakkında Bilgiler

2.10.1. TGF-β (Transforming Growth Factor Beta)

“Transforming Growth Factor Beta”, yapısında bir disülfid köprüsü bulunan 25 kDa’luk bir homodimerdir. Hücre büyümesi, diferansiasyonu, apoptozis, immün cevap,

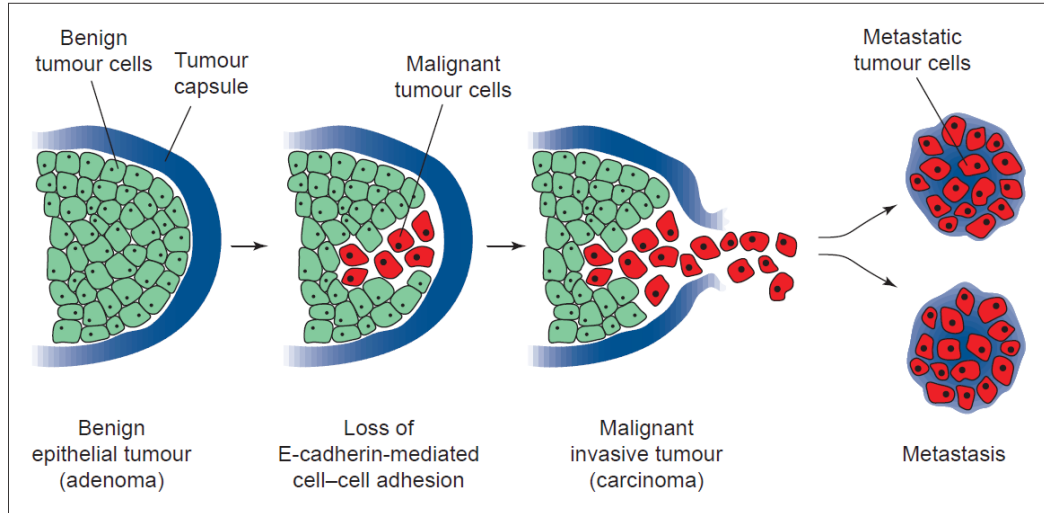
hücre migrasyonu ve adezyonu, doku homeostazının sürdürülmesi ve embriyonik gelişimin kontrolünde önemli rolleri olan sitokin ailesinin başlıca üyesidir. TGF- β , epitelyal proliferasyonun, apoptozun ve hücre dışı matriksin spesifik regülasyonu yoluyla meme morfogenezi ve salgı fonksiyonu için kritik öneme sahiptir (Şekil 2.19) (115). Tümörögenizde tümör süpresör rol oynayarak epitelyal hücrelerin büyümesini sınırlar, hücre diferansiasyonunu kontrol eder. Ancak ileri evre epitelyal tümörlerde ise anjiyogenezisi ve epitelyal mezenşimal dönüşümü artırarak kanser progresyonunda ve metastazında etkili ana sitokindir (116) ve TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere 3 farklı izoformu vardır. Bunlardan TGF- β 1 en fazla eksprese edilen izoformdur (117). Etki göstermek için TGF- β Reseptör I, TGF- β Reseptör II ve TGF- β Reseptör III reseptörlerini kullanır. Aktiflenmiş TGF- β Reseptör I sitozolde bulunan Smad proteinlerini fosforiller (118). Smad proteinlerinin 8 alt tipi bilinmektedir. Bunlardan RSmad olarak adlandırılan Smad 2 ve 3 TGF- β 'nın sinyalizasyon yolunda yer almaktadır. Sinyalizasyon yolağının amacı hücre siklusunun G1 fazında bulunan hücreleri durdurarak hücre proliferasyonunu durdurmaktır. Bu sinyalizasyonunun artması EMT'nin önemli bir efektörüdür (119). Smad bağımlı yolda TGF- β , Snail ekspresyonunu uyararak, E-kadherin ekspresyonunu süprese etmektedir (10). Azaltılmış E-kadherin ekspresyonu malign dönüşüm, tümör invazyonu ve metastazı teşvik etmektedir (120).



Şekil 2.19. Meme gelişiminde ve meme kanserinde TGF- β 'nın rolü (115)

2.10.2. E-kadherin

Kadherinler, moleküler ağırlıkları 120,000-140,000 arasında değişen, yapı ve fonksiyonları açısından Ca^{2+} 'a bağımlı transmembran proteinlerdir (121). Kadherin ailesi, en az beş alt gruptan oluşur. Bunlardan, bir tip I kadherin olan E-kadherin, hem patolojik hem de normal koşullarda tüm kadherinlerin prototipi olarak düşünülür (122). E-kadherin, epitelial dokuda eksprese edilen, epitel hücre polarizasyonu, sinyal iletimi, doku oluşumu ve kanser baskılanmasında önemli rol oynayan bir kalsiyum bağımlı hücre-hücre adezyon molekülüdür (99). E-kadherin hücrenin hareketlilik özelliğinin yok olmasına neden olur. E-kadherin genindeki mutasyonlar ya da ekspresyonunun azalması, hücresel adezyonun yok olmasına ve hücrelerin hareketliliklerinin artmasına neden olmaktadır (Şekil 2.20) (123). Dolayısıyla E-kadherin kanser gelişimi ve metastazında önemli rol oynamaktadır (7).



Şekil 2.20. E-kadherin ekspresyonunun azalması, hücresel adezyonun yok olmasına ve hücrelerin hareketliliklerinin artmasına neden olması (123)

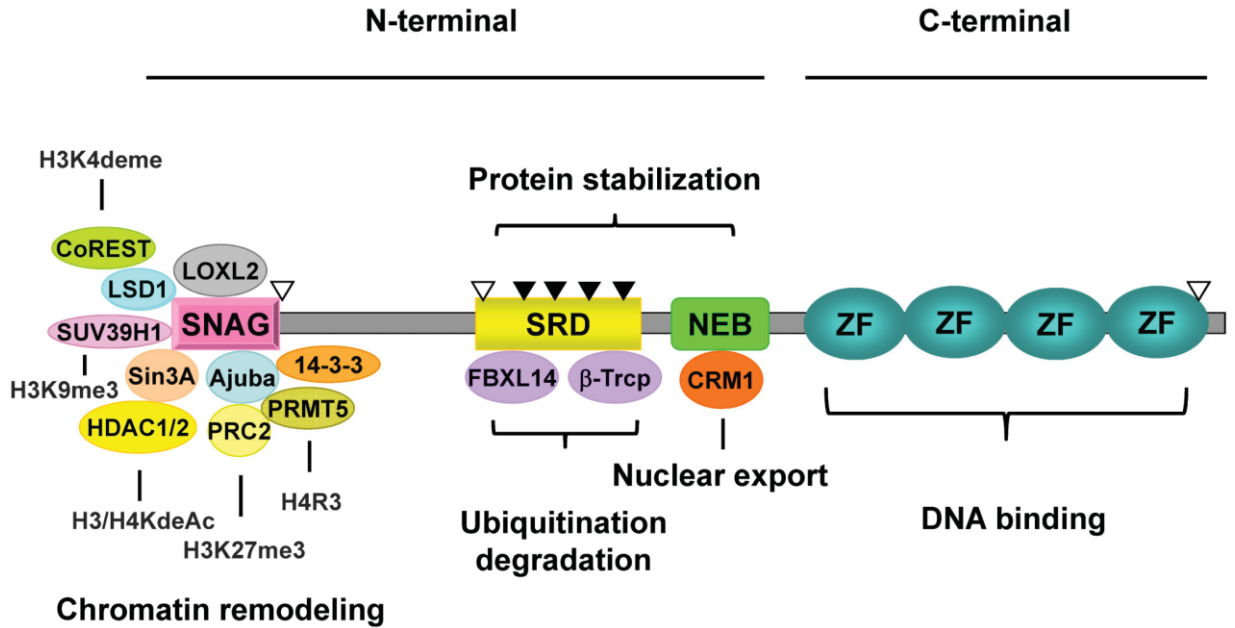
2.10.3. Fibronektin

Fibronektin, integrinlere bağlanan, ekstrasellüler matriksteki (ECM) yüksek molekül ağırlıklı (440 kDa) bir glikoproteindir. Fibronektin birçok hücre tipinin adezyonunda önemli rol oynamaktadır. Hem hücresel süreçlerin düzenleyicisi hem de doku organizasyonunu ve ECM kompozisyonunu korumak ve yönlendirmek için önemli bir iskelet proteini olarak işlev görür (124). Fibronektin fibrilleri, hücrelerin etrafında doğrusal ve dallanmış ağ oluşturur ve komşu hücreleri birbirine bağlar. Fibronektin, normal yetişkin meme dokusunda eksprese edilmemekle birlikte meme tümörlerinin stromasında artan

mRNA ve protein seviyeleri bildirilmiştir (15). Epitelyal tümörlerin EMT işlemi sırasında Snail'in etkisi ile Fibronektin ekspresyon artışı meydana gelir (14). Yüksek düzeyde bir Fibronektin ekspresyonu meme kanseri mortalitesinde artış ile ilişkilidir ve meme kanseri hastalarında kötü prognozu öngörmeye yararlı bir belirteç olabilir (16). Ek olarak, artmış Fibronektin ekspresyonu, invaziv ve metastatik meme kanseri fenotipi ile ilişkilidir (125).

2.10.4. Snail

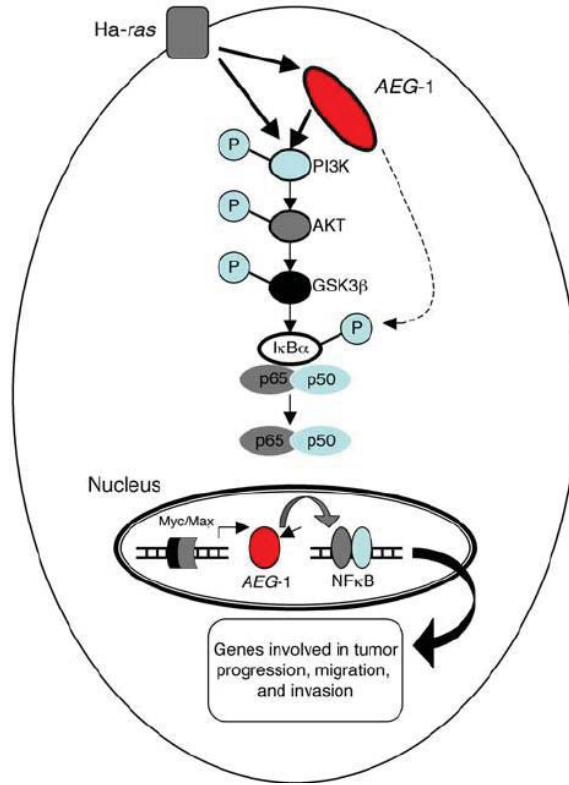
Snail ailesinde 3 tane tanımlanmış protein vardır: Snail1 (Snail), Snail2 (Slug), Snail3 (Smuc). Bütün aile üyeleri, transkripsiyonel baskılayıcılar kodlar ve dört ile altı C₂H₂ tipi çinko parmak içeren ve hedef gendeki E-box dizisine (5'-CANNTG-3') bağlanan oldukça korunmuş bir C-terminal alanıyla benzer bir organizasyonu paylaşırlar (126). N-terminalleri, birçok transkripsiyonel çekirdek baskılayıcı kompleksinin bağlanması için gerekli olan evrimsel olarak korunmuş SNAG (Snail / Gfi) alanını içermektedir (Şekil 2.21) (93). Snail, TGF-β'nin tümör baskılayıcı etkilerinden kaçışa aracılık etmede önemli bir rol oynamaktadır. TGF-β aracılı apoptoza direnç verir ve tümör ilerlemesine cevabı değiştirir. Snail, Slug ve Twist kanser hücrelerinde EMT'nin önemli indükleyicilerindenidir ve E-kadherin ekspresyonunu baskırlar (11, 12)



Şekil 2.21. Snail'in yapısı (93)

2.10.5. Lyric

Lyric, başlangıçta insan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) ile enfekte olmuş veya HIV kapsülü glikoprotein (gp120) veya tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ile tedavi edilen primer insan fetal astrositlerinde indüklenen bir onkogen olarak tanımlanmıştır (127). Meme kanseri hücrelerinde EMT'yi NF-kappaB, Ha-ras, PI3K/Akt ve Wnt/beta-catenin sinyal yolları indükleyerek invazyon yeteneğini artırarak (128), tümörögenез, metastaz ve kemorezistansı artırır (129) (Şekil 2.22). Lyric'in artmış ekspresyonu, Fibronektin ile Snail ve Slug transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunun artmasına, E-kadherin'in ekspresyonunun azalmasına neden olur (19). Lyric ekspresyonu meme kanseri, prostat kanseri, hepatosellüler karsinom, nöroblastom, özofagus skuamöz hücreli karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi bazı tümör tiplerinde yüksek seviyelerde gözlemlenmiştir (130).



Şekil 2.22. EMT'yi NF-kappaB, Ha-ras, PI3K/Akt ve Wnt/beta-catenin sinyal yolları indükleyerek invazyon yeteneğini artırması (131).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların genel özellikleri

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan 2012-2017 yılları arasında invaziv karsinom, NOS tanısı almış 80 olgu, sadece DKIS tanısı almış 30 olgu ve redüksiyon mammoplasti ameliyatı olmuş 30 kontrol olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Meme karsinomunun spesifik tipleri ve invaziv karsinom, NOS'un spesifik varyantları çalışmaya dahil edilmemiştir. Olguların hastane arşivinde bulunan dosyaları taranarak, çalışma için yaş, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, klinik evre, menarş, menopoz ve ilk çocuk yaşları, HRT kullanımı, sigara/alkol kullanımı ve aile öyküsü kaydedilmiştir. Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onay alındıktan sonra başlanmıştır.

3.2. Hematoksilen&Eozin Boyalı Kesitlerin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil edilen biyopsi materyallerinin, Hematoksilen&Eozin (H&E) boyalı kesitlerin tamamı yeniden değerlendirilerek, olguların tümü “American Joint Committee on Cancer (AJCC)” tarafından 2017 yılında modifiye edilen TNM sistemi ve patolojik evrelendirilmesine göre yeniden değerlendirildi. Her bir invaziv karsinom, NOS ve duktal karsinoma in situ olgusu için invaziv tümör alanını ve duktal karsinoma in situ alanını en iyi temsil eden bloklar, kontrol grubu için redüksiyon mammoplastili hastaların normal meme dokusu içeren blokları seçilmiştir. Seçilen %10'luk formalin solüsyonunda fikse edilmiş parafin bloklardan 0,6 cm çapındaki “punch” biyopsi aleti ile materyali en iyi temsil eden alan çıkarılmış ve yeniden bloklandırılmıştır. Bu bloklardan immünohistokimyasal çalışma için polilizin kaplı lamlara 3-4 mikron kalınlığında kesitler hazırlanmıştır. Bu kesitlere aşağıda tariflenen şekilde immünohistokimyasal olarak E-kadherin, Fibronektin, Snail, Lyric ve TGF- β antikoru uygulanmıştır. İmmünohistokimyasal bulgular, klinik, histopatolojik ve prognostik parametreler ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

3.3. İmmünohistokimyasal boyama yöntemleri

Hazırlanan kesitler, 60 derecelik etüvde 60 dakika bekletildikten sonra ksilolde deparafinize, alkolde rehidrate ve distile suda hidrate edilmiştir. Antijenin geri kazanılması için “antigen retrieval” işlemi uygulanmıştır. Bu işlemde E-kadherin ve Lyric boyamaları

için 10mM ve pH:8.0 olarak hazırlanan EDTA tampon solüsyonu; Fibronektin, TGF- β ve Snail boyamaları için ise 10mM ve pH:6.0 olarak hazırlanan sitrat tamponları kullanılmıştır. Kesitler sıvı seviyesi lamları örtecek şekilde hazırlanan tampon solüsyonlara yerleştirilip (DAKO, PT link, Denmark) cihazında 20 dakika kaynatılmıştır. Solüsyonların soğuması için oda sıcaklığında 20 dakika beklendikten sonra kesitler fosfatlanmış tamponlu tuz solüsyonunda (phosphate buffer salina-PBS) yıkanmıştır.

Kesitler daha sonra sırasıyla 10'ar dakika %3'lük H₂O₂ solüsyonu ve protein blok solüsyonu (Super Block, SensiTek HRP Anti-Polyvalent Lab Pack, Scytek Laboratories, Logan, Utah, USA) ile inkübe edilmiştir.

Primer antikör olarak Lyric Antikoru (monoclonal rabbit, clone EP4445, dilüsyon oranı 1:75, Abcam), Snail antikoru (polyclonal goat, EP6, dilüsyon oranı 1:75, Abcam), TGF- β antikoru (polyclonal rabbit, dilüsyon oranı 1:500, Abcam), Fibronektin antikoru (monoclonal rabbit, clone F14, RTU, Biogenex) ve E-kadherin antikoru (monoclonal mouse, clone 36, RTU, Biogenex) oda ısısında 20 dakika uygulanmıştır. PBS ile yıkama sonrasında kesitlere 20 dakika biyotinlenmiş sekonder antikörler (Anti-Polyvalent Biotinylated Antibody, SensiTek HRP Anti-Polyvalent Lab Pack, Scytek Laboratories, Logan, Utah, USA) uygulanmıştır. Kesitlere streptavidin-konjuge peroksidaz solüsyonu (SensiTek HRP, SensiTek HRP Anti-Polyvalent Lab Pack, Scytek Laboratories, Logan, Utah, USA) damlatılarak 20 dakika bekletilmiştir. Ardından görüntüleme için kesitler 5 dakika boyunca diaminobenzidine (Scytek Dab Chromogen/Substrate Kit) ile muamele edilmiştir ve distile su ile yıkanmıştır. En son basamakta hematoksilen ile 5 dakika zıt boyama yapıp alkol, ksilen aşamalarından geçirilerek kapama işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.4. İmmünohistokimyasal Olarak Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi

3.4.1. E-kadherin Antikoru ile Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi

E-kadherin antikoru ile invaziv ve in situ tümör alanındaki ve normal meme dokusundaki hücrelerin boyanma yoğunluğu ve tümör hücrelerinin boyanma yüzdesi araştırıldı. Membranöz boyanma yoğunluğuna göre hücreler 4 skor altında değerlendirildi: 0- boyanma yok, 1- hafif boyanma, 2- orta boyanma, 3- kuvvetli boyanma. Pozitif tümör hücrelerinin yüzdesi ise aşağıdaki gibi kategorize edildi:

Skor 0: \leq % 5

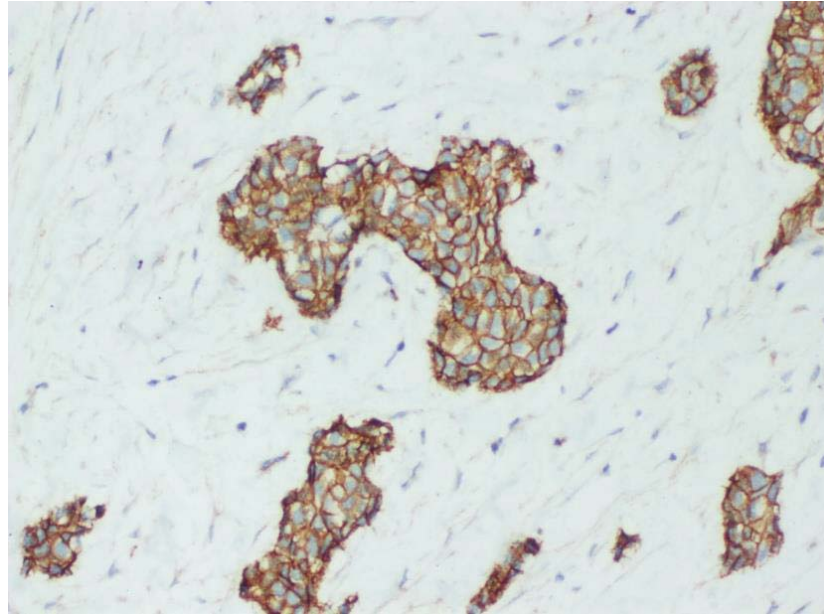
Skor 1: % 6-% 25

Skor 2: % 26-% 50

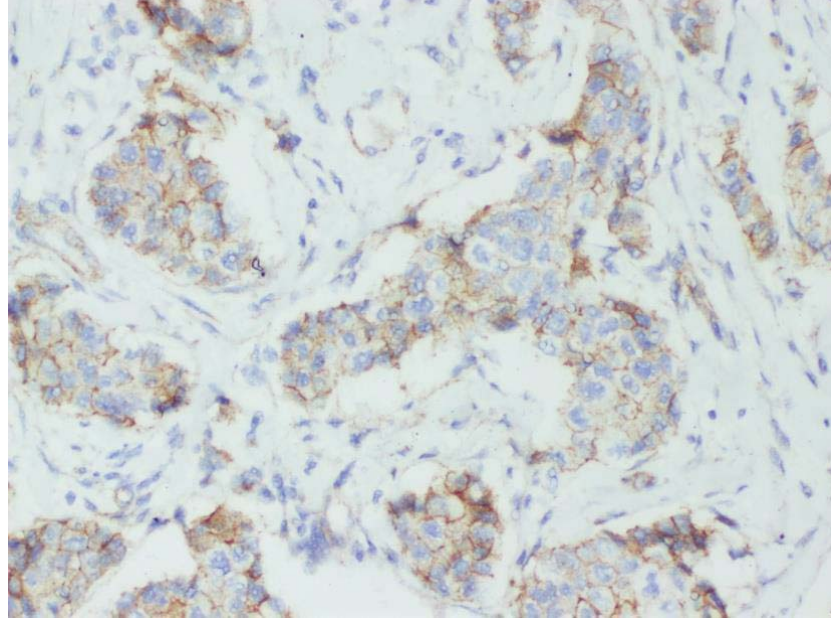
Skor 3: % 51-% 75

Skor 4: $>$ % 75.

