T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

Genç kadınlarda (≤40 y) meme kanserinin karakteristik görüntüleme bulgularının moleküler subtipleri ile ilişkisi

Dr. Emirhan TEMEL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Eda ELVERİCİ

ANKARA/2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bana büyük destek veren, mesai içi ve mesai dışında büyük fedakarlık gösteren, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, uzmanlık eğitimim boyunca disiplinine, tecrübesine hayran kaldığım, Dr. Eda Elverici'ye; iyi bir radyolog olabilmemde büyük katkısı olan; hocalıklarının yanı sıra kendilerini ağabey ve abla olarak gördüğüm tüm radyoloji uzmanlarına, acı, tatlı birçok anıyı paylaştığımız asistan arkadaşlarım ve radyoloji bölümü personeline, her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

İçindekiler

TEŞEKKÜR ... **3**

ÖZET ... **4**

ABSTRACT ... **6**

KISALTMALAR ... **7**

1.GİRİŞ VE AMAÇ ... **8**

1.1 Epidemiyoloji ... *9*

1.2 Genç meme kanseri ... *10*

1.3 Türkiye'de genç meme kanseri ... *10*

1.4 Tarama, tanı ve evreleme ... *12*

1.5 Meme kanseri intrinsik subtipleri ... *15*
1.5.1 Genel Bilgiler ... 15
1.5.2 Meme kanseri subtiplerinin immunohistokimyasal sınıflaması ... 16
1.5.3 Luminal A ... 19
1.5.4 Luminal B ... 19
1.5.5 HER2-zengin ... 20
1.5.6 Bazal-benzeri ... 21
1.5.4 Normal meme-benzeri ... 22

1.6 Meme kanseri tipleri ve agresif özellikleri ... *23*
1.6.1 Histolojik Sınıflama (grade) ... 23
1.6.2 Immunohistokimyasal belirteçler ... 25

2. MATERYAL VE METOD ... **25**

2.1 Hasta Seçimi ... *25*

2.2 Histopatolojik Analiz ... *26*

2.3 Mamografi ... *26*

2.4 US ... *27*

2.5 İstatistiksel Analiz ... *27*

3.SONUÇLAR ... **27**

4. TARTIŞMA ... **32**

5. KAYNAKLAR ... **35**

ÖZET

Amaç: Türkiye'deki 40 yaş altı invaziv meme kanserli hastalarda görüntüleme özelliklerini tanımlamak ve açıklamak. Çalışmanın bir başka amacı ise genç meme kanserli hastalarda görüntüleme özellikleri ile moleküler subtipleri arasındaki ilişkiyi tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2014-Ağustos 2019 tarihleri arasında meme kanseri tanısı almış 40 yaşın altında 75 kadının 79 lezyonu çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik ve patolojik kayıtları elektronik tıbbi kayıt olarak mevcuttu.

Bulgular: Lezyonların %96,2'si (76/79) duktal invaziv karsinomlardı. Kanserlerin çoğu (%86) yüksek histolojik derecedeydi (II veya III). Tümör alt tiplerinde ise , en sık luminal A idi (% 35) (Şekil 1), ardından lüminal B- (% 22), TN (%17), lüminal B+ (% 16) ve HER2 zengin (%8) alt tipleri saptandı. Non-luminal tümörlerde spiküle kenar özelliğini luminal tümörlere göre belirgin az olduğu dikkati çekmiştir (Her2+=%0, TN=%8,3).

Sonuç: 40 yaşın altındaki meme kanserleri kadınlarda meme kanserinin görüntüleme ve patolojik özellikleri, daha yaşlı hastalar için daha önce bildirilenlere benzerdi.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, tanısal görüntüleme, moleküler subtipler, genç kadınlar, mamografi, ultrason

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the imaging features in patients with invasive breast cancer under 40 years of age in Turkey. Another aim of the study was to define the relationship between imaging characteristics and molecular subtypes in young breast cancer patients.