Boyama yüzdesi %75 ve üzerinde (skor 4), boyama şiddeti orta-kuvvetli (skor 2 ve 3) olan tümörler “ekspresyon kaybı yok” olarak değerlendirilirken (Resim 3.1), boyama yüzdesi %75’in altında (skor 0, 1, 2 ve 3) ve boyama şiddeti hafif (skor 1) olan tümörler ise “ekspresyon kaybı var” olarak gruplandı (Resim 3.2).



Resim 3.1. E-kadherin antikoru ile invaziv tümörde kuvvetli (skor 3) boyanma (x200 büyütme)



Resim 3.2. E-kadherin antikoru ile invaziv tümörde ekspresyon kaybı (x200 büyütme)

3.4.2. Fibronektin Antikoru ile Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi

Fibronektin antikoru ile invaziv ve in situ tümör alanındaki ve normal meme dokusundaki hücrelerin boyanma yoğunluğu ve tümör hücrelerinin boyanma yüzdesi araştırıldı. İntrasellüler boyanma yoğunluğuna göre hücreler 4 skor altında değerlendirildi: 0- boyanma yok, 1- hafif boyanma, 2- orta boyanma, 3- kuvvetli boyanma. Pozitif tümör hücresinin yüzdesi ise aşağıdaki gibi kategorize edildi:

Skor 0: \leq % 5

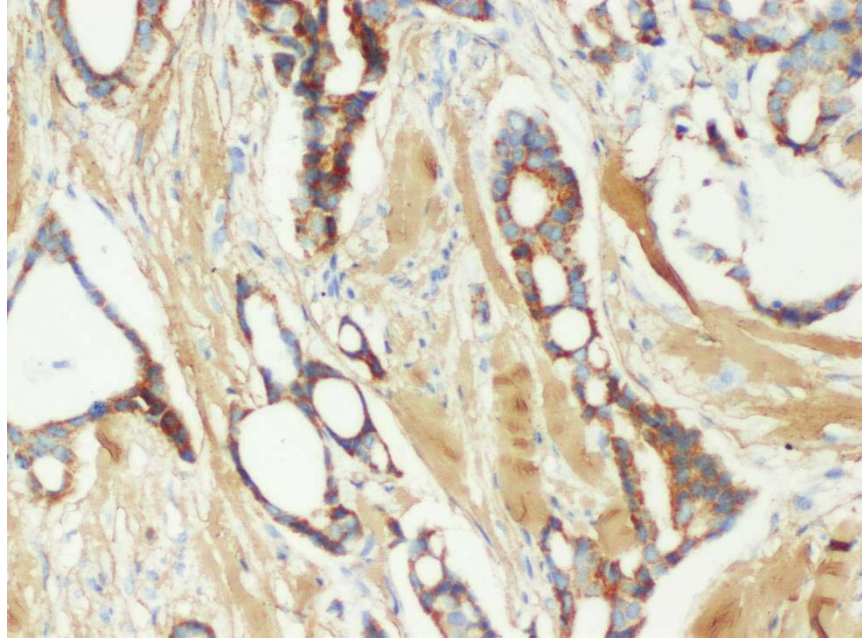
Skor 1: % 6-% 25

Skor 2: % 26-% 50

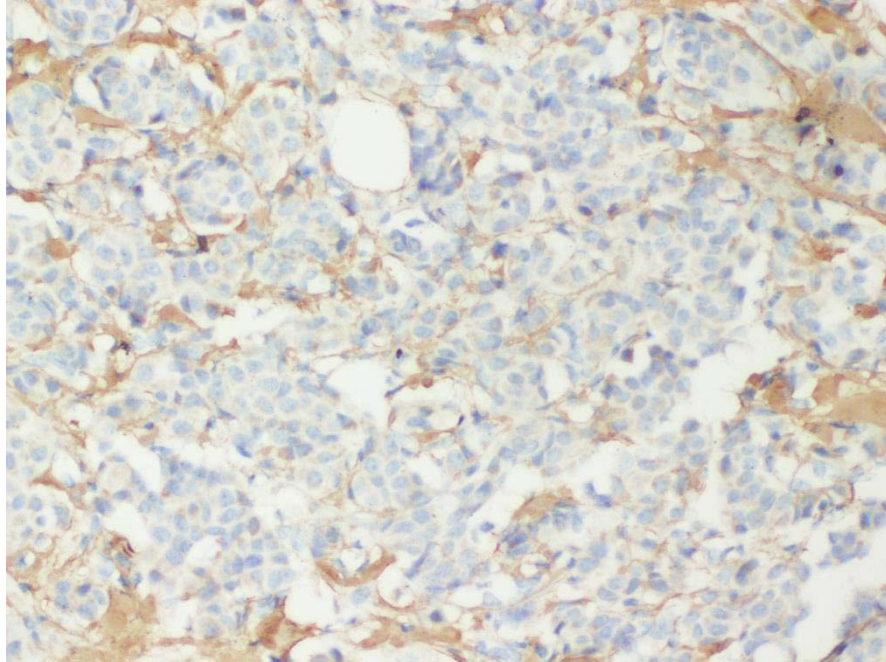
Skor 3: % 51-% 75

Skor 4: $>$ % 75.

Boyanma yüzdesi %75 ve üzerinde (skor 4), boyanma şiddeti orta-kuvvetli (skor2 ve 3) olan tümörler “ekspresyon artışı var” olarak değerlendirilirken (Resim 3.3), boyanma yüzdesi %75’in altında (skor 0, 1, 2 ve 3) ve boyanma şiddeti hafif (skor1) olan tümörler ise “ekspresyon artışı yok” olarak gruplandı (Resim 3.4). Ekstrasellüler Fibronektin boyanması skor 0 olarak değerlendirildi.



Resim 3.3. Fibronektin antikoru ile invaziv tümörde artmış ekspresyon (x200 büyütme)



Resim 3.4. Fibronektin antikoru ile invaziv tümörde düşük ekspresyon (x200 büyütme)

3.4.3. TGF- β Antikoru ile Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi

TGF- β antikoru ile invaziv ve in situ tümör alanındaki ve normal meme dokusundaki hücrelerin boyanma yoğunluğu ve tümör hücrelerinin boyanma yüzdesi araştırıldı. Sitoplazmik boyanma yoğunluğuna göre hücreler 4 skor altında değerlendirildi: 0- boyanma yok, 1- hafif boyanma, 2- orta boyanma, 3- kuvvetli boyanma. Pozitif tümör hücresinin yüzdesi ise aşağıdaki gibi kategorize edildi:

Skor 0: \leq % 5

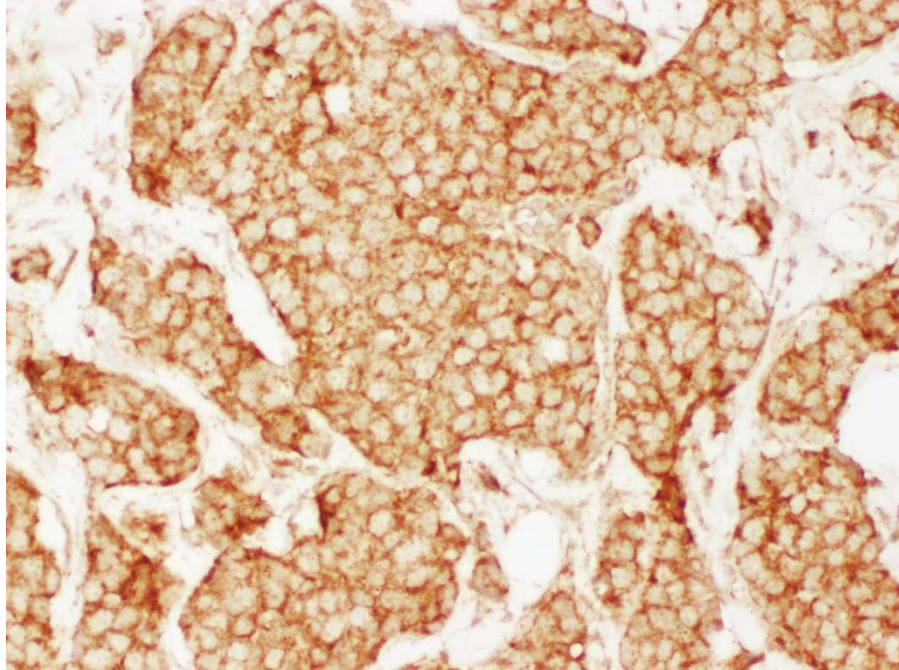
Skor 1: % 6-% 25

Skor 2: % 26-% 50

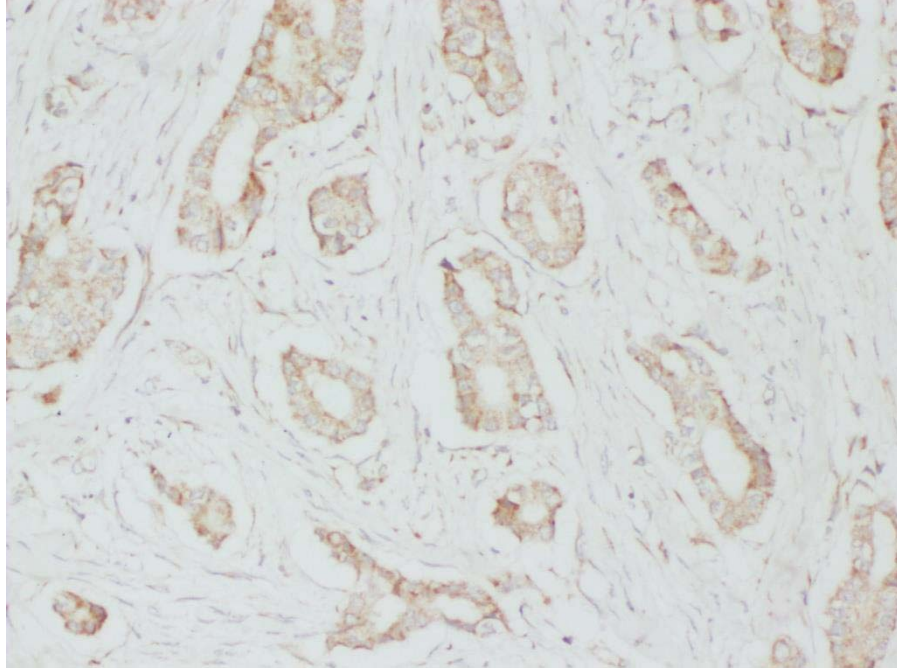
Skor 3: % 51-% 75

Skor 4: $>$ % 75.

Boyanma yüzdesi %75 ve üzerinde (skor 4), boyanma şiddeti orta-kuvvetli (skor2 ve 3) olan tümörler “ekspresyon artışı var” olarak değerlendirilirken (Resim 3.5), boyanma yüzdesi %75’in altında (skor 0, 1, 2 ve 3) ve boyanma şiddeti hafif (skor1) olan tümörler ise “ekspresyon artışı yok” olarak gruplandı (Resim 3.6).



Resim 3.5. TGF- β antikoru ile invaziv tümörde artmış ekspresyon (x200 büyütme)



Resim 3.6. TGF- β antikoruna ile invaziv tümörde düşük ekspresyon (x200 büyütme)

3.4.4. Snail Antikoru ile Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi

Snail antikoru ile invaziv ve in situ tümör alanındaki ve normal meme dokusundaki hücrelerin nükleer boyanma yoğunluğu ve tümör hücrelerinin boyanma yüzdesi araştırıldı. Nükleer boyanma yoğunluğuna göre hücreler 4 skor altında değerlendirildi: 0- boyanma yok, 1- hafif boyanma, 2- orta boyanma, 3- kuvvetli boyanma. Pozitif tümör hücresinin yüzdesi ise aşağıdaki gibi kategorize edildi:

Skor 0: \leq % 5

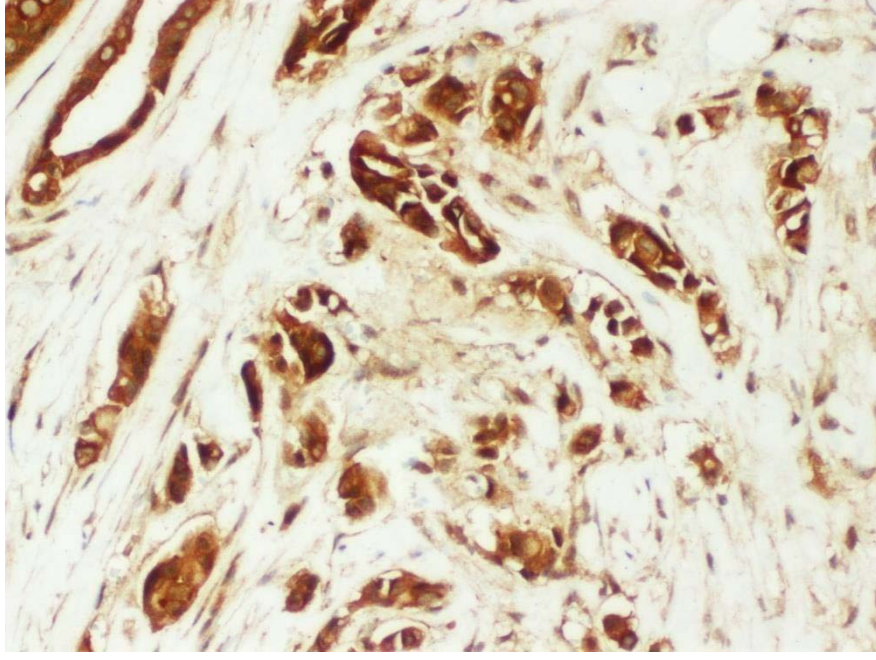
Skor 1: % 6-% 25

Skor 2: % 26-% 50

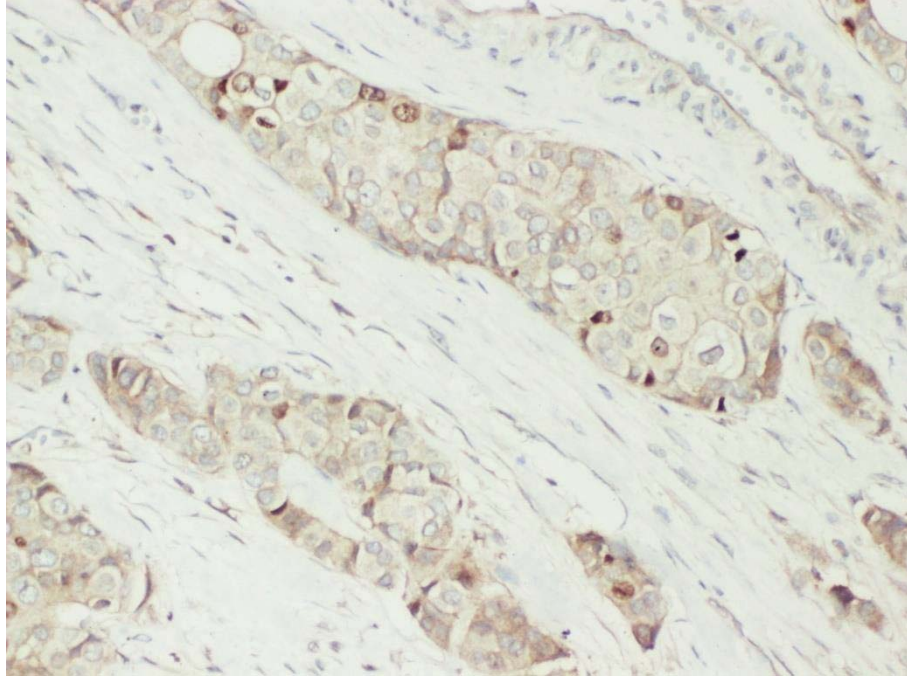
Skor 3: % 51-% 75

Skor 4: $>$ % 75.

Boyanma yüzdesi %75 ve üzerinde (skor 4), boyanma şiddeti orta-kuvvetli (skor2 ve 3) olan tümörler “ekspresyon artışı var” olarak değerlendirilirken (Resim 3.7), boyanma yüzdesi %75’in altında (skor 0, 1, 2 ve 3) ve boyanma şiddeti hafif (skor1) olan tümörler ise “ekspresyon artışı yok” olarak gruplandı (Resim 3.8).