Materials and Methods: We included 79 breast cancers in 76 consecutive women under 40 years old who had been diagnosed with breast cancer between January 2014 and August 2019. The patients' clinical and pathologic records were available as electronic medical records.

Results: Eighty-six percent (158/183) of lesions were symptomatic, with masses (147/183) as the most common presentation. Eighty percent (22/25) of the asymptomatic lesions were diagnosed via screening ultrasonography. The luminal A subtype was the most common (n = 79, 43%), human epidermal growth factor receptor 2-enriched subtype showed indistinct margins on mammography ($p = 0.006$), the triple negative subtype depicted a posterior enhancement on ultrasonography ($p < 0.001$) and rim enhancement on MRI ($p < 0.001$).

Conclusion: In our study, the imaging and pathologic characteristics of breast cancer in women under 40 years of age were similar to those previously reported for older patients .

Keywords: Breast Cancer; Mammography; Ultrasonography; Magnetic Resonance Imaging; Young Adult

KISALTMALAR

HER2	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2
C-erbB2	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2
GEP	Global gen ekspresyonu profilleme
BRCA	Meme kanseri geni
ABD	Amerika Birleşik Devleri
ER	Östrojen reseptörü
PR	Progesteron reseptörü
HG	Histolojik grade
ACR	Amerikan Radyoloji Koleji
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MG	Mamografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
IDC	Invaziv duktal karsinom
ILC	Invaziv lobüler karsinom
CK	Sitokeratin
IHC	İmmünohistokimyasal
HDPP	HER2 derived prognostic predictor
TN	Triple Negatif
FISH	Flöresan in situ hibridizasyon
IHK	İmmunohistokimyasal
US	Ultrason
MR	Manyetik rezonans

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri Amerika'da kadınlar arasında kanser ölümlerinin başta gelen ikinci ölüm nedenidir. Meme kanserine bağlı ölümler son iki dekatta belirgin azalmasında rağmen meme kanseri tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kadınların yaklaşık yüzde 12'si hayatının bir döneminde meme kanseri tanısı alacaktır (1). Tek başına meme kanseri, yeni tanı almış kadın kanser vakalarının %30'unu oluşturmaktadır. Sadece 2019'da 268,600 kadının yeni meme kanseri tanısı alacağı ve 41,760 kadının ise meme kanserine bağlı hayatını kaybedeceği ön görülmektedir (2). Meme kanseri, farklı biyolojik özelliklere sahip birçok subtipten oluşan heterojen bir hastalık grubudur. Bu durum çok çeşitli tedavi yöntemlerine ve farklı klinik sonuçlara yol açar. Tümör büyüklüğü, lenf nodu tutulumu histolojik sınıflama, hastanın yaşı, östrojen reseptörleri, progesteron reseptörleri ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2 veya c-erbB2) gibi biyolojik özelliklerle ilgili geleneksel sınıflandırma sistemleri hastaya özel tedavi stratejilerinde yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca, tümörlerin histolojik görünümü, altta yatan karmaşık genetik değişiklikleri, kanser gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan biyolojik olayları açıklamakta yetersiz olabilmektedir. Benzer klinik ve patolojik tabloları olan tümörler farklı davranışlara sahip olabilir. Bu nedenle, son araştırmalar, hasta risk sınıflandırmasını iyileştirmek, belirli bir tedavi yönteminden en yüksek yararlanma şansını ve en az toksisiteyi sağlamak için daha ayrıntılı biyolojik özellikleri tanımlamaya odaklanmıştır. Global gen ekspresyonu profilleme (GEP) çalışmaları, meme kanserini, gen ekspresyon paternlerine dayanarak, hastanın hayatta kalmasıyla ilişkili farklı biyolojik sınıflara ayırmaya yönelik kanıtlar sağlamıştır (3,4).