Resim 3.7. Snail antikoruna ile invaziv tümörde artmış ekspresyon (x200 büyütme)



Resim 3.8. Snail antikoruna ile invaziv tümörde düşük ekspresyon(x200 büyütme)

3.4.5. Lyric Antikoru ile Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi

Lyric antikoru ile invaziv ve in situ tümör alanındaki ve normal meme dokusundaki hücrelerin boyanma yoğunluğu ve tümör hücrelerinin boyanma yüzdesi araştırıldı. Sitoplazmik boyanma yoğunluğuna göre hücreler 4 skor altında değerlendirildi: 0-

boyanma yok, 1- hafif boyanma, 2- orta boyanma, 3- kuvvetli boyanma. Pozitif tümör hücresinin yüzdesi ise aşağıdaki gibi kategorize edildi:

Skor 0: \leq % 5

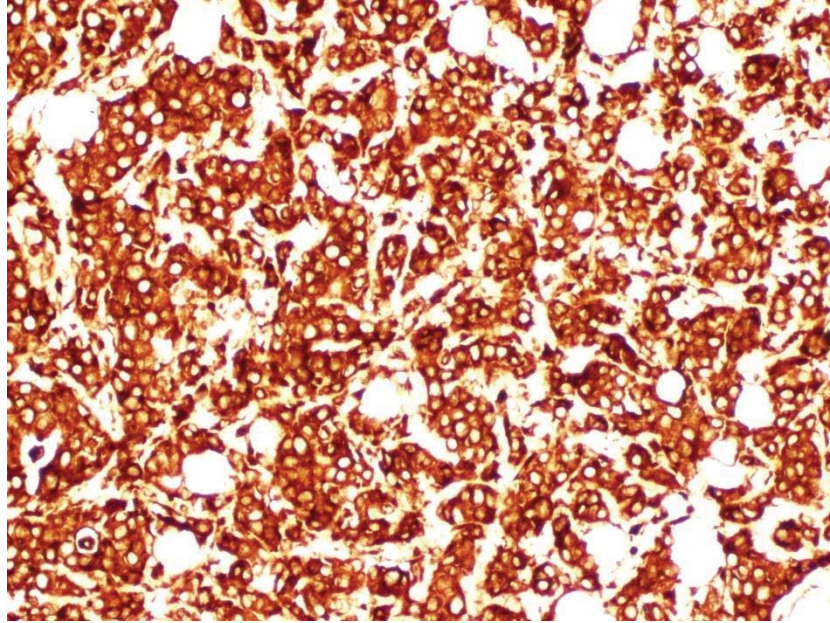
Skor 1: % 6-% 25

Skor 2: % 26-% 50

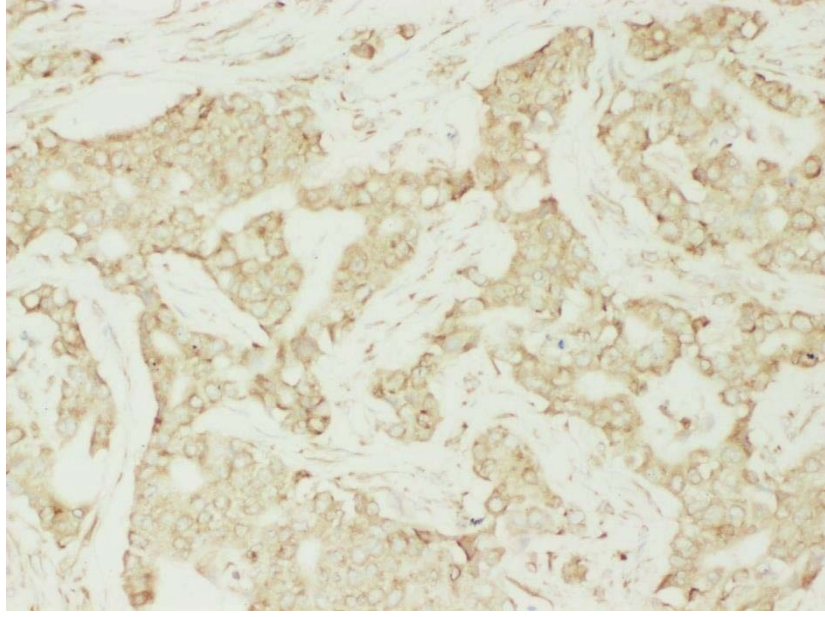
Skor 3: % 51-% 75

Skor 4: $>$ % 75.

Boyanma yüzdesi %75 ve üzerinde (skor 4), boyanma şiddeti orta-kuvvetli (skor2 ve 3) olan tümörler “ekspresyon artışı var” olarak değerlendirilirken (Resim 3.9), boyanma yüzdesi %75’in altında (skor 0, 1, 2 ve 3) ve boyanma şiddeti hafif (skor1) olan tümörler ise “ekspresyon artışı yok” olarak gruplandı (Resim 3.10).



Resim 3.9. Lyric antikoruna ile invaziv tümörde artmış ekspresyon (x200 büyütme)



Resim 3.10. Lyric antikoru ile invaziv tümörde düşük ekspresyon (x200 büyütme)

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizleri ‘Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)’ for Windows yazılımı, version 20.0, SPSS INC, Chicago, IL, USA ile yapılmıştır. Gruplanabilen klinikopatolojik verilerin birbirleri ve immünohistokimyasal veriler ile karşılaştırılmasında Ki-kare testi, ortalama değerler ile diğer klinikopatolojik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi (iki grup arasındaki karşılaştırma) ve Kruskal Wallis testi (ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırma) kullanılmıştır. Kantitatif değişkenler için değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İmmünohistokimyasal verilerin birbiri ile karşılaştırılması ‘Spearman’s rho’ korelasyon testi ile yapıldı. “p” değeri 0,05’in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinikopatolojik Parametrelerin Sonuçları

Çalışmamızda incelenen invaziv karsinom, NOS tanısı almış 80 olgunun ortalama yaşları $56,8 \pm 13,64$ (34-88) yıl, yalnızca DKIS tanısı almış olguların ortalama yaşları $55,9 \pm 14,68$ (29-87) yıl ve kontrol grubunun ortalama yaşları $44,2 \pm 12,51$ (20-68) yıldır. Kontrol grubu olarak redüksiyon mammoplasti olguları seçildiği için, kontrol grubunun yaş ortalaması diğer gruplardan daha düşüktür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0001$). Hastaların 50 tanesi meme koruyucu cerrahi, 24 tanesi basit mastektomi, 36 tanesi modifiye radikal mastektomi ve 30 tanesi redüksiyon mammoplasti operasyonu geçirmiştir. İnvaziv karsinomlu 80 hastanın 78 tanesine (%97,5) sentinel lenf nodu ve/veya aksilla diseksiyonu örnekleme yapılmıştır. Hastaların 76'sı (%54,3) sol, 64'ü (%45,7) sağ memesinden operasyon geçirmiştir.

Hastaların ortalama tanı yaşı, menarş yaşı, ilk çocuk yaşı ve menopoz yaşı Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Buna göre olguların hepsinin ortalama menarş yaşı 13 yıl iken ilk çocuk yaşı ve menopoz yaşları değişkenlik göstermektedir. Olguların sigara, alkol, HRT kullanımı ve aile öyküsü bilgisi Tablo 4.2'de özetlenmektedir.

Tablo 4.1. Gruplara göre ortalama yaş bilgileri

	İnvaziv karsinom	DKIS	Kontrol
Tanı Yaşı	$56,8 \pm 13,64$	$55,9 \pm 14,68$	$44,2 \pm 12,51$
Menarş yaşı	$13,11 \pm 0,94$	$13,37 \pm 02,03$	$13 \pm 0,89$
İlk çocuk yaşı	$24 \pm 5,81$	$27,5 \pm 4,31$	$19 \pm 1,73$
Menopoz yaşı	$49 \pm 4,85$	$47,17 \pm 7,3$	$49 \pm 5,7$

İnvaziv karsinomlarda ortalama tümör çapı $2,49 \pm 1,30$ cm (0,7-7 cm) iken, DKIS'larda ortalama tümör çapı $1,73 \pm 1,41$ cm (0,2-5 cm) hesaplandı. Çalışma grupları ve tümör çapları açısından invaziv karsinom, NOS ve DKIS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p = 0.008$).

Tablo 4.2. Olguların sigara, alkol, HRT kullanımı ve aile öyküsü bilgisi

Klinik Parametreler		İnvaziv karsinom n (%)	DKIS n (%)	Kontrol n (%)	Toplam n (%)
Sigara	Var	23 (% 28,7)	9 (% 30)	9 (% 30)	41 (% 29,3)
	Yok	57 (% 71,3)	21 (% 70)	21 (% 70)	99 (% 70,7)
Alkol	Var	3 (% 3,7)	1 (% 3,3)	2 (% 7,7)	6 (% 4,3)
	Yok	77 (% 96,3)	29 (% 96,7)	28 (% 93,3)	134 (% 95,7)
HRT	Var	14 (% 17,5)	2 (% 7,7)	1 (% 3,3)	17 (% 12,1)
	Yok	66 (% 82,5)	28 (% 93,3)	29 (% 96,7)	123 (% 87,9)
Aile öyküsü	Var	22 (% 27,5)	6 (% 25,0)	0 (% 0)	28 (% 20,0)
	Yok	58 (% 72,5)	24 (% 75,0)	30 (%100)	112 (% 80,0)

Tümör lokalizasyonları Tablo 4.3'te bildirilmektedir. İnvaziv karsinomlarda %46,2 oranında, DKIS'larda %53,3 oranında olmak üzere tümörün sıklıkla üst dış kadranda lokalize olduğu görüldü. En az görülen tümör lokalizasyonu ise retroareolar bölgedir (%8,2).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarına göre tümör lokalizasyonu

Tümör lokalizasyonu	İnvaziv karsinom n (%)	DKIS n (%)	n (%)
Üst dış kadranda	37 (% 46,2)	16 (% 53,3)	53 (% 48,2)
Üst iç kadranda	10 (% 12,5)	5 (% 16,7)	15 (% 13,6)
Alt dış kadranda	15 (% 18,7)	7 (% 23,3)	22 (% 20)
Alt iç kadranda	9 (% 11,3)	2 (% 6,7)	11 (% 10)
Retroareolar	9 (% 11,3)	0 (% 0)	9 (% 8,2)

İnvaziv karsinomlardaki tümörün histolojik derece, pT evresi, pN evresi, klinik evre, ER, PR ve HER2 durumu, hormon reseptörüne göre alt tiplendirme, PNI, LVI, lenf nodu metastazı ve metastatik lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım ile ilgili klinikopatolojik bulgular

Tablo 4.4'te özetlenmektedir. İnvaziv karsinomlu 8 olgunun (% 10) modifiye Bloom-Richardson derecelendirme sistemine göre histolojik derecesi 1 iken, 45 olgunun (% 56,3) histolojik derecesi 2, 27 olgunun (% 33,7) ise histolojik derecesi 3'tür. Olgular pT evresine göre incelendiğinde 32 olgu (% 40) pT1, 42 olgu (% 52,5) pT2, 6 olgu (% 7,5) ise pT3+pT4 evresinde saptandı. Olgular ağırlıklı olarak (n=43, %53,8) pN0 evresinde dağılım göstermektedir. Klinik evreleme yapıldığında olguların 25 tanesi (% 31,3) evre 1, 37 tanesi (% 46,3) evre 2, 14 tanesi (% 17,4) evre 3, 4 tanesi (% 5) ise evre 4 olarak değerlendirildi. Hormon reseptörüne göre incelendiğinde invaziv tümörlerin 70 tanesi ER pozitif iken 66 tanesi PR, 29 tanesi HER2 pozitifdir. İnvaziv tümörler hormon reseptörü (HR) ve HER2 durumuna göre gruplandırıldığında invaziv tümörlerin 45 tanesi (% 56,2) HR pozitif ve HER2 negatif (HR+/HER2-), 25 tanesi (% 31,2) HR ve HER2 pozitif (HR+/HER2+), 5 tanesi (% 6,3) HR negatif ve HER2 pozitif (HR-/HER2+) ve 5 tanesi (% 6,3) ise HR ve HER2 negatif (HR-/HER2-) grubunda yer almaktadır. Tümörlerin 14'ünde perinöral invazyon (PNİ) (% 17,5), 44'ünde lenfovasküler invazyon (% 55,0) izlenmiştir. Lenf nodu örnekleme yapılan hastaların 37 tanesinde (% 46,3) lenf nodu metastazı saptanmış olup bunların 24 tanesinde (% 64,9) ekstrakapsüler yayılım mevcuttur.

Ortalama hasta yaşı, tümör çapı ve Ki-67 proliferasyon indeksleri ile klinikopatolojik verilerin karşılaştırılması Tablo 4.5'de gösterilmektedir. Histolojik derece arttıkça ortalama hasta yaşı küçülmekte, ortalama tümör çapı ve Ki-67 indeksi artmaktadır. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5). İnvaziv karsinomlu ileri hasta yaşına sahip olgularda mitoz skoru daha küçüktür. Ortalama hasta yaşı ve mitoz skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmüştür ($p=0,011$). Ayrıca mitoz skoru arttıkça Ki-67 indeksi de artmıştır. Mitoz skoru ve Ki-67 indeksi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,012$). Mitoz skoru ve Ki-67 indeksi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,357$). Mitoz skoru ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. İnvaziv karsinomlu olguların klinikopatolojik bulguları

İnvaziv Karsinom Klinikopatolojik Bulgular		n= 80 (%)
Histolojik derece	1	8 (% 10,0)
	2	45 (% 56,3)
	3	27 (% 33,7)
pT evresi	pT1	32 (40,0)
	pT2	42 (%52,5)
	pT3+pT4	6 (% 7,5)
pN evresi	pN0	43 (% 53,8)
	pN1	19 (%23,8)
	pN2	13 (%16,3)
	pN3	5 (% 6,3)
Klinik evre	Evre 1	25 (% 31,3)
	Evre 2	37 (% 46,3)
	Evre 3	14 (% 17,4)
	Evre 4	4 (% 5,0)
ER durumu	Pozitif	70 (%87,5)
	Negatif	10 (%12,5)
PR durumu	Pozitif	66 (% 82,5)
	Negatif	14 (% 17,5)
HER2 durumu	Pozitif	29 (% 36,3)
	Negatif	51 (% 63,7)
Hormon reseptörüne göre alt tiplene	HR+/HER2-	45 (% 56,2)
	HR+/HER2+	25 (% 31,2)
	HR-/HER2+	5 (% 6,3)
	HR-/HER2-	5 (% 6,3)
Perinöral invazyon	Var	14 (% 17,5)
	Yok	66 (% 82,5)
Lenfovasküler invazyon	Var	44 (% 55,0)
	Yok	36 (% 45,0)
Lenf nodu metastazı	Var	37 (% 46,3)
	Yok	43 (% 53,8)
Metastatik lenf nodunda ektrakapsüler yayılım	Var	24 (% 64,9)
	Yok	13 (% 35,1)

Tablo 4.5. İnvaziv tümörlerde ortalama hasta yaşı, tümör çapı ve Ki-67 proliferasyon indeksleri ile klinikopatolojik verilerin karşılaştırılması

		n	Hasta Yaşı	p değeri	Tümör çapı (cm)	p değeri	Ki-67 indeksi	p değeri
Histolojik derece	1	8	61,75±15,24	p>0,05	1,57±0,88	p>0,05	6,0±5,65	p>0,05
	2	45	57,06±14,17		2,48±1,29		24,80±19,36	
	3	27	54,88±12,31		2,79±1,33		33,75±18,84	
	Toplam	80	56,80±13,64		2,49±1,30		26,96±19,56	
Mitoz skoru	1	26	61,69±15,15	p=0,011	2,40±1,55	p>0,05	16,4±10,96	p=0,019
	2	36	51,91±11,77		2,46±1,01		32,16±22,92	
	3	18	59,5±12,11		2,70±1,49		33,75±14,33	
	Toplam	80	56,80±13,64		2,49±1,30		26,96±19,56	
pT evresi	pT1	32	61,40±11,79	p=0,021	1,14±0,41	p<0,001	26,76±21,22	p>0,05
	pT2	42	52,83±14,18		3,0±0,98		25,79±18,83	
	pT3+pT4	6	60,0±12,19		4,75±1,45		35,0±17,32	
	Toplam	80	56,80±13,64		2,49±1,30		26,96±19,56	
pN evresi	pN0	43	59,02±13,42	p>0,05	2,0±1,01	p<0,001	26,50±20,99	p>0,05
	pN1	19	55,94±14,29		2,68±1,24		25,63±18,77	
	pN2	13	53,13±14,92		3,55±1,62		32,22±20,63	
	pN3	5	50,40±6,61		3,30±0,87		20,00±0,0	
	Toplam	80	56,80±13,64		2,49±1,30		26,96±19,56	
ER	Pozitif	70	57,34±13,38	p>0,05	2,51±1,34	p>0,05	22,58±14,59	p<0,001
	Negatif	10	53,00±15,54		2,42±1,03		58,33±23,16	
	Toplam	80	56,80±13,64		2,49±1,30		26,96±19,56	
PR	Pozitif	66	57,13±13,27	p>0,05	2,50±1,29	p>0,05	22,78±15,13	p=0,001
	Negatif	14	55,21±15,71		2,47±1,39		45,56±26,51	
	Toplam	80	56,80±13,64		2,49±1,30		26,96±19,56	
HER2	Pozitif	29	53,0±13,47	p>0,05	2,86±1,11	p>0,05	33,57±21,34	p>0,05
	Negatif	51	58,96±13,39		2,29±1,37		24,31±18,45	
	Toplam	80	56,80±13,64		2,49±1,30		26,96±19,56	
LVI	Yok	36	59,39±14,08	p>0,05	2,07±1,13	p=0,008	25,70±23,04	p>0,05
	Var	44	54,68±13,04		2,84±1,35		27,82±17,13	
	Toplam	80	56,80±13,64		2,49±1,30		26,96±19,56	
Ekstrakapsüler yayılım	Yok	13	55,76±15,51	p>0,05	2,44±1,19	p=0,038	34,20±24,17	p>0,05
	Var	24	53,37±12,74		3,42±1,38		22,30±10,33	
	Toplam	37	54,21±13,61		3,07±1,38		27,48±18,27	

Ortalama hasta yaşı ile pT evresi ilişkisine bakıldığında en genç olguların pT2 evresinde olduğu görülmektedir. İleri hasta yaşına sahip olgular ise pT1 evresindedir. Ortalama hasta yaşı ve pT evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,042$) (Tablo 4.5).

Ortalama tümör çapı daha büyük olan olgularda LVİ daha fazla görülmüştür. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,008$). Tümör çapı ile LVİ arasında pozitif korelasyon mevcuttur ($r=0,294$). Ortalama yaş, LVİ invazyon izlenen olgularda LVİ izlenmeyenlere göre daha küçüktür. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca Ki-67 indeksi LVİ olan tümörlerde daha yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tümör çapı ile lenf nodu durumu birlikte değerlendirildiğinde çapı en küçük tümörler pN0 evresinde yer alırken çapı en büyük tümörler pN3 evresinde yer almaktadır. Tümör çapı büyüdükçe olgunun pN evresi de artmaktadır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Tümör çapı ile pN evresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,440$). Ayrıca pN evresi arttıkça ortalama hasta yaşı küçülmektedir. Genç hastaların ileri evrede saptanmasına rağmen ortalama hasta yaşı ve pN evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bunlara ek olarak en yüksek Ki67 indeksi pN2 evresinde görülürken en düşük Ki-67 indeksi pN3 evresinde saptanmıştır. Ancak bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Ortalama çapı büyük tümörlerde ekstrakapsüler yayılım daha sık izlenmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,038$). Tümör çapı ve ekstrakapsüler yayılım arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,343$). Ortalama hasta yaşı ve Ki-67 indeksi ile ekstrakapsüler yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

4.2. İnvaziv Karsinomlarda Klinikopatolojik Veriler ile ER, PR, HER2 antikorlarının karşılaştırılması

İnvaziv karsinomlarda tümörün ER, PR ve HER2 antikorları ile ortalama hasta yaşı, tümör çapı ve Ki-67 indeksi arasında ilişki Tablo 4.5'te, pT evresi, pN evresi, klinik evre, hormon reseptörüne göre alt tiplene, PNI, LVİ, lenf nodu metastazı, histolojik

derece, mitoz skoru arasındaki ilişki Tablo 4.6’da, ektrakapsüler yayılım arasındaki ilişki Tablo 4.9’da özetlenmektedir.

Tümörün modifiye Bloom-Richardson histolojik derecesi ile ER durumu ilişkisine bakıldığında tümörlerin ER durumları benzer özellikler göstermekte olup histolojik derece ile ER durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.6). Ortalama hasta yaşı, tümör çapı, mitoz skoru, pT evresi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, ektrakapsüler yayılım, pN evresi, klinik evre ile tümörün ER durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6). Ortalama Ki-67 indeksi ER negatif olgularda ER pozitif olgulara göre 2,6 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo 4.5).

Tümörün modifiye Bloom-Richardson histolojik derecesi ile PR durumu ilişkisine bakıldığında tümörlerin PR durumları benzer özellikler göstermekte olup histolojik derece ile PR durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5). Ortalama hasta yaşı, tümör çapı, mitoz skoru, pT evresi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, ektrakapsüler yayılım, pN evresi, klinik evre ile tümörün PR durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6). Ortalama Ki-67 indeksi PR negatif olgularda, PR pozitif olgulara göre 2 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$) (Tablo 4.5).

Ortalama hasta yaşı ile tümörün HER2 durumu ilişkisi incelendiğinde HER2 pozitif olguların daha genç olduğu görülmüştür. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5). Tümörün histolojik derecesi arttıkça HER2 ekspresyon oranı da artmaktadır. Histolojik derecesi 1 olan tümörlerin yalnızca % 25’i HER2 pozitif iken histolojik derecesi 3 olan tümörlerin % 55,6’sı HER2 pozitifdir. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,021$) (Tablo 4.6). Tümörün histolojik derecesi ile HER2 durumu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,257$). Ortalama tümör çapı HER2 pozitif ve negatif olgularda yakın büyüklükte olup tümörün HER2 durumu ile ortalama tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5). Mitoz skoru 1 olan tümörlerin sadece % 19,2’si HER2 ekspresyonu gösterirken, mitoz skoru arttıkça bu oran artmaktadır. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,029$) (Tablo 4.6). Mitoz skoru ile HER2 ekspresyonu arasında pozitif

korelasyon mevcuttur ($r=0,244$). Ortalama Ki-67 indeksi HER2 pozitif olgularda daha yüksek bulunmuştur. Ancak tümörün HER2 durumu ile ortalama Ki-67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5). Patolojik T evresi küçük tümörler (pT1+pT2) ağırlıklı olarak (% 66,2) HER negatif iken, pT3+pT4 tümörler ağırlıklı olarak (% 66,7) HER2 pozitif bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,014$). Tümörün HER2 durumu ile LVİ ve PNİ görülme sıklığı ilişkisine bakıldığında, LVİ ve PNİ görülme sıklığı açısından HER2 pozitif ve negatif tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Lenf nodu metastazı izlenmeyen olguların % 74,4'ünün HER2 durumu negatif iken bu olguların sadece % 25,6'sının HER2 durumu pozitifdir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,033$) (Tablo 4.6). Ekstrakapsüler yayılım ile HER2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.9). Tümörün HER2 durumu ile pN evresi incelendiğinde pN0 olguların ağırlıklı olarak (%74,4) HER2 negatif iken pN3 olguların ağırlıklı olarak (%80) HER2 pozitif olduğu izlenmiştir. Patolojik N evresi arttıkça HER2 pozitiflik oranının arttığı tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,022$). Patolojik N evresi ile HER2 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,255$). Hem HER pozitif hem de HER negatif olguların klinik evresi ağırlıklı olarak (%46,2) evre 2'dir. Klinik evre arttıkça HER2 ekspresyonu da artmaktadır. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$) (Tablo 4.6). Klinik evre ile HER2 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,317$).

4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular

İnvaziv karsinomlarda izlenen tümörlerin % 52,5'inde E-kadherin ekspresyon kaybı görülürken, % 12,5'inde Snail, % 58,8'inde TGF- β , % 73,8'inde Lyric, % 7,5'inde ise Fibronektin ekspresyon artışı gözlenmektedir (Tablo 4.7). İnvaziv karsinomlarda tümörün E-kadherin, Snail, Lyric, TGF- β ve Fibronektin antikorlarının ekspresyonları ile pT evresi, pN evresi, klinik evre, hormon reseptörüne göre alt tiplleme, PNİ, LVİ, lenf nodu metastazı, histolojik derece ve mitoz skoru karşılaştırılmasına ait veriler Tablo 4.8.1 ve Tablo 4.8.2'de, ekstrakapsüler yayılım ve immünohistokimyasal belirteçler arasındaki ilişki Tablo 4.9'da özetlenmektedir.

Tablo 4.6. İnvaziv karsinomlarda tümörün pT evresi, pN evresi, klinik evre, hormon reseptörüne göre alt tiplleme, PNI, LVI, lenf nodu metastazi, histolojik derece, mitoz skoru ile ER, PR ve HER2 antikorlarının karşılaştırılması

	ER +	ER -	p değeri	PR +	PR -	p değeri	HER2 +	HER2 -	p değeri
pT evresi									
pT1	29 (% 90,6)	3 (% 9,4)	p>0,05	26 (% 81,3)	6 (% 18,7)	p>0,05	7 (% 21,9)	25 (% 78,1)	p=0,014
pT2	36 (% 85,7)	6 (% 14,3)		36 (% 85,7)	6 (% 14,3)		18 (% 42,9)	24 (% 57,1)	
pT3+pT4	5 (% 83,3)	1 (% 16,7)		4 (% 66,7)	2 (% 33,3)		4 (% 66,7)	2 (% 33,3)	
pN evresi									
pN0	38 (% 88,4)	5 (% 11,6)	p>0,05	36 (% 83,7)	7 (% 16,3)	p>0,05	11 (% 25,6)	32 (% 74,4)	p=0,022
pN1	18 (% 94,7)	1 (% 5,3)		17 (% 89,5)	2 (% 10,5)		9 (% 47,4)	10 (% 56,6)	
pN2	11 (% 84,6)	2 (% 15,4)		10 (% 76,9)	3 (% 23,1)		5 (% 38,5)	8 (% 61,5)	
pN3	3 (% 60,0)	2 (% 40,0)		3 (% 60,0)	2 (% 40,0)		4 (% 80,0)	1 (% 20,0)	
Klinik Evre									
Evre 1	22 (% 88,0)	3 (% 12,0)	p>0,05	20 (% 80,0)	5 (% 20,0)	p>0,05	6 (% 24,0)	19 (% 76,0)	p=0,004
Evre 2	33 (% 89,2)	4 (% 10,8)		31 (% 83,8)	6 (% 16,2)		12 (% 32,4)	25 (% 67,6)	
Evre 3	11 (% 78,6)	3 (% 21,4)		11 (% 78,6)	3 (% 21,4)		7 (% 50,0)	7 (% 50,0)	
Evre 4	4 (% 100)	0 (% 0)		4 (% 100)	0 (% 0)		4 (% 100)	0 (% 0)	
Perinöral invazyon									
Yok	58 (% 87,9)	8 (% 12,1)	p>0,05	54 (% 81,8)	12 (% 18,2)	p>0,05	23 (% 34,8)	43 (% 65,2)	p>0,05
Var	12 (% 85,7)	2 (% 14,3)		12 (% 85,7)	2 (% 14,3)		6 (% 42,9)	8 (% 57,1)	
LVI									
Yok	31 (% 86,1)	5 (% 13,9)	p>0,05	29 (% 80,6)	7 (% 19,4)	p>0,05	10 (% 27,8)	26 (% 72,2)	p>0,05
Var	39 (% 88,6)	5 (% 11,4)		37 (% 84,1)	7 (% 15,9)		19 (% 43,2)	25 (% 56,8)	
Lenf nodu metastazi									
Yok	38 (% 88,4)	5 (% 11,6)	p>0,05	36 (% 83,7)	7 (% 16,3)	p>0,05	11 (% 25,6)	32 (% 74,4)	p=0,033
Var	32 (% 86,5)	5 (% 13,5)		30 (% 81,1)	7 (% 18,9)		18 (% 48,6)	19 (% 51,4)	
Histolojik derece									
1	8 (% 100)	0 (% 0)	p>0,05	8 (% 100)	0 (% 0)	p>0,05	2 (% 25,0)	6 (% 75,0)	p=0,021
2	40 (% 88,9)	5 (% 11,1)		38 (% 84,4)	7 (% 15,6)		12 (% 26,7)	33 (% 73,3)	
3	22 (% 81,5)	5 (% 18,5)		20 (% 74,1)	7 (% 25,9)		15 (% 55,6)	12 (% 44,4)	
Mitoz skoru									
1	26 (% 100)	0 (% 0)	p>0,05	24 (% 92,3)	2 (% 7,7)	p>0,05	5 (% 19,2)	21 (% 80,8)	p=0,029
2	29 (% 80,6)	7 (% 19,4)		29 (% 80,6)	7 (% 19,4)		15 (% 41,7)	21 (% 58,3)	
3	15 (% 83,3)	3 (% 16,7)		13 (% 72,2)	5 (% 27,8)		9 (% 50,0)	9 (% 50,0)	
Toplam	70 (% 87,5)	10 (% 12,5)		66 (% 82,5)	14 (% 17,5)		29 (% 36,3)	51 (% 63,7)	

Tablo 4.7. E-kadherin, Snail, Lyric, TGF- β ve Fibronektin antikorlarının invaziv karsinomdaki ekspresyon ifadeleri ve yüzdeleri

İnvaziv Karsinom İmmünohistokimyasal Bulgular	n (%)
E-kadherin ekspresyon kaybı	Var 42 (% 52,5)
	Yok 38 (% 47,5)
Snail ekspresyon artışı	Var 10 (% 12,5)
	Yok 70 (% 87,5)
TGF-β ekspresyon artışı	Var 47 (% 58,8)
	Yok 33 (% 41,3)
Lyric ekspresyon artışı	Var 59 (% 73,8)
	Yok 21 (% 26,3)
Fibronektin ekspresyon artışı	Var 6 (% 7,5)
	Yok 74 (% 92,5)

4.3.1. E-kadherin Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki

İnvaziv karsinom olgularının invaziv alanları değerlendirildiğinde tümörlerin 42 tanesinde (% 52,5) E-kadherin ekspresyon kaybı gözlenmektedir (Tablo 4.7). Lenfovasküler invazyon görülen tümörlerin % 68,2'sinde E-kadherin ekspresyon kaybı gözlenmektedir. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). E-kadherin ekspresyon kaybı ile LVİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,347$). Perinöral invazyon saptanan tümörlerin %71,4'ünde E-kadherin ekspresyon kaybı gözlenmektedir. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Lenf nodu metastazı görülen tümörlerin % 70,3'ünde E-kadherin ekspresyon kaybı izlenmektedir. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$). E-kadherin ekspresyon kaybı ile lenf nodu metastazı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,330$). E-kadherin ekspresyon kaybı izlenen tümörlerin % 83,3'ünde ekstrakapsüler yayılım gözlenmiştir. E-kadherin ekspresyon kaybı arttıkça ekstrakapsüler yayılım sıklığı artmaktadır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,025$). E-kadherin ekspresyon kaybı ile ekstrakapsüler yayılım arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0,388$). Patolojik N evresi arttıkça aynı evredeki E-kadherin ekspresyon kaybı gösteren tümörlerin yüzdesinin de arttığı dikkat çekmektedir. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$) (Tablo 4.8.1). E-kadherin ekspresyon kaybı ile pN evresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,332$).

Ayrıca histolojik derece ve mitoz skoru arttıkça E-kadherin ekspresyon kaybı yüzdesinde de artış gözlenmektedir. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Diğer yandan E-kadherin ekspresyonu ile pT evresi, klinik evre ve hormon reseptörüne göre alt tiplere arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.8.1).

E-kadherin ekspresyonunun diğer antikorlar ile ilişkisine bakıldığında, invaziv karsinom alanında TGF- β ekspresyonu arttıkça E-kadherin ekspresyonunun azaldığı görülmektedir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$). E-kadherin ve Lyric ekspresyonu ilişkisi de E-kadherin ile TGF- β ilişkisine benzer şekilde bulunmuştur. İnvaziv karsinom alanındaki Lyric ekspresyonu arttıkça, E-kadherin ekspresyonunda azalma görülmüştür. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). E-kadherin ekspresyonu ile TGF- β ekspresyonu ($r=0,423$) ve Lyric ekspresyonu ($r=0,343$) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. E-kadherin ekspresyonu ile diğer antikorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.13). Ayrıca kontrol grubu olarak kullanılan redüksiyon mammoplasti dokularının terminal lobüler ünite asinüs hücrelerinin tamamında E-kadherin antikoruna ile kuvvetli membranöz epitelyal boyanma izlenmiştir.

4.3.2. Snail Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki

İnvaziv karsinom olgularının invaziv alanları değerlendirildiğinde tümörlerin 10 tanesinde (% 12,5) Snail ekspresyonunda artış görülmüştür (Tablo 4.7). İnvaziv karsinomlardaki tümörün pT evresi, pN evresi, klinik evre, hormon reseptörüne göre alt tiplere, PNI, LVI, lenf nodu metastazı, ekstrakapsüler yayılım, histolojik derece, mitoz skoru ile Snail ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.8.1). Bu durum az sayıda tümörün Snail ekspresyonu göstermesiyle açıklanabilir. Snail ekspresyonunun diğer antikorlar ile ilişkisine bakıldığında, Snail ekspresyonu ile diğer antikorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.13). Ayrıca kontrol grubu olarak kullanılan redüksiyon mammoplasti dokularının terminal lobüler ünite asinüs hücrelerinin hiçbirinde Snail antikoruna ile nükleer boyanma izlenmemiştir.

4.3.3. TGF-β Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki

İnvaziv karsinom olgularının invaziv alanları değerlendirildiğinde tümörlerin 47 tanesinde (% 58,8) TGF-β ekspresyon artışı bulunmuştur (Tablo 4.7). Hormon reseptörüne göre alt tiplene, perinöral invazyon, histolojik derece ve mitoz skoru ile TGF-β ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.8.2).

Patolojik T evresi arttıkça TGF-β ekspresyon yüzdesinin de arttığı görülmüştür. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,019$) (Tablo 4.8.2). Patolojik T evresi ile TGF- β ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,262$).

Lenfovasküler invazyon gösteren olguların % 75'inde TGF-β ekspresyon artışı izlenmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$) (Tablo 4.8.2). Lenfovasküler invazyon ile TGF- β ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,365$).

Lenf nodu metastazı izlenen olguların % 73'ünde TGF-β ekspresyon artışı izlenmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,016$) (Tablo 4.8.2). Lenf nodu metastazı ile TGF- β ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,268$). Ekstrakapsüler yayılım ile TGF-β ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Patolojik N0 evresinde TGF-β ekspresyon artışı gösteren tümör yüzdesi % 46,5 iken pN4 evresinde bu oranın % 80'e çıktığı görülmektedir. Patolojik N evresi arttıkça TGF-β ekspresyon yüzdesinin de arttığı dikkati çekmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,035$) (Tablo 4.8.2). Patolojik N evresi ile TGF- β ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,236$).

Klinik olarak TNM evreleme sistemine göre evre 1 tümörlerden TGF-β ekspresyon artışı olanlar % 36 iken evre 4 tümörlerde bu oranın % 75'e çıktığı görülmektedir. Klinik evre arttıkça TGF-β ekspresyon yüzdesinin de arttığı gözlenmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$) (Tablo 4.8.2). Klinik evre ile TGF- β ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,2299$).

TGF-β ekspresyonunun diğer antikorlar ile ilişkisine bakıldığında, invaziv karsinom alanında TGF-β ekspresyonu arttıkça E-kadherin ekspresyonunun azaldığı

görülmektedir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$). E-kadherin ekspresyonu ile TGF- β ekspresyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=0,423$). Diğer antikorlar ile TGF- β ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.13). Ayrıca TGF- β antikoru ile kontrol grubu olarak kullanılan 30 redüksiyon mammoplasti dokusunun terminal lobüler ünite asinüs hücreleri değerlendirilmiş olup 1 tanesinde (% 3,3) zayıf, 13 tanesinde (% 43,3) orta ve 16 tanesinde (% 53,3) kuvvetli boyanma saptanmıştır. Dokuların tamamında boyanma yüzdesine göre skor 4 boyanma izlenmiştir.

4.3.4. Lyric Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki

İnvaziv karsinom olgularının invaziv alanları değerlendirildiğinde izlenen tümörlerin 59 tanesinde (% 73,8) Lyric ekspresyon artışı bulunmuştur (Tablo 4.7). Histolojik derece arttıkça Lyric ekspresyonu gösteren tümör yüzdesi de artmaktadır. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.8.2).

Lyric ekspresyonu arttıkça mitoz skorunda da artış gözlenmektedir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,042$) (Tablo 4.8.2). Mitoz skoru ile Lyric ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (0,228).

Hormon reseptörüne göre ER ve PR negatif olguların tamamında Lyric ekspresyon artışı saptanmıştır. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,016$) (Tablo 4.8.2).

Lenfovasküler invazyon görülen olguların % 84,1'inde Lyric ekspresyon artışı saptanmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,019$) (Tablo 4.8.2). Lenfovasküler invazyon görülme sıklığı ile Lyric ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,260$).

Lenf nodu metastazı izlenen olguların % 86,5'inde Lyric ekspresyon artışı görülmektedir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,016$) (Tablo 4.8.2). Lenf nodu metastazı görülme sıklığı ile Lyric ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,269$). Lyric ekspresyon artışı izlenen tümörlerin % 94,8'inde ekstrakapsüler yayılım gözlenmiştir. Lyric ekspresyonu arttıkça ekstrakapsüler yayılım sıklığı artmaktadır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,042$) (Tablo 4.9). Lyric ekspresyon artışı ile ekstrakapsüler yayılım arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0,371$).

Tablo 4.8.1. İnvaziv karsinomlarda tümörün pT evresi, pN evresi, klinik evre, hormon reseptörüne göre alt tiplene, PNI, LVI, lenf nodu metastazı, histolojik derece, mitoz skoru ile E-kadherin ve Snail antikorlarının değerlendirilmesi

Parametreler (n=80)	E-kadherin ekspresyon kaybı +	E-kadherin ekspresyon kaybı -	p değeri	Snail ekspresyon artışı +	Snail ekspresyon artışı -	p değeri
pT evresi						
pT1	17 (% 53,1)	15 (% 46,9)		5 (% 15,6)	27 (% 84,4)	
pT2	20 (% 47,6)	22 (% 52,4)	p>0,05	4 (% 9,5)	38 (% 90,5)	p>0,05
pT3+pT4	5 (% 83,3)	1 (% 16,7)		1 (% 16,7)	5 (% 83,3)	
pN evresi						
pN0	16 (% 37,2)	27 (% 62,8)		3 (% 7,0)	40 (% 93,0)	
pN1	12 (% 63,2)	7 (% 36,8)	p=0,003	3 (% 15,8)	16 (% 84,2)	p>0,05
pN2	10 (% 76,9)	3 (% 23,1)		3 (% 23,1)	10 (% 76,9)	
pN3	4 (% 80,0)	1 (% 20,0)		1 (% 20,0)	4 (% 80,0)	
Klinik Evre						
Evre 1	12 (% 48,0)	13 (% 52,0)		3 (% 12,0)	22 (% 88,0)	
Evre 2	16 (% 43,2)	21 (% 56,8)	p>0,05	5 (% 13,5)	32 (% 86,5)	p>0,05
Evre 3	12 (% 85,7)	2 (% 14,3)		2 (% 14,3)	12 (% 85,7)	
Evre 4	2 (% 50,0)	2 (% 50,0)		0 (% 0)	4 (% 100)	
Hormon reseptörüne göre alt tiplene						
HR+/HER2-	24 (% 53,3)	21 (% 46,7)		6 (% 13,3)	39 (% 86,7)	
HR+/HER2+	14 (% 56,0)	11 (% 44,0)	p>0,05	2 (% 8,0)	23 (% 92,0)	p>0,05
HR-/HER2+	3 (% 60,0)	2 (% 40,0)		0 (% 0)	5 (% 100)	
HR-/HER2-	1 (% 20,0)	4 (% 80,0)		2 (% 40,0)	3 (% 60,0)	
Perinöral invazyon						
Yok	32 (% 48,5)	34 (% 51,5)	p>0,05	7 (% 10,6)	59 (% 89,4)	p>0,05
Var	10 (% 71,4)	4 (% 28,6)		3 (% 21,4)	11 (% 78,6)	
LVI						
Yok	12 (% 33,3)	24 (% 66,7)	p=0,002	3 (% 8,3)	33 (% 91,7)	p>0,05
Var	30 (% 68,2)	14 (% 31,8)		7 (% 15,9)	37 (% 84,1)	
Lenf nodu metastazı						
Yok	16 (% 37,2)	27 (% 62,8)	p=0,003	3 (% 7,0)	40 (% 93,0)	p>0,05
Var	26 (% 70,3)	11 (% 29,7)		7 (% 18,9)	30 (% 81,1)	
Histolojik derece						
1	2 (% 25,0)	6 (% 75,0)	p>0,05	1 (% 12,5)	7 (% 87,5)	p>0,05
2	23 (% 51,1)	22 (% 48,9)		5 (% 11,1)	40 (% 88,9)	
3	17 (% 63,0)	10(37,0)		4 (% 14,8)	23 (% 85,2)	
Mitoz skoru						
1	12 (% 46,2)	14 (% 53,8)	p>0,05	2 (% 7,7)	24 (% 92,3)	p>0,05
2	19 (% 52,8)	17 (% 47,2)		7 (% 19,4)	29 (% 80,6)	
3	11 (% 61,1)	7 (% 38,9)		1 (% 5,6)	17 (% 94,4)	
Toplam	42 (% 52,5)	38 (% 47,5)		10 (% 12,5)	70 (% 87,5)	