Meme kanserinin moleküler subtipleri farklı tümör biyolojisi, farklı morfolojik paternler ve mikroskobik patolojik özellikler sergilemesi gibi farklı görüntüleme özellikleri sergileyebilir. Literatüre bakıldığında, genç kadınların daha büyük bir kısmında luminal B subtipi ve daha az oranda luminal A subtipi vardır. Bu dağılım, genç meme kanserli kadınlarda genel popülasyona kıyasla farklı bir moleküler fenotipik dağılım sunmuştur. Bu bulgulara dayanarak Türkiye'deki genç kadınlarda meme kanserinin moleküler subtipleri ile radyolojik bulgular arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye çalıştık.

1.1 Epidemiyoloji

Bir kadının meme kanseri olma ihtimali 40 yaşındayken 173'te 1 iken, 30 yaşında bu oran 1500'de 1'e düşmektedir. Her ne kadar 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri insidansı son 30 yıl boyunca sabit kalmasına rağmen, yaşlı kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı 2000 yılında zirveye çıkıncaya kadar istikrarlı bir şekilde artmıştır. Bu tarihten itibaren meme kanseri insidansında hızlı bir düşüş görülmüştür. Bu düşüş, hormon replasman tedavisi kullanımındaki azalmaya bağlanmıştır (5).

Erken başlangıçlı meme kanserli hastalar için kişisel risk faktörleri, post menopozal kadınlardan ilginç şekilde farklılık gösterir. Ailesel kanser öyküsü, 35 yaş altı kadınlar için çok güçlü bir risk faktörüdür ve ailevi bir kanser sendromunu düşündürür (6). Erken yaşta meme kanseri, özellikle BRCA1 mutasyonunu barındıran kadınlarda artmış ailevi risk ile ilişkilidir (7). 30 yaşından önce meme kanseri tanısı alan kadınlarla yapılan bir çalışmada ailesinde güçlü meme kanseri öyküsü olan kadınların yaklaşık yarısında BRCA1, BRCA2 ve TP53 mutasyonları bulundu (8). Ailevi PTEN mutasyonlu hastalar da (Cowden sendromu) erken meme kanseri için artmış bir riske sahiptir (9) .

Post-menopozal kadınlarda meme kanseri riskinin vücut kitle indeksi ile pozitif ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Yaklaşık 50.000 kadını değerlendiren geniş popülasyon temelli bir çalışmada, obezite, yüksek enerji (kalori) alımı ve sedanter yaşam tarzının kombinasyonları premenopozal kadınlarda risk faktörü olduğunu göstermiştir (10). Hormonal risk faktörleri, yaşlı kadınlara kıyasla 35 yaş altındaki kadınlar için biraz daha farklıdır. Yakın zamanlı oral kontraseptif kullanımı özellikle östrojen reseptörü (ER) negatif tümörler için erken başlangıçlı meme kanserlerinde risk faktörüdür. Premenopozal kadınlarda meme kanseri için diğer risk faktörleri arasında lenfoma gibi malignitelerin tedavisi için radyoterapi öyküsü , erken menarş, ağır alkol tüketimi ve yüksek miktarda kırmızı et alımı vardır (6,9,11). Yoğun fiziksel aktivite ve bazı meyve ve sebzelerin (örneğin domates) fazla tüketilmesi, menopoz öncesi kadınlarda meme kanseri riskindeki azalma ile ilişkilendirilmiştir (12,13).

Yoğun meme dokusu her yaşta meme kanseri için bir risk faktörüdür (14). Premenopozal kadınlarda, yapılan bir çalışmada, multivitamin-multimineral takviyelerinin düzenli alımının, artmış meme dansitesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (15). Kalsiyum veya D vitamini alımı ile postmenopozal meme kanseri riski arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ancak birçok çalışma kalsiyumlu veya kalsiyum içermeyen yüksek D vitamini alımının premenopozal meme kanserine karşı koruyabileceğini göstermiştir. Düşük

kalsiyum veya D vitamini alımı daha büyük ve daha yüksek dereceli meme tümörleriyle ilişkilendirilmiştir (16–19).