Tablo 4.8.2. İnvaziv karsinomlarda tümörün pT evresi, pN evresi, klinik evre, hormon reseptörüne göre alt tiplleme, PNI, LVI, lenf nodu metastazi, histolojik derece, mitoz skoru ile Lyric, TGF-β ve Fibronektin antikorlarının değerlendirilmesi

Parametreler (n=80)	TGF-β ekspresyon artışı +	TGF-β ekspresyon artışı -	p değeri	Lyric ekspresyon artışı +	Lyric ekspresyon artışı -	p değeri	Fibronektin ekspresyon artışı +	Fibronektin ekspresyon artışı -	p değeri
pT evresi									
pT1	15 (% 46,9)	17 (% 53,1)		24 (% 75,0)	8 (% 25,0)		2 (% 6,3)	30 (% 93,8)	
pT2	26 (% 61,9)	16 (% 38,1)	p=0,019	29 (% 69,0)	13 (% 31,0)	p>0,05	3 (% 7,1)	39 (% 92,9)	p>0,05
pT3+pT4	6 (% 100)	0 (% 0)		6 (% 100)	0 (% 0)		1 (% 16,7)	5 (% 83,3)	
pN evresi									
pN0	20 (% 46,5)	23 (% 53,5)		27 (% 62,8)	16 (% 37,2)		2 (% 4,7)	41 (% 95,3)	
pN1	14 (% 73,7)	5 (% 26,3)	p=0,035	16 (% 84,2)	3 (% 15,8)	p=0,037	2 (% 10,5)	17 (% 89,5)	p>0,05
pN2	9 (% 69,2)	4 (% 30,8)		12 (% 92,3)	1 (% 7,7)		1 (% 7,7)	12 (% 92,3)	
pN3	4 (% 80,0)	1 (% 20,0)		4 (% 80,0)	1 (% 20,0)		1 (% 20,0)	4 (% 80,0)	
Klinik Evre									
Evre 1	9 (% 36,0)	16 (% 64,0)		18 (% 72,0)	7 (% 28,0)		2 (% 8,0)	23 (% 92,0)	
Evre 2	24 (% 64,9)	13 (% 35,1)	p=0,007	25 (% 67,6)	12 (% 32,4)	p>0,05	2 (% 5,4)	35 (% 94,6)	p>0,05
Evre 3	11 (% 78,6)	3 (% 21,4)		12 (% 85,7)	2 (% 14,3)		2 (% 14,3)	12 (% 85,7)	
Evre 4	3 (% 75,0)	1 (% 25,0)		4 (% 100)	0 (% 0)		0 (% 0)	4 (% 100)	
Hormon reseptörüne göre alt tiplleme									
HR+/HER2-	26 (% 57,8)	19 (% 42,2)		29 (% 64,4)	16 (% 35,6)		4 (% 8,9)	41 (% 91,1)	
HR+/HER2+	16 (% 64,0)	9 (% 36,0)	p>0,05	20 (% 80,0)	5 (% 20)	p=0,016	1 (% 4,0)	24 (% 96,0)	p>0,05
HR-/HER2+	3 (% 60,0)	2 (% 40,0)		5 (% 100)	0 (% 0)		1 (% 20,0)	4 (% 80,0)	
HR-/HER2-	2 (% 40,0)	3 (% 60,0)		5 (% 100)	0 (% 0)		0 (% 0)	5 (% 100)	
Perinöral invazyon									
Yok	37 (% 56,1)	29 (% 43,9)	p>0,05	47 (% 71,2)	19 (% 28,8)	p>0,05	5 (% 7,6)	61 (% 92,4)	p>0,05
Var	10 (% 71,4)	4 (% 28,6)		12 (% 85,7)	2 (% 14,3)		1 (% 7,1)	13 (% 92,9)	
LVI									
Yok	14 (% 38,9)	22 (% 61,1)	p=0,001	22 (% 61,1)	14 (% 38,9)	p=0,019	3 (% 8,3)	33 (% 91,7)	p>0,05
Var	33 (% 75,0)	11 (% 25,0)		37 (% 84,1)	7 (% 15,9)		3 (% 6,8)	41 (% 93,2)	
Lenf nodu metastazi									
Yok	20 (% 46,5)	23 (% 53,5)	p=0,016	27 (% 62,8)	16 (% 37,2)	p=0,016	2 (% 4,7)	41 (% 95,3)	p>0,05
Var	27 (% 73,0)	10 (% 27,0)		32 (% 86,5)	5 (% 13,5)		4 (% 10,8)	33 (% 89,2)	
Histolojik derece									
1	3 (% 37,5)	5 (% 62,5)	p>0,05	4 (% 50,0)	4 (% 50,0)	p>0,05	0 (% 0)	8 (% 100)	p>0,05
2	26 (% 57,8)	19 (% 42,2)		33 (% 73,3)	12 (% 26,7)		3 (% 6,7)	42 (% 93,3)	
3	18 (% 66,7)	9 (% 33,3)		22 (% 81,5)	5 (% 18,5)		3 (% 11,1)	24 (% 88,9)	
Mitoz skoru									
1	17 (% 65,4)	9 (% 34,6)	p>0,05	15 (% 57,7)	11 (% 42,3)	p=0,042	0 (% 0)	26 (% 100)	p=0,038
2	17 (% 47,2)	19 (% 52,8)		29 (% 80,6)	7 (% 19,4)		3 (% 8,3)	33 (% 91,7)	
3	13 (% 72,2)	5 (% 27,8)		15 (% 83,3)	3 (% 16,7)		3 (% 16,3)	15 (% 83,3)	
Toplam	47 (% 58,8)	33 (% 41,3)		59 (% 73,8)	21 (% 26,3)		6 (% 7,5)	74 (% 92,5)	

Patolojik N0 evresinde Lyric ekspresyon artışı gösteren tümör yüzdesi % 62,8 iken pN4 evresinde bu oranın % 80'e çıktığı izlenmiştir. Patolojik N evresi arttıkça Lyric ekspresyonu gösteren tümör yüzdesi de artmaktadır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,037$) (Tablo 4.8.2). Patolojik N evresi ile Lyric ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,234$).

Patolojik T evresi, klinik evre ve perinöral invazyon ile Lyric ekspresyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup pT evresi, klinik evre ve perinöral invazyon ile Lyric ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.8.2).

Lyric ekspresyonunun diğer antikorlar ile ilişkisine bakıldığında, invaziv karsinom alanında Lyric ekspresyonu arttıkça invaziv karsinom alanındaki E-kadherin ekspresyonunda azalma görülmüştür. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Lyric ekspresyonu ile E-kadherin ekspresyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=0,343$). Ayrıca Lyric ekspresyonu artan tümörlerin ER ve PR negatif olduğu görülmüştür. Lyric ekspresyonu ile tümörün ER ($p=0,044$) ve PR ($p=0,014$) durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Lyric ekspresyonu ile tümörün ER ($r=0,225$) ve PR ($r=0,275$) durumları arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Diğer antikorlar ile Lyric ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.13). Ayrıca Lyric antikoru ile kontrol grubu olarak kullanılan 30 redüksiyon mammoplasti dokusunun terminal lobüler ünite asinüs hücreleri değerlendirilmiş olup 4 tanesinde (% 13,3) ekspresyon artışı izlenirken, 26 tanesinde (% 86,7) ekspresyon artışı izlenmemiştir.

4.3.5. Fibronektin Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki

İnvaziv karsinom olgularının invaziv alanları değerlendirildiğinde izlenen tümörlerin 6 tanesinde (% 7,5) Fibronektin ekspresyon artışı bulunmuştur (Tablo 4.7). İnvaziv karsinomlardaki tümörün pT evresi, pN evresi, klinik evre, hormon reseptörüne göre alt tiplleme, PNI, LVI, lenf nodu metastazı, ekstrakapsüler yayılım ve histolojik derece ile Fibronektin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ($p>0,05$). Bu durum az sayıda tümörün Fibronektin ekspresyonu göstermesiyle açıklanabilir (Tablo 4.8.2).

Mitoz skoru arttıkça Fibronektin ekspresyon artışı gösteren tümör yüzdesi de artmaktadır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,038$) (Tablo 4.8.2). Mitoz skoru ile Fibronektin ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,228$).

Fibronektin ekspresyonunun diğer antikorlar ile ilişkisine bakıldığında, Fibronektin ekspresyonu ile diğer antikorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.13). Ayrıca kontrol grubu olarak kullanılan redüksiyon mammoplasti dokularının terminal lobüler ünite asinüs hücrelerinin hiçbirinde Fibronektin antikoru ile intrasellüler boyanma izlenmemiştir.

Tablo 4.9. Ekstrakapsüler yayılım ile immünohistokimyasal belirteçler arasındaki ilişki

İmmünohistokimyasal Belirteç	Ekstrakapsüler yayılım			p değeri
	Yok	Var	Toplam	
ER +	10 (% 76,9)	22 (% 91,7)	32 (% 86,5)	$p>0,05$
ER -	3 (% 3,21)	2 (% 8,3)	5 (% 13,5)	
PR +	10 (% 76,9)	20 (% 83,3)	30 (% 81,1)	$p>0,05$
PR -	3 (% 23,1)	4 (% 16,7)	7 (% 18,9)	
HER2 +	4 (% 30,8)	14 (% 58,3)	18 (% 48,6)	$p>0,05$
HER2 -	9 (% 69,2)	10 (% 41,7)	19 (% 51,4)	
E-kadherin ekspresyon kaybı +	6 (% 46,2)	20 (%83,3)	26 (% 70,3)	$p=0,025$
E-kadherin ekspresyon kaybı -	7 (% 53,8)	4 (% 16,7)	11 (% 29,7)	
Snail ekspresyon artışı +	2 (% 15,4)	5 (% 20,8)	7 (% 18,9)	$p>0,05$
Snail ekspresyon artışı -	11 (% 84,6)	19 (% 79,2)	30 (% 81,1)	
TGF- β ekspresyon artışı +	9 (% 69,2)	18 (% 75,0)	27 (% 73,0)	$p>0,05$
TGF- β ekspresyon artışı -	4 (% 30,8)	6 (% 25,0)	10 (% 27,0)	
Lyric ekspresyon artışı +	9 (% 69,2)	23 (% 94,8)	32 (% 86,5)	$p=0,042$
Lyric ekspresyon artışı -	4 (% 30,8)	1 (% 4,2)	5 (% 13,5)	
Fibronektin ekspresyon artışı +	2 (% 15,4)	2 (% 8,3)	4 (% 10,8)	$p>0,05$
Fibronektin ekspresyon artışı -	11 (%84,6)	22 (% 91,7)	33 (% 89,2)	

4.3.6. Duktal Karsinoma İn Situ ile İmmünohistokimyasal Verilerin İlişkisi

Çalışmamızın bir diğer amacı da invaziv tümördeki DKIS alanları ile sadece DKIS'dan oluşan neoplastik süreçlerin E-kadherin, Snail, TGF- β , Lyric ve Fibronektin antikorları ile EMT açısından kıyaslanmasıdır. Duktal karsinoma in situ tipi ve DKIS nükleer derecesi ile çalışma gruplarının ilişkisi Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Solid, komedo, kribriform DKIS tipleri açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı

ilişki bulunmazken ($p>0.05$), papiller DKIS tipinin invaziv karsinom olgularında daha az oranda bulunduğu görülmüştür. Bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,004$). Duktal karsinoma in situ nükleer derecesi açısından bakıldığında invaziv karsinomlardaki DKIS alanlarının, sadece DKIS tanısı alan tümörlere göre yüksek nükleer derece gösterdiği izlenmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,024$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Çalışma gruplarına göre duktal karsinoma in situ tipi ve nükleer derecesi

Parametre		İnvaziv karsinom	DKIS	n (%)	p değeri	
DKIS tipi	Solid	Var	65 (% 81,2)	21 (% 70,0)	86 (% 78,2)	$p>0,05$
		Yok	15 (% 18,8)	9 (% 30,0)	24 (% 21,8)	
	Komedo	Var	35 (% 43,8)	15 (% 50,0)	50 (% 45,5)	$p>0,05$
		Yok	45 (% 56,3)	15 (% 50,0)	60 (% 54,5)	
	Kribriform	Var	46 (% 57,5)	20 (% 66,7)	66 (% 60,0)	$p>0,05$
		Yok	34 (% 42,5)	10 (% 33,3)	44 (% 40)	
	Papiller	Var	4 (% 5,0)	7 (% 23,3)	11 (% 10,0)	$p=0,004$
		Yok	76 (% 95,0)	23 (% 76,7)	99 (% 90,0)	
	DKIS nükleer derecesi	Düşük	8 (% 10,0)	9 (% 30,0)	17 (% 15,5)	$p=0,024$
		Orta	25 (% 31,2)	6 (% 20,0)	31 (% 28,2)	
	Yüksek	47 (% 58,8)	15 (% 50,0)	62 (% 56,3)		

E-kadherin, Snail, Lyric, TGF- β ve Fibronektin antikorlarının invaziv karsinom içindeki DKIS alanları ile sadece DKIS tanısı almış olgulardaki DKIS alanlarındaki ekspresyon durumları Tablo 4.11’de özetlenmektedir. İnvaziv karsinom alanındaki DKIS’da E-kadherin ekspresyon kaybı, sadece DKIS tanısı alan tümörlerden daha fazla oranda görülmektedir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,017$). Fibronektin, Snail, TGF- β ve Lyric ekspresyonları ile DKIS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

İnvaziv karsinom içindeki duktal karsinoma in situ alanlarında E-kadherin, Snail, Lyric, TGF- β ve Fibronektin antikorlarının ekspresyon durumlarının pT evresi, pN evresi, klinik evre, hormon reseptörüne göre alt tiplene, DKIS nükleer derecesi, histolojik derece ve mitoz skoruna ile ilişkisi Tablo 4.12.1 ve Tablo 4.12.2’de gösterilmektedir.

Tablo 4.11. Duktal karsinoma in situ alanlarında E-kadherin, Snail, Lyric, TGF- β ve Fibronektin antikorlarının ekspresyon ifadeleri ve yüzdeleri

DKIS İmmünohistokimyasal Bulgular	İnvaziv tümör içindeki DKIS alanı	sadece DKIS	P değeri
E-kadherin ekspresyon kaybı	Var	47 (% 58,8)	p=0,017
	Yok	33 (% 41,2)	
Snail ekspresyon artışı	Var	5 (% 6,3)	p>0.05
	Yok	75 (% 93,7)	
TGF-β ekspresyon artışı	Skor 1	20(% 25,0)	p>0.05
	Skor 2	36 (% 45,0)	
	Skor 3	24 (% 30,0)	
Lyric ekspresyon artışı	Var	42 (% 52,5)	p>0.05
	Yok	38 (% 47,5)	
Fibronektin ekspresyon artışı	Var	5 (% 6,3)	p>0.05
	Yok	75 (% 93,8)	

İnvaziv karsinomlardaki duktal karsinoma in situ alanlarında Lyric ekspresyonu ile hormon reseptörüne göre alt tiplere arasındaki ilişkiye bakıldığında HR negatif olgularda ağırlıklı olarak (HR-/HER2+ tümörler için %100, HR-/HER2- tümörler için %60 oranında) Lyric ekspresyon artışı izlenmediği görülmektedir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.044). İnvaziv karsinomlardaki mitoz skoru arttıkça invaziv karsinom olgularının duktal karsinoma in situ alanlarında Fibronektin ekspresyonu gösteren tümör yüzdesi artmaktadır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,029). Ayrıca invaziv karsinomdaki mitoz skoru ile invaziv karsinomlu olgularda duktal karsinoma in situ alanındaki Fibronektin ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,246). Mitoz skoru arttıkça Fibronektin ekspresyon artışı oranı da artmaktadır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,029). Ayrıca invaziv karsinomdaki DKIS alanlarında TGF- β ekspresyon skoru ile klinik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,02). Buna göre klinik evre arttıkça TGF- β ekspresyonu da artmaktadır. İnvaziv karsinomlardaki duktal karsinoma in situ alanlarındaki diğer antikorlar ile parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p>0,05) (Tablo 4.12.1 ve Tablo 4.12.2).

Tablo 4.12.1. İnvaziv karsinomlardaki duktal karsinoma in situ alanlarında E-kadherin ve Snail antikorları ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

Parametreler (n=80)	E-kadherin ekspresyon kaybı +	E-kadherin ekspresyon kaybı -	p değeri	Snail ekspresyon artışı +	Snail ekspresyon artışı -	p değeri
pT evresi	pT1	21 (% 65,6)	11 (% 34,4)	3 (% 9,4)	29 (% 90,6)	
	pT2	22 (% 54,4)	20 (% 47,6)	1 (% 2,4)	41 (% 97,6)	p>0,05
	pT3+pT4	4 (% 66,7)	2 (% 33,3)	1 (% 16,7)	5 (% 83,3)	
pN evresi	pN0	25 (% 58,1)	18 (% 41,9)	1 (% 2,3)	42 (% 97,7)	
	pN1	9 (% 47,4)	10 (% 52,6)	2 (% 10,5)	17 (% 89,5)	p>0,05
	pN2	9 (% 69,2)	4 (% 30,8)	2 (% 15,4)	11 (% 84,6)	
pN3	4 (% 80,0)	33 (% 41,3)	0 (% 0)	5 (% 100)		
Klinik Evre	Evre 1	17 (% 68,0)	8 (% 32,0)	1 (% 4,0)	24 (% 96,0)	
	Evre 2	16 (% 43,2)	21 (% 56,8)	4 (% 10,8)	33 (% 89,2)	p>0,05
	Evre 3	12 (% 85,7)	2 (% 14,3)	0 (% 0)	14 (% 100)	
	Evre 4	2 (% 50,0)	2 (% 50,0)	5 (% 6,3)	4 (% 100)	
Hormon reseptörüne göre alt tiplleme	HR+/HER2-	29 (% 64,4)	16 (% 35,6)	6 (% 13,3)	39 (% 86,7)	
	HR+/HER2+	13 (% 52,0)	12 (% 48,0)	2 (% 8,0)	23 (% 92,0)	p>0,05
	HR-/HER2+	3 (% 60,0)	2 (% 40,0)	0 (% 0)	5 (% 100)	
	HR-/HER2-	2 (% 40,0)	3 (% 60,0)	2 (% 40,0)	3 (% 60,0)	
DKIS nükleer derecesi	1	7 (% 41,2)	10 (% 58,8)	1 (% 5,9)	16 (% 94,1)	
	2	33 (% 53,2)	29 (% 46,8)	6 (% 9,7)	53 (% 90,3)	p>0,05
	3	17 (% 54,8)	14 (% 45,2)	3 (% 9,7)	28 (% 90,3)	
Histolojik derece	1	4 (% 50,0)	4 (% 50,0)	0 (% 0)	8 (% 100)	
	2	25 (% 55,6)	20 (% 44,4)	3 (% 6,7)	42 (% 93,3)	p>0,05
	3	18 (% 66,7)	9 (% 33,3)	2 (% 7,4)	25 (% 92,6)	
Mitoz	1	16 (% 61,5)	10 (% 38,5)	1 (% 3,8)	25 (% 96,2)	
	2	20 (% 55,6)	16 (% 44,4)	3 (% 8,3)	33 (% 91,7)	p>0,05
	3	11 (% 61,1)	7 (% 38,9)	1 (% 5,6)	17 (% 94,4)	
Toplam	47 (% 58,8)	33 (% 41,3)	5 (% 6,3)	75 (% 93,8)		

Tablo 4.12.2. İnvaziv karsinomlardaki duktal karsinoma in situ alanlarında TGF-β, Lyric, Fibronektin antikorları ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

Parametreler (n=80)	TGF-β skor 1		TGF-β skor 2		TGF-β skor 3		Lyric		Lyric		Fibronektin		p değeri
	artışı +	artışı -	artışı +	artışı -	artışı +	artışı -	artışı +	artışı -	artışı +	artışı -	artışı +	artışı -	
pT evresi	pT1	10 (% 31,2)	16 (% 50,0)	6 (% 18,8)	20 (% 62,5)	12 (% 37,5)	1 (% 3,1)	31 (% 96,9)	20 (% 62,5)	12 (% 37,5)	1 (% 3,1)	31 (% 96,9)	p>0,05
	pT2	10 (% 23,8)	18 (% 42,9)	14 (% 33,3)	19 (% 45,2)	23 (% 54,8)	3 (% 7,1)	39 (% 92,9)	19 (% 45,2)	23 (% 54,8)	3 (% 7,1)	39 (% 92,9)	
	pT3+pT4	0 (% 0)	2 (% 33,3)	4 (% 66,7)	3 (% 50,0)	3 (% 50,0)	1 (% 16,7)	5 (% 83,3)	3 (% 50,0)	3 (% 50,0)	1 (% 16,7)	5 (% 83,3)	
pN evresi	pN0	12 (% 27,9)	20 (% 46,5)	11 (% 25,6)	23 (% 53,5)	20 (% 46,5)	1 (% 2,3)	42 (% 97,7)	23 (% 53,5)	20 (% 46,5)	1 (% 2,3)	42 (% 97,7)	p>0,05
	pN1	4 (% 21,0)	9 (% 47,4)	6 (% 31,6)	12 (% 63,2)	7 (% 36,8)	2 (% 10,5)	17 (% 89,5)	12 (% 63,2)	7 (% 36,8)	2 (% 10,5)	17 (% 89,5)	
	pN2	3 (% 23,0)	6 (% 46,2)	4 (% 30,8)	4 (% 30,8)	9 (% 69,2)	1 (% 7,7)	12 (% 92,3)	4 (% 30,8)	9 (% 69,2)	1 (% 7,7)	12 (% 92,3)	
	pN3	1 (% 20,0)	1 (% 20,0)	3 (% 60,0)	3 (% 60,0)	2 (% 40,0)	1 (% 20,0)	4 (% 80,0)	3 (% 60,0)	2 (% 40,0)	1 (% 20,0)	4 (% 80,0)	
	Evre 1	10 (% 40,0)	12 (% 48,0)	3 (% 12,0)	9 (% 36,0)	16 (% 64,0)	1 (% 4,0)	24 (% 96,0)	9 (% 36,0)	16 (% 64,0)	1 (% 4,0)	24 (% 96,0)	
Klinik Evre	Evre 2	6 (% 16,2)	18 (% 46,6)	13 (% 35,1)	19 (% 51,4)	18 (% 48,6)	2 (% 5,4)	35 (% 94,6)	19 (% 51,4)	18 (% 48,6)	2 (% 5,4)	35 (% 94,6)	p>0,05
	Evre 3	3 (% 21,4)	5 (% 35,7)	6 (% 42,9)	9 (% 64,3)	5 (% 35,7)	2 (% 14,3)	12 (% 85,7)	9 (% 64,3)	5 (% 35,7)	2 (% 14,3)	12 (% 85,7)	
	Evre 4	1 (% 25,0)	1 (% 25,0)	2 (% 50,0)	1 (% 25,0)	3 (% 75,0)	0 (% 0)	4 (% 100)	1 (% 25,0)	3 (% 75,0)	0 (% 0)	4 (% 100)	
	HR+/HER2-	10 (% 22,2)	25 (% 55,6)	10 (% 22,2)	21 (% 46,7)	24 (% 53,3)	3 (% 6,7)	42 (% 93,3)	21 (% 46,7)	24 (% 53,3)	3 (% 6,7)	42 (% 93,3)	
Hormon reseptörüne göre alt tiplene	HR+/HER2+	8 (% 32,0)	7 (% 28,0)	10 (% 40,0)	13 (% 52,0)	12 (% 48,0)	1 (% 4,0)	24 (% 96,0)	13 (% 52,0)	12 (% 48,0)	1 (% 4,0)	24 (% 96,0)	p=0,044
	HR-/HER2+	2 (% 40,0)	0 (% 0)	3 (% 60,0)	3 (% 60,0)	2 (% 40,0)	1 (% 20,0)	4 (% 80,0)	3 (% 60,0)	2 (% 40,0)	1 (% 20,0)	4 (% 80,0)	
	HR-/HER2-	0 (% 0)	4 (% 80,0)	1 (% 20,0)	5 (% 100)	0 (% 0)	0 (% 0)	5 (% 100)	5 (% 100)	0 (% 0)	0 (% 0)	5 (% 100)	
	DKIS	2 (% 11,8)	11 (% 64,7)	4 (% 23,5)	12 (% 70,6)	5 (% 29,4)	0 (% 0)	17 (% 100)	12 (% 70,6)	5 (% 29,4)	0 (% 0)	17 (% 100)	
nükleer derecesi	2	13 (% 21,0)	27 (% 43,5)	22 (% 35,5)	32 (% 51,6)	30 (% 48,4)	5 (% 8,1)	57 (% 91,9)	32 (% 51,6)	30 (% 48,4)	5 (% 8,1)	57 (% 91,9)	p>0,05
	3	7 (% 22,6)	16 (% 51,6)	8 (% 25,8)	16 (% 51,6)	15 (% 48,4)	0 (% 0)	31 (% 100)	16 (% 51,6)	15 (% 48,4)	0 (% 0)	31 (% 100)	
	1	2 (% 25,0)	3 (% 37,5)	3 (% 37,5)	3 (% 37,5)	5 (% 62,5)	0 (% 0)	8 (% 100)	3 (% 37,5)	5 (% 62,5)	0 (% 0)	8 (% 100)	
Histolojik derece	2	13 (% 28,9)	21 (% 46,7)	11 (% 24,4)	26 (% 57,8)	19 (% 42,2)	2 (% 4,4)	43 (% 95,6)	26 (% 57,8)	19 (% 42,2)	2 (% 4,4)	43 (% 95,6)	p>0,05
	3	5 (% 18,5)	12 (% 44,4)	10 (% 37,0)	13 (% 48,1)	14 (% 51,9)	3 (% 11,1)	24 (% 88,9)	13 (% 48,1)	14 (% 51,9)	3 (% 11,1)	24 (% 88,9)	
	1	4 (% 15,4)	14 (% 53,8)	8 (% 30,8)	10 (% 38,5)	16 (% 61,5)	0 (% 0)	26 (% 100)	10 (% 38,5)	16 (% 61,5)	0 (% 0)	26 (% 100)	
Mitoz skoru	2	14 (% 38,9)	13 (% 36,1)	9 (% 25,0)	21 (% 58,3)	15 (% 41,7)	2 (% 5,6)	34 (% 94,4)	21 (% 58,3)	15 (% 41,7)	2 (% 5,6)	34 (% 94,4)	p=0,029
	3	2 (% 11,1)	9 (% 50,0)	7 (% 38,9)	11 (% 61,1)	7 (% 38,9)	3 (% 16,7)	15 (% 83,3)	11 (% 61,1)	7 (% 38,9)	3 (% 16,7)	15 (% 83,3)	
	Toplam	20 (% 25,0)	36 (% 45,0)	24 (% 30,0)	42 (% 52,5)	38 (% 47,5)	5 (% 6,3)	75 (% 93,8)	42 (% 52,5)	38 (% 47,5)	5 (% 6,3)	75 (% 93,8)	

Tablo 4.13. Kullanılan immünohistokimyasal belirteçlerin, birbirleri ve invaziv tümörün ER, PR, HER2 durumu, Ki-67 indeksi ile korelasyonu

İmmünohistokimyasal Belirteçler	E-kadherin	Snail	TGF- β	Lyric	Fibronektin
E-kadherin					
Snail	p>0,05 r=0,132	p>0,05 r=0,132	p>0,05 r=0,086	p>0,05 r=0,140	p>0,05 r=0,179
TGF-β	p=0,000 r=0,423	p>0,05 r=0,086	p>0,05 r=0,193	p>0,05 r=0,193	p>0,05 r=0,051
Lyric	p=0,002 r=0,343	p>0,05 r=0,140	p>0,05 r=0,193		p>0,05 r=0,170
Fibronektin	p>0,05 r=0,014	p>0,05 r=0,179	p>0,05 r=0,051	p>0,05 r=0,170	
ER	p>0,05 r=0,095	p>0,05 r=0,086	p>0,05 r=0,067	p=0,044 r=0,225	p>0,05 r=0,036
PR	p>0,05 r=0,155	p>0,05 r=0,124	p>0,05 r=0,082	p=0,014 r=0,275	p>0,05 r=0,119
HER2	p>0,05 r=0,040	p>0,05 r=0,128	p>0,05 r=0,051	p>0,05 r=0,154	p>0,05 r=0,017
Ki-67	p>0,05 r=0,025	p>0,05 r=0,016	p>0,05 r=0,014	p>0,05 r=0,204	p>0,05 r=0,165

5. TARTIŞMA

Meme kanseri Türkiye’de ve dünyada kadınlarda en sık görülen, kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra 2. sırada gelen kanser türüdür. Kadınlarda görülen kanserlerin %25’i meme kanseridir (1). Meme kanserlerinin büyük çoğunluğunu invaziv karsinom, NOS tanılı tümörler oluşturmaktadır. Meme kanserinin prognozu primer tümörün yayılımı ile ilişkilidir (110). Epitelyal mezenşimal dönüşüm epitel hücresinin epitelyal özelliklerinin kaybı ve mezenşimal fenotip kazanması olarak tanımlanabilir. Karsinom hücrelerinde EMT, artmış agresif gidiş, invazyon ve metastaz potansiyeli ile ilişkilendirilmektedir (3). EMT, kök hücre benzeri özelliklere sahip tümör hücrelerine immünsüpresyon ve yaşlanma, kemoterapi ve endokrin terapiye karşı direnç kazandırır (94). Bu çalışmada hastaların prognozunu ve tedaviye yanıtını önceden tahmin edebilmek ve DKIS’den invaziv karsinoma ilerlemede EMT’nin rolünü araştırmak hedeflenmiştir.

E-kadherin, epitelyal dokuda eksprese edilen, epitel hücre polarizasyonu, sinyal iletimi, doku oluşumu ve tümör süpresyonunda önemli rol oynayan bir kalsiyum bağımlı hücre-hücre adezyon molekülüdür. E-kadherinin fonksiyonel kaybının, EMT’nin en önemli karakteristik özelliği olduğu iyi bilinmektedir (132). E-kadherin genindeki mutasyonlar ya da ekspresyonunun azalması, hücresel adezyonun yok olmasına ve hücrelerin hareketlilik yeteneği kazanmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla E-kadherin kanser gelişimi ve metastazında önemli rol oynamaktadır (7). Genellikle, düşük E-kadherin ekspresyon seviyesine sahip tümörler daha invaziv, daha az diferansiye olmuş ve lenf nodlarına daha fazla metastaz yapma kabiliyetine sahiptir (133). Yapılan birçok çalışmaya göre invaziv karsinom, NOS olgularında E-kadherin ekspresyon seviyesinin azalmasının lenf nodu metastazları (134-136), tümör derecesi (137, 138), tümörün agresif davranışı (139, 140), tümör boyutu ve TNM evresi (141) ile korele olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda incelenen 80 invaziv karsinom, NOS tanılı olgunun 42’sinde (% 52,5) E-kadherin ekspresyonunda azalma saptanırken, literatüre benzer şekilde E-kadherin ekspresyon kaybının tümörün pN evresi, LVİ ve lenf metastazı varlığı ile pozitif olarak korele olduğu görüldü. Çalışmamızda ayrıca literatürde rastlamadığımız özgül bir sonuç olarak E-kadherin ekspresyon kaybı ile metastatik lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulguların sonucunda E-kadherin ekspresyon

azalmasının invaziv karsinom, NOS olguları için yayılım ve metastaz göstergesi olan kötü bir prognostik faktör olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda ayrıca invaziv karsinom tanıli tümörlerdeki DKIS alanı ile sadece DKIS tanıli tümörlerin E-kadherin ekspresyonları da karşılaştırılmış olup invaziv karsinom alanındaki DKIS'in E-kadherin ekspresyon kaybının, sadece DKIS tanısı alan tümörlerden daha fazla olduğu görülmektedir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. E-kadherin ekspresyon azalmasının tümör gelişiminde erken dönemde başladığı ve DKIS'dan invaziv karsinoma ilerlemede önemli olduğu düşünülmüştür.

Snail, EMT'nin belirgin bir uyarıcısıdır ve E-kadherin ekspresyonunu kuvvetle baskılar. TGF- β 'nın tümör süpresör etkilerinden kaçışa aracılık etmede önemli bir rol oynar. EMT'ye yol açan çoklu sinyal yollarının kritik bir düzenleyicisi olan Snail'in ekspresyon artışı, kanser metastazı ile yakından ilişkilidir (142). Snail ekspresyonu, meme kanseri olan kadınlarda lenf nodu metastazı (98), tümör derecesi (143), rekürrens ve hastalısız sağkalımda azalma ile korelasyon gösterir (144). Tümör rekürrensi, meme kanseri progresyonunun temel bir göstergesi olup, bu hastalığın başlıca ölüm nedenini temsil etmektedir. Son yıllardaki araştırmalar Snail ekspresyonundaki artışın sadece tümör metastazında değil, aynı zamanda kemoterapi ve radyoterapiye direnç ve tümör rekürrensinde de kritik bir rol oynadığını göstermiştir (145). Ayrıca Snail'in yüksek ekspresyonlarının yüzeysel mesane tümörlerinde tümör rekürrensini önemli bir belirteci olduğu tespit edilmiştir (146). Çalışmamızda invaziv karsinom tanıli olguların sadece % 12,5'inde tümör hücrelerinin nükleer Snail ekspresyonu izlenmiştir. Snail ekspresyonunun pT evresi, pN evresi, klinik evre, hormon reseptörüne göre alt tiplleme, PNI, LVI, lenf nodu metastazı, histolojik derece ve mitoz skoru ile ilişkisi incelenmiştir. Snail ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir. Bu sonuçlar az sayıda tümörün Snail ekspresyonu göstermesiyle açıklanabilir.

Meme kanserlerinin yaklaşık %70'i ER pozitif ve östrojene bağımlıdır (147). Östrojen reseptörü, meme epitelinde çoğalma ve farklılaşmanın kilit bir düzenleyicisidir ve meme kanseri için önemli bir prognostik gösterge olmanın yanı sıra terapötik hedefi temsil eder (148). Meme kanserinde ER kaybı kötü prognoz, tedavi sonrası artmış rekürrens ve metastaz insidansında artış ile koreledir (149). Östrojen reseptörü negatifliği Snail'in anormal şekilde eksprese edilmesine ve E-kadherin ekspresyonunun kaybına neden olur (150). Bizim çalışmamızda incelenen 80 invaziv karsinom, NOS tanıli olgunun sadece 10

tanesinde (%12,5) Snail ekspresyon artışı görülmüştür. Snail ekspresyon artışı gösteren 10 olgunun 9 tanesinde (%90) ER negatifliği saptanmıştır. Östrojen reseptörü negatifliğinin Snail ekspresyonunu arttırdığı düşünüldüğünde bu sonuç literatür (150) ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Tümörögenizde tümör süpresör rol oynayan TGF- β , epitelyal hücrelerin büyümesini sınırlayıp, hücre diferansiasyonunu kontrol eden bir sitokindir. Ancak ileri evre epitelyal tümörlerde anjiyogenezisi ve epitelyal mezenşimal dönüşümü artırarak kanser progresyonunda ve metastazında rol oynar (116). Etki göstermek için TGF- β Reseptör I (T β RI), TGF- β Reseptör II (T β RII) ve TGF- β Reseptör III (T β RIII) reseptörlerini kullanır (117). Meme kanserinde T β RI ve T β RII ekspresyonu üzerine yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda, bir tümörün ER statüsünün, TGF- β 'nın tümör süpresör-proonkogenik aktivite geçişinde önemli bir belirteç ve potansiyel bir düzenleyici olduğunu göstermektedir. Östrojen reseptörü negatif tümörlerde, T β RII ekspresyonu, agresif gidiş ve genel sağkalım sürelerinin ciddi şekilde azalması ile ilişkilidir (151). TGF- β , Smad bağımlı yolda, Snail-1 ekspresyonunu uyararak, E-kadherin ekspresyonunu süprese etmektedir (10). Azaltılmış E-kadherin ekspresyonu malign dönüşüm, tümör invazyonu ve metastaz ile ilişkilidir (120). Yapılan bir çalışmada yüksek plazma TGF- β 1 düzeyi ile ilerlemiş meme kanserinin progresyonu arasındaki ilişki araştırılmış olup evre IIIB/IV hastalarda plazma TGF- β 1 değerleri anlamlı olarak yükselmiş bulunmuştur ($p < 0,05$) (152). Literatürde ayrıca hepatosellüler karsinom, meme, akciğer ve prostat kanseri hastalarında artmış plazma TGF- β 1 düzeylerinin kötü prognoz ile korele olduğu bildirilmektedir (153, 154). Ancak literatürde invaziv meme karsinomlarında immünohistokimyasal olarak tümörün TGF- β ekspresyonu ile pT evresi, pN evresi, klinik evre, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı sıklığı arasındaki ilişki ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda incelenen invaziv karsinom alanlarında immünohistokimyasal olarak TGF- β ekspresyonu ile pT evresi, pN evresi, klinik evre, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı sıklığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı saptanan, pT, pN ve bunların bir sonucu olarak klinik evresi ileri olan tümörlerde TGF- β ekspresyonu yüksek bulunmuştur. Çalışmamız immünohistokimyasal olarak artmış TGF- β ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Lyric, meme kanseri hücrelerinde EMT'yi indükleyerek invazyon yeteneği (128), tümörogenез, metastaz ve kemorezistansı artırır (129). Lyric ekspresyonu meme kanseri, prostat kanseri, hepatosellüler karsinom, nöroblastom, özofagus skuamöz hücreli karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi bazı tümör tiplerinde yüksek seviyelerde gözlemlenmiştir (130). Yapılan çalışmalarda meme kanserinde immünohistokimyasal olarak artmış Lyric ekspresyonunun akciğer metastazı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (155). Bir başka çalışmada Lyric'in kanser hücresinin yaşam süresi, proliferasyon, apoptoz, migrasyon, metastaz ve kemorezistans gibi biyolojik süreçlerle bağlantılı olduğu göstermiştir (18). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak Lyric ekspresyon artışı ile tümörün mitoz skorunda ve lenf nodu metastazı sıklığında artış bulunmuştur. Bir çalışmaya göre Lyric ekspresyonu ile ER ve PR durumu ilişkisi incelenmiş olup ER/PR durumu ile Lyric ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (130). Bir diğer çalışmada ise artmış Lyric ekspresyonu ile tümörün ER ve PR negatifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (156). Bizim çalışmamızda da hormon reseptörüne göre ER ve PR negatif olguların tamamında Lyric ekspresyon artışı saptanmıştır. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Su ve meslektaşlarının yaptığı bir çalışmada DKIS ve invaziv karsinom alanındaki Lyric ekspresyonları karşılaştırılmış ve DKIS alanında Lyric ekspresyon artışı daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu sonuç Lyric'in duktal karsinomun başlamasında daha önemli bir rol oynadığını düşündürebileceği şeklinde yorumlanmıştır (130). Bizim çalışmamızda da invaziv karsinom tanısı alan tümörlerdeki DKIS alanlarında ve sadece DKIS tanısı alan tümörlerde Lyric ekspresyonunu karşılaştırılmıştır. Lyric ekspresyon artışı sadece DKIS tanısı alan tümörlerde, invaziv tümör ile birlikte bulunan DKIS'lardan daha yüksek oranda saptanmıştır fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca literatürde rastlamadığımız özgül birer sonuç olarak Lyric ekspresyonu ile pN evresi, klinik evre, ekstrakapsüler yayılım ve lenfovasküler invazyon görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Lyric ekspresyonu arttıkça pN evresi, klinik evre, ekstrakapsüler yayılım ve lenfovasküler invazyon görülme sıklığında da artış izlenmiştir. Lyric ekspresyonu ile pN evresi, klinik evre, ekstrakapsüler yayılım ve lenfovasküler invazyon görülme sıklığı arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Sonuç olarak artan Lyric ekspresyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

Fibronektin birçok hücre tipinin adezyonunda önemli rol oynayan bir glikoproteindir. Yüksek düzeyde bir Fibronektin ekspresyonu invaziv ve metastatik meme kanseri fenotipi (125) ve meme kanseri mortalitesinde artış ile ilişkilidir. Meme kanseri

hastalarında kötü prognozu öngörmede yararlı bir belirteç olabilir (16). Ek olarak, artmış Fibronektin ekspresyonu, tümör progresyonundaki rolü nedeniyle kanser araştırmalarında ilgi çekmektedir. Yapılan bir çalışmada Fibronektin ekspresyonunun tümör boyutu ve histolojik dereceyle ilişkili olduğunu göstermiş ve meme kanseri hastalarında tümör hücreleri tarafından intrasellüler Fibronektin boyanmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Diğer yandan stromal ekspresyonun klinik anlamı olmadığı tespit edilmiştir (157). Bir diğer çalışmada meme kanserinde belirgin olarak Fibronektin ekspresyon artışı gözlenirken benign meme epitel hücrelerinde Fibronektin ekspresyonunda artış olmadığı belirtilmektedir (158). Yapılan alışmalar, tümörde Fibronektin ekspresyon artışının tümör progresyonu, metastaz ve terapi direncini ile ilişkili olduğunu bildirilmektedir (159). Bizim alışmamızda incelenen 80 invaziv karsinom, NOS tanılı olgunun sadece 6 tanesinde (%7,5) Fibronektin ekspresyon artışı görülmüştür. Literatürde bahsedilen tümör boyutu, histolojik derece, tümör progresyonu ve metastaz ile Fibronektin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum az sayıda tümörün Fibronektin ekspresyonu göstermesiyle açıklanabilir. Bununla beraber çalışmamızda literatürde rastlamadığımız bir sonuç olarak Fibronektin ekspresyonu ile mitoz skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Fibronektin ekspresyonu arttıkça ile mitoz skorunun artması, Fibronektin'in proliferasyon ile de ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Modifiye Bloom-Richardson derecelendirme sistemine göre değerlendirilen mitoz skoru meme kanserinde önemli prognostik öneme sahip parametrelerden biridir (160). Yapılan bir çalışmaya göre 55 yaş altında özellikle lenf nodu tutulumu olmayan erken evre tümörlerde prognostik bir belirteç olduğu saptanmıştır (161). Bir diğer çalışma ise daha yüksek mitoz skorunun, daha genç yaş, daha büyük tümör çapı, artmış lenfovasküler invazyon, artmış lenf nodu metastazı ve ileri evre ile; daha düşük mitoz skorunun ise daha ileri yaş, daha küçük tümör çapı ve daha erken evre ile ilişkili olduğu bulmuştur (162). Bizim alışmamızda da mitoz skoru ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Buna göre literatür ile uyumu olarak ileri hasta yaşında (61,69±15,15) mitoz skoru düşük bulunmuştur. Ayrıca yapılan çalışmalara göre Ki-67 indeksi ile mitotik figür indeksi arasında korelasyon mevcuttur (163). Bizim alışmamızda da mitoz skoru ile Ki-67 indeksi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Birçok çalışmada meme kanserinde genç yaştan kötü prognoz için bağımsız bir faktör olduğu bildirilmektedir (164, 165). Genç yaşta meme kanseri tanısı alan hastalardaki meme tümörü daha yüksek dereceli, daha büyük çaplı ve daha ileri evrede olma eğiliminde iken ileri yaştaki hastalarda tümör daha düşük dereceli, daha küçük çaplı ve daha erken evrede olma eğilimindedir (166). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak pT evresi ile hasta yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. En küçük pT evresi ileri yaş hastalarda bulunmuştur.

Literatürde tümör boyutu arttıkça, lenf nodu durumuna bakılmaksızın sağkalımda azalma bildirilmektedir. Aynı şekilde lenf nodu tutulumu arttıkça da tümör boyutuna bakılmaksızın sağkalım da azalma saptanmaktadır. Tümör çapı ve pN evresinin bağımsız ama birbirine katkı sağlayan prognostik göstergeler oldukları öne sürülmüştür (172). Ayrıca tümör çapı ile lenf nodu tutulumu olan olguların yüzdesi arasında doğrusal bir ilişki bildirilmektedir (167). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tümör çapı ile pN evresi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Tümör çapı arttıkça pN evresi de korele olarak artmaktadır.

Literatürde ER durumu ile Ki-67 arasında negatif korelasyon olduğu yaygın olarak bildirilmektedir. Proliferasyon indeksi düşük tümörlerde ER pozitiflik oranları yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde ER negatif tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olarak izlenmektedir (168-170). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ER durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Östrojen reseptörü pozitif tümörlerde Ki-67 indeksi düşük olarak bulunmuştur. Östrojen reseptörü durumu/Ki-67 proliferasyon indeksi ilişkisine benzer ilişki PR durumu ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında da izlenmektedir (171). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde Ki-67 proliferasyon indeksi PR negatif tümörlerde daha yüksek bulunmuştur. Tümörün PR durumu ile Ki-67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Literatürde tümör çapı ve lenfovasküler invazyon ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmaların sonucunda tümör çapı ve lenfovasküler invazyon arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmektedir. Buna göre tümör boyutu arttıkça lenfovasküler invazyon görülme ihtimali de artmaktadır (172). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tümör çapı ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Tümör çapı büyük olgularda lenfovasküler invazyona daha sık rastlanmaktadır.

Ekstrakapsüler yayılım ve tümör çapı ilişkisi birkaç çalışmada incelenmiş ancak literatürde primer tümör çapı ile ekstrakapsüler yayılım arasında anlamlı ilişki bildirilmemektedir (173, 174). Bizim çalışmamızda ise literatürde rastlamadığımız bir bulgu olarak tümör çapı ile ekstrakapsüler yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna göre tümör çapı arttıkça ekstrakapsüler yayılım sıklığı da artmaktadır. Ekstrakapsüler yayılım gösteren olgularda ortalama tümör çapı $3,42 \pm 1,38$ cm olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda kullanılan immünohistokimyasal belirteçlerin birbirleri ile olan ilişkisine bakacak olursak literatüre göre artan TGF- β ve Lyric ekspresyonlarının Snail ekspresyonunu arttırması (10, 19), Snail ekspresyonunun ise E-kadherin ekspresyonunu azaltırken (11, 12), Fibronektin ekspresyonunu arttırması beklenmektedir (14). Bizim çalışmamızda da TGF- β ve Lyric ile E-kadherin ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Buna göre TGF- β ve Lyric ekspresyonları artarken E-kadherin ekspresyonu azalmaktadır. TGF- β ve Lyric ekspresyonları ile E-kadherin ekspresyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak Snail ve Fibronektin ekspresyonları ile diğer belirteçlerin ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Bu durum az sayıda tümör hücresinin artmış Snail (% 12,5) ve Fibronektin (% 7,5) ekspresyonu göstermesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Biyobelirteçler normal veya anormal bir sürecin, bir durumun veya hastalığın işareti olan kan, diğer vücut sıvıları veya dokularda bulunan biyolojik bir molekül olarak tanımlanmaktadır. Biyobelirteçler, onkolojide risk değerlendirmesi, tarama, ayırıcı tanı, prognozun belirlenmesi, tedaviye yanıt tahmini ve hastalığın ilerleyişinin izlenmesi de dahil olmak üzere birçok alanda uygulanabilmektedir. Kanser biyolojisi ve son yıllarda meydana gelen moleküler teknolojiye hızlı değişimler ile kanserdeki biyobelirteçler ile ilgili çalışmalar hız kazanmaktadır. Biyopsi örneğinin histolojik olarak değerlendirilmesi sırasında malign/benign ayırımı yapmak, malignite tespit edildiği takdirde kökeni tanımlayabilmek için daha ileri değerlendirme amacıyla spesifik immünohistokimyasal belirteçlerle kullanılabilir. Biyolojik belirteçlerin hastalığın her aşamasında oynadığı kritik rol nedeniyle, rutin klinik kullanıma dahil edilmeden önce, analitik doğrulama, klinik doğrulama ve klinik yararın değerlendirilmesi de dahil olmak üzere detaylı incelemelerden geçmeleri gereklidir (175).

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde immünohistokimyasal olarak artmış TGF- β , Lyric ve Fibronectin ekspresyonları ile azalmış E-kadherin ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu belirteçler, EMT için biyobelirteç adayı olabilirler. Bu nedenle rutin klinik uygulamada kullanılmak üzere daha geniş serilerde ve farklı histolojik tiplerde invaziv meme karsinomlarında çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

6. SONUÇLAR

Ortalama hasta yaşı ve mitoz skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Mitoz skoru ve Ki-67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Ortalama hasta yaşı ve pT evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tümör çapı ile LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tümör çapı ile pN evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tümör çapı ve ekstrakapsüler yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Ortalama Ki-67 indeksi ile tümörün ER durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Ortalama Ki-67 indeksi ile tümörün PR durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tümörün modifiye Bloom-Richardson histolojik derecesi ile HER2 ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tümörün mitoz skoru ile HER2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tümörün patolojik T evresi ile HER2 durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Lenf nodu metastazı sıklığı ile tümörün HER2 durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tümörün pN evresi ile HER2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

E-kadherin ekspresyon kaybı ile LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

E-kadherin ekspresyon kaybı ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

E-kadherin ekspresyon kaybı ile ekstrakapsüler yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

E-kadherin ekspresyon kaybı ile pN evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

E-kadherin ekspresyonu ile TGF- β ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

E-kadherin ekspresyonu ile Lyrice ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

İnvaziv karsinom alanındaki DKIS'lar ile sadece DKIS tanısı alan tümörler arasında E-kadherin ekspresyon kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Patolojik T evresi ile TGF- β ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Lenfovasküler invazyon ile TGF- β ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Lenf nodu metastazı ile TGF- β ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Patolojik N evresi ile TGF- β ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Klinik evre ile TGF- β ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

İnvaziv karsinomdaki DKIS alanlarında TGF- β ekspresyonu ile klinik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Mitoz skoru ile Lyrice ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tümörün ER durumu ile Lyrice ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tümörün PR durumu ile Lyrice ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Lenfovasküler invazyon görülme sıklığı ile Lyrice ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Lenf nodu metastazı görülme sıklığı ile Lyric ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Lyric ekspresyon artışı ile ekstrakapsüler yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

İnvaziv karsinomlardaki duktal karsinoma in situ alanlarında Lyric ekspresyonu ile hormon reseptörüne göre alt tiplene arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Mitoz skoru ile Fibronektin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

İnvaziv karsinomdaki mitoz skoru ile invaziv karsinomlu olgularda duktal karsinoma in situ alanındaki Fibronektin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

İnvaziv karsinomlardaki DKIS alanları ile sadece DKIS tanısı alan tümörler arasında DKIS nükleer derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

7. KAYNAKÇA

1. Hacikamiloglu E, Gultekin M, Boztas G, Utku E, Ergun A, Sevinc A, et al. *Türkiye Kanser İstatistikleri (Cancer Statistics in Turkey)*. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2017.
2. Demir R. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. Ankara: Palme Yayınevi; 2006.
3. Karaczyn AA, Adams TL, Cheng RY, Matluk NN, Verdi JM. Human NUMB6 Induces Epithelial-Mesenchymal Transition and Enhances Breast Cancer Cells Migration and Invasion. *J Cell Biochem*. 2017;118(2):237-51.
4. Wu Y, Sarkissyan M, Vadgama JV. Epithelial-Mesenchymal Transition and Breast Cancer. *J Clin Med*. 2016;5(2).
5. Moreno-Bueno G, Cubillo E, Sarrio D, Peinado H, Rodriguez-Pinilla SM, Villa S, et al. Genetic profiling of epithelial cells expressing E-cadherin repressors reveals a distinct role for Snail, Slug, and E47 factors in epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res*. 2006;66(19):9543-56.
6. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1420-8.
7. Favaretto RL, Bahadori A, Mathieu R, Haitel A, Grubmuller B, Margulis V, et al. Prognostic role of decreased E-cadherin expression in patients with upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional study. *World J Urol*. 2017;35(1):113-20.
8. Massague J. TGF-beta signaling in development and disease. *FEBS Lett*. 2012;586(14):1833.
9. Zavadil J, Cermak L, Soto-Nieves N, Bottinger EP. Integration of TGF-beta/Smad and Jagged1/Notch signalling in epithelial-to-mesenchymal transition. *EMBO J*. 2004;23(5):1155-65.
10. Cano A, Perez-Moreno MA, Rodrigo I, Locascio A, Blanco MJ, del Barrio MG, et al. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nat Cell Biol*. 2000;2(2):76-83.
11. Vesuna F, van Diest P, Chen JH, Raman V. Twist is a transcriptional repressor of E-cadherin gene expression in breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;367(2):235-41.

12. Yang J, Mani SA, Donaher JL, Ramaswamy S, Itzykson RA, Come C, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell*. 2004;117(7):927-39.
13. Laffin B, Wellberg E, Kwak HI, Burghardt RC, Metz RP, Gustafson T, et al. Loss of single-minded-2s in the mouse mammary gland induces an epithelial-mesenchymal transition associated with up-regulation of slug and matrix metalloproteinase 2. *Mol Cell Biol*. 2008;28(6):1936-46.
14. Christensen L. The distribution of fibronectin, laminin and tetranectin in human breast cancer with special attention to the extracellular matrix. *APMIS Suppl*. 1992;26:1-39.
15. Ioachim E, Charchanti A, Briasoulis E, Karavasilis V, Tzanou H, Arvanitis DL, et al. Immunohistochemical expression of extracellular matrix components tenascin, fibronectin, collagen type IV and laminin in breast cancer: their prognostic value and role in tumour invasion and progression. *Eur J Cancer*. 2002;38(18):2362-70.
16. Bae YK, Kim A, Kim MK, Choi JE, Kang SH, Lee SJ. Fibronectin expression in carcinoma cells correlates with tumor aggressiveness and poor clinical outcome in patients with invasive breast cancer. *Hum Pathol*. 2013;44(10):2028-37.
17. Yoo BK, Emdad L, Lee SG, Su ZZ, Santhekadur P, Chen D, et al. Astrocyte elevated gene-1 (AEG-1): A multifunctional regulator of normal and abnormal physiology. *Pharmacol Ther*. 2011;130(1):1-8.
18. Li J, Zhang N, Song LB, Liao WT, Jiang LL, Gong LY, et al. Astrocyte elevated gene-1 is a novel prognostic marker for breast cancer progression and overall patient survival. *Clin Cancer Res*. 2008;14(11):3319-26.
19. Li X, Kong X, Huo Q, Guo H, Yan S, Yuan C, et al. Metadherin enhances the invasiveness of breast cancer cells by inducing epithelial to mesenchymal transition. *Cancer Sci*. 2011;102(6):1151-7.
20. Sayek İ. Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi; 2012. p. 493-555.
21. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human E-Book: Clinically Oriented Embryology*: Elsevier Health Sciences; 2015.
22. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*: Wolters Kluwer Health; 2011.
23. Donegan WL, Spratt JS. *Cancer of the Breast*: Saunders; 2002.
24. Javed A, Lteif A. Development of the human breast. *Semin Plast Surg*. 2013;27(1):5-12.

25. Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology: Elsevier/Saunders; 2014.
26. Shiffman MA. Breast Augmentation: Principles and Practice: Springer Berlin Heidelberg; 2008.
27. Coward K, Wells D. Textbook of Clinical Embryology: Cambridge University Press; 2013.
28. Anderson E, Clarke RB, Howell A. Estrogen responsiveness and control of normal human breast proliferation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1998;3(1):23-35.
29. Harris JR, Lippman ME, Osborne CK, Morrow M. Diseases of the Breast: Wolters Kluwer Health; 2012.
30. Coad J, Dunstall M. Anatomy and Physiology for Midwives: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
31. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(1):91-5.
32. Drake R, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's Anatomy for Students E-Book: Elsevier Health Sciences; 2014.
33. Wilkins LW, King J. Anatomy and Physiology: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
34. Skandalakis LJ, Skandalakis JE, Skandalakis PN. Surgical Anatomy and Technique: A Pocket Manual: Springer New York; 2009.
35. Sabel MS. Essentials of Breast Surgery: Mosby/Elsevier; 2009.
36. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology: Wolters Kluwer Health; 2009.
37. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2011.
38. Dabbs DJ. Breast Pathology: Elsevier/Saunders; 2012.
39. Atkins KA, Kong C. Practical Breast Pathology: A Diagnostic Approach E-Book: A Volume in the Pattern Recognition Series: Elsevier Health Sciences; 2012.
40. Schnitt SJ, Collins LC. Biopsy Interpretation of the Breast: Wolters Kluwer Health; 2012.
41. O'Malley FP, Pinder SE, Mulligan AM. Breast Pathology E-Book: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology: Elsevier Health Sciences; 2011.

42. Figueroa JD, Pfeiffer RM, Patel DA, Linville L, Brinton LA, Gierach GL, et al. Terminal duct lobular unit involution of the normal breast: implications for breast cancer etiology. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(10).
43. Lakhani SR, Cancer IAfRo, Organization WH. WHO Classification of Tumours of the Breast: International Agency for Research on Cancer; 2012.
44. Özmen V. Türkiye'de Meme Kanseri. *Turkiye Klinikleri Journal of General Surgery Special Topics.* 2013;6(2):1-6.
45. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):30-67.
46. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ.* 2000;321(7261):624-8.
47. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease: Elsevier Health Sciences; 2014.
48. Kurian AW, Fish K, Shema SJ, Clarke CA. Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in four racial/ethnic groups. *Breast Cancer Research.* 2010;12(6):R99.
49. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2002;7(1):3-15.
50. Barlow DH, Baum M. Breast cancer risk and hormone replacement therapy. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 1999;1(2):44-.
51. McMichael AJ. Food, nutrition, physical activity and cancer prevention. Authoritative report from World Cancer Research Fund provides global update. *Public Health Nutr.* 2008;11(7):762-3.
52. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-78.
53. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(8):579-91.
54. Bernstein L, Patel AV, Ursin G, Sullivan-Halley J, Press MF, Deapen D, et al. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1671-9.

55. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol.* 2006;16(3):230-40.
56. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res.* 2005;7(1):21-32.
57. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD, Jr. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res.* 2002;158(2):220-35.
58. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R. *Robbins Basic Pathology*: Elsevier Health Sciences; 2007.
59. Lester SC, Hicks DG. *Diagnostic Pathology: Breast E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2016.
60. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001;358(9291):1389-99.
61. Degen AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2671-7.
62. Dershaw DD. Mammographic screening of the high-risk woman. *Am J Surg.* 2000;180(4):288-9.
63. Warner E, Causer PA. MRI surveillance for hereditary breast-cancer risk. *Lancet.* 2005;365(9473):1747-9.
64. Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(10):1515-38.
65. Harter LP, Curtis JS, Ponto G, Craig PH. Malignant seeding of the needle track during stereotaxic core needle breast biopsy. *Radiology.* 1992;185(3):713-4.
66. Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(1):15-25.
67. Lester SC. *Manual of Surgical Pathology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2010.
68. Wedemeyer G. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(4):505.

69. Purohit S. Reduction mammoplasty. *Indian J Plast Surg.* 2008;41(Suppl):S64-79.
70. Stickeler E. Prognostic and Predictive Markers for Treatment Decisions in Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2011;6(3):193-8.
71. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):966-78.
72. Niemann TH, Yilmaz AG, Marsh WL, Jr., Lucas JG. A half a node or a whole node: a comparison of methods for submitting lymph nodes. *Am J Clin Pathol.* 1998;109(5):571-6.
73. Yoshimoto M, Sakamoto G, Ohashi Y. Time dependency of the influence of prognostic factors on relapse in breast cancer. *Cancer.* 1993;72(10):2993-3001.
74. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Mod Pathol.* 2005;18(8):1067-78.
75. Düzcü SE, Gürbüz M, Barut SG. İnvaziv Duktal Karsinomda Modifiye Scarff-Bloom-Richardson Gradeleme Sistemi ile p16 ve bcl-2 Ekspresyonunun Karşılaştırılması. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tip Bulteni.* 2015;53(3).
76. Bocker W, Moll R, Poremba C, Holland R, Van Diest PJ, Dervan P, et al. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Invest.* 2002;82(6):737-46.
77. Hariri N, Hasteh F, Walavalkar V, Roma AA, Fadare O. Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Testing in Breast Cancer: Assessing the Value of Repeated Centralized Testing in Excision Specimens. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017.
78. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784-95.
79. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009;14(4):320-68.

80. Chen PM, Chu PY, Tung SL, Liu CY, Tsai YF, Lin YS, et al. Overexpression of phosphoprotein phosphatase 2A predicts worse prognosis in patients with breast cancer: a 15-year follow-up. *Hum Pathol.* 2017.
81. Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JM, Ibrahim M, Starczynski J, Carder PJ, et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *J Clin Pathol.* 2015;68(2):93-9.
82. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(2):241-56.
83. Eliyatkin N, Özgür H, Erçetin P, Aktaş S, Küpelioglu A, Zengel B, et al. HER2 positivity is increasing according to the ASCO/CAP 2013 criteria. *Tepecik Egit Hast Derg.* 2016;26(2):133-8.
84. Vicini FA, Sharpe M, Kestin L, Martinez A, Mitchell CK, Wallace MF, et al. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2002;54(5):1336-44.
85. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of breast cancer. *Am Fam Physician.* 2010;81(11):1339-46.
86. Roussos ET, Keckesova Z, Haley JD, Epstein DM, Weinberg RA, Condeelis JS. AACR special conference on epithelial-mesenchymal transition and cancer progression and treatment. *Cancer Res.* 2010;70(19):7360-4.
87. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1776-84.
88. Foroni C, Brogini M, Generali D, Damia G. Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer: role, molecular mechanisms and clinical impact. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(6):689-97.
89. Bill R, Christofori G. The relevance of EMT in breast cancer metastasis: Correlation or causality? *FEBS Lett.* 2015;589(14):1577-87.
90. Chaffer CL, Thompson EW, Williams ED. Mesenchymal to epithelial transition in development and disease. *Cells Tissues Organs.* 2007;185(1-3):7-19.
91. Tomaskovic-Crook E, Thompson EW, Thiery JP. Epithelial to mesenchymal transition and breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2009;11(6):213.

92. Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1429-37.
93. Wang Y, Shi J, Chai K, Ying X, Zhou BP. The Role of Snail in EMT and Tumorigenesis. *Curr Cancer Drug Targets.* 2013;13(9):963-72.
94. Wang Y, Zhou BP. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer progression and metastasis. *Chin J Cancer.* 2011;30(9):603-11.
95. Ikenouchi J, Matsuda M, Furuse M, Tsukita S. Regulation of tight junctions during the epithelium-mesenchyme transition: direct repression of the gene expression of claudins/occludin by Snail. *J Cell Sci.* 2003;116(Pt 10):1959-67.
96. de Boer TP, van Veen TA, Bierhuizen MF, Kok B, Rook MB, Boonen KJ, et al. Connexin43 repression following epithelium-to-mesenchyme transition in embryonal carcinoma cells requires Snail1 transcription factor. *Differentiation.* 2007;75(3):208-18.
97. Savagner P, Yamada KM, Thiery JP. The zinc-finger protein slug causes desmosome dissociation, an initial and necessary step for growth factor-induced epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Biol.* 1997;137(6):1403-19.
98. Blanco MJ, Moreno-Bueno G, Sarrio D, Locascio A, Cano A, Palacios J, et al. Correlation of Snail expression with histological grade and lymph node status in breast carcinomas. *Oncogene.* 2002;21(20):3241-6.
99. van Roy F, Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(23):3756-88.
100. Bae YK, Choi JE, Kang SH, Lee SJ. Epithelial-Mesenchymal Transition Phenotype Is Associated with Clinicopathological Factors That Indicate Aggressive Biological Behavior and Poor Clinical Outcomes in Invasive Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2015;18(3):256-63.
101. Miettinen PJ, Ebner R, Lopez AR, Derynck R. TGF-beta induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: involvement of type I receptors. *J Cell Biol.* 1994;127(6 Pt 2):2021-36.
102. Kim A, Bae YK, Gu MJ, Kim JY, Jang KY, Bae H-I, et al. Epithelial-mesenchymal transition phenotype is associated with patient survival in small intestinal adenocarcinoma. *Pathology.* 2013;45(6):567-73.
103. Amin R, Mishra L. Liver stem cells and tgf-Beta in hepatic carcinogenesis. *Gastrointest Cancer Res.* 2008;2(4 Suppl):S27-30.

104. Reynisdottir I, Polyak K, Iavarone A, Massague J. Kip/Cip and Ink4 Cdk inhibitors cooperate to induce cell cycle arrest in response to TGF-beta. *Genes Dev.* 1995;9(15):1831-45.
105. Muraoka RS, Dumont N, Ritter CA, Dugger TC, Brantley DM, Chen J, et al. Blockade of TGF-beta inhibits mammary tumor cell viability, migration, and metastases. *J Clin Invest.* 2002;109(12):1551-9.
106. Muraoka-Cook RS, Shin I, Yi JY, Easterly E, Barcellos-Hoff MH, Yingling JM, et al. Activated type I TGFbeta receptor kinase enhances the survival of mammary epithelial cells and accelerates tumor progression. *Oncogene.* 2006;25(24):3408-23.
107. Heldin CH, Landstrom M, Moustakas A. Mechanism of TGF-beta signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21(2):166-76.
108. Franco DL, Mainez J, Vega S, Sancho P, Murillo MM, de Frutos CA, et al. Snail1 suppresses TGF-beta-induced apoptosis and is sufficient to trigger EMT in hepatocytes. *J Cell Sci.* 2010;123(Pt 20):3467-77.
109. Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2010;15(2):117-34.
110. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, McNeese MD, Perkins GH, Schechter NR, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3244-8.
111. Guarino M, Rubino B, Ballabio G. The role of epithelial-mesenchymal transition in cancer pathology. *Pathology.* 2007;39(3):305-18.
112. Turashvili G, Bouchal J, Baumforth K, Wei W, Dziechciarkova M, Ehrmann J, et al. Novel markers for differentiation of lobular and ductal invasive breast carcinomas by laser microdissection and microarray analysis. *BMC Cancer.* 2007;7:55.
113. Willipinski-Stapelfeldt B, Riethdorf S, Assmann V, Woelfle U, Rau T, Sauter G, et al. Changes in cytoskeletal protein composition indicative of an epithelial-mesenchymal transition in human micrometastatic and primary breast carcinoma cells. *Clin Cancer Res.* 2005;11(22):8006-14.
114. Teschendorff AE, Journee M, Absil PA, Sepulchre R, Caldas C. Elucidating the altered transcriptional programs in breast cancer using independent component analysis. *PLoS Comput Biol.* 2007;3(8):e161.

115. Moses H, Barcellos-Hoff MH. TGF-beta biology in mammary development and breast cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(1):a003277.
116. Siegel PM, Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(11):807-21.
117. Martellosi Cebinelli GC, Paiva Trugilo K, Badaro Garcia S, Brajao de Oliveira K. TGF-beta1 functional polymorphisms: a review. *Eur Cytokine Netw.* 2016;27(4): 81-9.
118. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell.* 2003;113(6):685-700.
119. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res.* 2009;19(2):156-72.
120. Beeghly-Fadiel A, Lu W, Gao YT, Long J, Deming SL, Cai Q, et al. E-cadherin polymorphisms and breast cancer susceptibility: a report from the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(2):445-52.
121. Behrens J. Cadherins as determinants of tissue morphology and suppressors of invasion. *Cells Tissues Organs.* 1994;149(3):165-9.
122. Redies C, Vanhalst K, Roy F. delta-Protocadherins: unique structures and functions. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(23):2840-52.
123. Christofori G, Semb H. The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin as a tumour-suppressor gene. *Trends Biochem Sci.* 1999;24(2):73-6.
124. To WS, Midwood KS. Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011;4:21.
125. Zhou Z, Qutaish M, Han Z, Schur RM, Liu Y, Wilson DL, et al. MRI detection of breast cancer micrometastases with a fibronectin-targeting contrast agent. *Nat Commun.* 2015;6:7984.
126. Nieto MA. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(3):155-66.
127. Su ZZ, Kang DC, Chen Y, Pekarskaya O, Chao W, Volsky DJ, et al. Identification and cloning of human astrocyte genes displaying elevated expression after infection with HIV-1 or exposure to HIV-1 envelope glycoprotein by rapid subtraction hybridization, RaSH. *Oncogene.* 2002;21(22):3592-602.

128. Li W, Zhai L, Zhao C, Lv S. MiR-153 inhibits epithelial-mesenchymal transition by targeting metadherin in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(3):501-9.
129. Hu G, Wei Y, Kang Y. The multifaceted role of MTDH/AEG-1 in cancer progression. *Clin Cancer Res.* 2009;15(18):5615-20.
130. Su P, Zhang Q, Yang Q. Immunohistochemical analysis of Metadherin in proliferative and cancerous breast tissue. *Diagn Pathol.* 2010;5:38.
131. Emdad L, Sarkar D, Su ZZ, Lee SG, Kang DC, Bruce JN, et al. Astrocyte elevated gene-1: recent insights into a novel gene involved in tumor progression, metastasis and neurodegeneration. *Pharmacol Ther.* 2007;114(2):155-70.
132. Ashaie MA, Chowdhury EH. Cadherins: The Superfamily Critically Involved in Breast Cancer. *Curr Pharm Des.* 2016;22(5):616-38.
133. Suciuc C, Cimpean AM, Muresan AM, Izvernariu D, Raica M. E-cadherin expression in invasive breast cancer. *Rom J Morphol Embryol.* 2008;49(4):517-23.
134. Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Inoue M, Tahara H, Kobayashi T, et al. Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res.* 1993;53(7):1696-701.
135. Hunt NC, Douglas-Jones AG, Jasani B, Morgan JM, Pignatelli M. Loss of E-cadherin expression associated with lymph node metastases in small breast carcinomas. *Virchows Arch.* 1997;430(4):285-9.
136. Jeschke U, Mylonas I, Kuhn C, Shabani N, Kunert-Keil C, Schindlbeck C, et al. Expression of E-cadherin in human ductal breast cancer carcinoma in situ, invasive carcinomas, their lymph node metastases, their distant metastases, carcinomas with recurrence and in recurrence. *Anticancer Res.* 2007;27(4A):1969-74.
137. Guriec N, Marcellin L, Gairard B, Calderoli H, Wilk A, Renaud R, et al. E-cadherin mRNA expression in breast carcinomas correlates with overall and disease-free survival. *Invasion Metastasis.* 1996;16(1):19-26.
138. Stepan AE, Pirici D, Balasoiu M, Novac MB, Drocas AI, Ciurea RN, et al. E-cadherin/CD44 immunophenotype in the epithelial-mesenchymal transition of bladder urothelial carcinomas. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(1):85-91.
139. Yu Z, Sun M, Jin F, Xiao Q, He M, Wu H, et al. Combined expression of ezrin and E-cadherin is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in breast cancer. *Oncol Rep.* 2015;34(1):165-74.

140. Yoshida R, Kimura N, Harada Y, Ohuchi N. The loss of E-cadherin, alpha- and beta-catenin expression is associated with metastasis and poor prognosis in invasive breast cancer. *Int J Oncol.* 2001;18(3):513-20.
141. Li Z, Yin S, Zhang L, Liu W, Chen B. Prognostic value of reduced E-cadherin expression in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(10):16445-55.
142. Olmeda D, Moreno-Bueno G, Flores JM, Fabra A, Portillo F, Cano A. SNAI1 is required for tumor growth and lymph node metastasis of human breast carcinoma MDA-MB-231 cells. *Cancer Res.* 2007;67(24):11721-31.
143. Hemavathy K, Ashraf SI, Ip YT. Snail/slug family of repressors: slowly going into the fast lane of development and cancer. *Gene.* 2000;257(1):1-12.
144. Moody SE, Perez D, Pan TC, Sarkisian CJ, Portocarrero CP, Sterner CJ, et al. The transcriptional repressor Snail promotes mammary tumor recurrence. *Cancer Cell.* 2005;8(3):197-209.
145. Kajita M, McClinic KN, Wade PA. Aberrant expression of the transcription factors snail and slug alters the response to genotoxic stress. *Mol Cell Biol.* 2004;24(17):7559-66.
146. Bruyere F, Namdarian B, Corcoran NM, Pedersen J, Ockrim J, Voelzke BB, et al. Snail expression is an independent predictor of tumor recurrence in superficial bladder cancers. *Urol Oncol.* 2010;28(6):591-6.
147. McDermott MS, Chumanovich AA, Lim CU, Liang J, Chen M, Altiglia S, et al. Inhibition of CDK8 mediator kinase suppresses estrogen dependent transcription and the growth of estrogen receptor positive breast cancer. *Oncotarget.* 2017;8(8):12558-75.
148. Fujita N, Jaye DL, Kajita M, Geigerman C, Moreno CS, Wade PA. MTA3, a Mi-2/NuRD complex subunit, regulates an invasive growth pathway in breast cancer. *Cell.* 2003;113(2):207-19.
149. Wolmark N, Mamounas EP, Baehner FL, Butler SM, Tang G, Jamshidian F, et al. Prognostic Impact of the Combination of Recurrence Score and Quantitative Estrogen Receptor Expression (ESR1) on Predicting Late Distant Recurrence Risk in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer After 5 Years of Tamoxifen: Results From NRG Oncology/National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-28 and B-14. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2350-8.

150. Dhasarathy A, Kajita M, Wade PA. The transcription factor snail mediates epithelial to mesenchymal transitions by repression of estrogen receptor- α . *Mol Endocrinol*. 2007;21(12):2907-18.
151. Buck MB, Knabbe C. TGF- β signaling in breast cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1089:119-26.
152. Ivanovic V, Todorovic-Rakovic N, Demajo M, Neskovic-Konstantinovic Z, Subota V, Ivanisevic-Milovanovic O, et al. Elevated plasma levels of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in patients with advanced breast cancer: association with disease progression. *Eur J Cancer*. 2003;39(4):454-61.
153. Teicher BA. Malignant cells, directors of the malignant process: role of transforming growth factor- β . *Cancer Metastasis Rev*. 2001;20(1-2):133-43.
154. Barcellos-Hoff MH, Akhurst RJ. Transforming growth factor- β in breast cancer: too much, too late. *Breast Cancer Res*. 2009;11(1):202.
155. Brown DM, Ruoslahti E. Metadherin, a cell surface protein in breast tumors that mediates lung metastasis. *Cancer Cell*. 2004;5(4):365-74.
156. Tokunaga E, Nakashima Y, Yamashita N, Hisamatsu Y, Okada S, Akiyoshi S, et al. Overexpression of metadherin/MTDH is associated with an aggressive phenotype and a poor prognosis in invasive breast cancer. *Breast Cancer*. 2014;21(3):341-9.
157. Fernandez-Garcia B, Eiro N, Marin L, Gonzalez-Reyes S, Gonzalez LO, Lamelas ML, et al. Expression and prognostic significance of fibronectin and matrix metalloproteases in breast cancer metastasis. *Histopathology*. 2014;64(4):512-22.
158. Nam JM, Onodera Y, Bissell MJ, Park CC. Breast cancer cells in three-dimensional culture display an enhanced radioresponse after coordinate targeting of integrin α 5 β 1 and fibronectin. *Cancer Res*. 2010;70(13):5238-48.
159. Wang JP, Hielscher A. Fibronectin: How Its Aberrant Expression in Tumors May Improve Therapeutic Targeting. *J Cancer*. 2017;8(4):674-82.
160. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, Kosma VM, Marin S, Alhava E, et al. Mitotic indexes as prognostic predictors in female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1992;118(1):75-81.
161. Jobsen JJ, van der Palen J, Brinkhuis M, Nortier JW, Struikmans H. The prognostic relevance of the mitotic activity index in axillary lymph node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(2):343-51.

162. Chang JM, McCullough AE, Dueck AC, Kosiorek HE, Ocal IT, Lidner TK, et al. Back to Basics: Traditional Nottingham Grade Mitotic Counts Alone are Significant in Predicting Survival in Invasive Breast Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S509-15.
163. Weidner N, Moore DH, 2nd, Vartanian R. Correlation of Ki-67 antigen expression with mitotic figure index and tumor grade in breast carcinomas using the novel "paraffin"-reactive MIB1 antibody. *Hum Pathol*. 1994;25(4):337-42.
164. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3324-30.
165. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(3):507-14.
166. AlZaman AS, Mughal SA, AlZaman YS, AlZaman ES. Correlation between hormone receptor status and age, and its prognostic implications in breast cancer patients in Bahrain. *Saudi Med J*. 2016;37(1):37-42.
167. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-7.
168. Spyrtos F, Ferrero-Pous M, Trassard M, Hacene K, Phillips E, Tubiana-Hulin M, et al. Correlation between MIB-1 and other proliferation markers: clinical implications of the MIB-1 cutoff value. *Cancer*. 2002;94(8):2151-9.
169. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Bonetti A, et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: associations with clinical and pathological variables and prognosis. *Int J Cancer*. 1997;74(4):433-7.
170. Rudas M, Gnant MF, Mittlbock M, Neumayer R, Kummer A, Jakesz R, et al. Thymidine labeling index and Ki-67 growth fraction in breast cancer: comparison and correlation with prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 1994;32(2):165-75.
171. Zong Y, Zhu L, Wu J, Chen X, Huang O, Fei X, et al. Progesterone receptor status and Ki-67 index may predict early relapse in luminal B/HER2 negative breast cancer patients: a retrospective study. *PLoS One*. 2014;9(8):e95629.

172. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg.* 1999;230(5):692-6.
173. Kaygusuz EI, Cetiner H, Yavuz H. Clinico-pathological significance of extra-nodal spread in special types of breast cancer. *Cancer Biol Med.* 2014;11(2):116-22.
174. Gruber G, Cole BF, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, Lindtner J, Golouh R, et al. Extracapsular tumor spread and the risk of local, axillary and supraclavicular recurrence in node-positive, premenopausal patients with breast cancer. *Ann Oncol.* 2008;19(8):1393-401.
175. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Mol Oncol.* 2012;6(2):140-6.