1.2 Genç meme kanseri

Gelişmiş ülkelerde tüm meme kanserlerinin yaklaşık %4-8'inin 40 yaş altında invaziv kanser tanısı aldığı bildirilmiştir (20,21). Meme kanseri riski yaşa bağlı olup 30 ve 39 yaşları arasındaki ortalama riskli kadınlar için meme kanseri gelişme olasılığı, yılda % 0.04'e eşittir (22). 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri yaygın olmasa da, bazı ülkelerde premenopozal kadınlarda tanı almış meme kanserli hasta sayısında çarpıcı bir artış bildirilmiştir (2,23). Çoğu kılavuzda tanımlandığı gibi çalışmamızda da "genç kadınlar", 40 yaşın altındaki kadınları tanımlamaktadır (24).

Bazı ön araştırmalar, genç kadınlarda meme kanserinin biyolojik alt tip dağılımının farklı olduğu, HER-2 ve triple negatif (TN) subtiplerin daha yüksek oranda ortaya çıktığını bildirmiştir (25,26). Genç kadınlarda daha sık görülen, "juvenil sekretuar adenokarsinom" gibi bazı nadir histolojik alt tipler, triple negatif olmalarına rağmen, hastaların prognozu çok daha iyidir (27).

Genç yaş meme kanseri, yaşlı kadınlardaki meme kanserinden farklı olarak kabul edilir. Genç meme kanserli kadınlar mortalite, metastaz ve nüks riski göreceli olarak daha fazladır (20,28,29). Aksi yayınlar olmasına rağmen (30,31) birçok çalışmada hasta yaşının, meme kanseri tanısı alan kadınlar için bağımsız olumsuz prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (25,26,32–34).

Genç kadınlardaki meme kanserinin, aile öyküsü ve gen mutasyonları ile ilişkisi yaşlı kadınlara göre daha fazladır (35).Uygun taramadan fayda gören BRCA (meme kanseri geni) mutasyonlu kadınlar dışında genç kadınlarda erken meme kanseri tanısı halen zorluk teşkil etmektedir (36). 40 yaşın altında meme kanserli kadınlar, gelişmiş ülkelerde meme kanseri tanısı alan tüm kadınların % 7'sini oluşturması nedeniyle büyük hasta gruplu çalışma yapmak mümkün olmamakta ve bu nedenle 40 yaş altındaki meme kanserli hastaların karakteristik görüntüleme özellikleri hakkında daha az şey bilinmektedir (28).

1.3 Türkiye'de genç meme kanseri

Türkiye'de meme kanseri insidansı 1993-2010 yılları arasında (24.1/100.000'ten 50/100.000'e) hızlı bir artış göstermiştir (23,37). Türkiye halk sağlığı kurumunun mevcut en güncel verilerine göre 2010-2014 yılları arasında ise istatistiksel açıdan kanser sıklığında herhangi bir artış ya da azalış olmadığı söylenebilir (38).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre 2010-2014 yılları arasında meme kanseri tanısı alan hastaların tanı esnasında medyan yaşı 62'dir (21). Türkiye'de ise bu değer 51 olup bu durum ülkemizde tanı alan hastaların yarısının yaşının 51 veya daha az olduğu anlamına geliyor (39). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2017 yılına ait verilere göre, 40 yaşın altındaki kadınlar Türkiye'deki toplam kadın nüfusunun % 62'ini oluşturmaktadır (40). ABD'de 40 yaşın altındaki kadınların oranı ise sadece % 45'tir (2). Kore genelinde geniş bir hasta popülasyonuyla (108,894 hasta) yapılan bir çalışmada genç meme kanserli hasta oranını %15.5 olarak saptanmıştır (41). Türkiye'de ise meme kanseri tanısı alan hastaların %16.6'sı 40 yaş altında olup ABD ve İngilitere ile karşılaştırıldığında (sırasıyla, %4-8 ve %4) bu oran oldukça yüksektir (42–44). Bu yüksek oranın en azından bir kısmı Türkiye'de ve diğer gelişmekte olan ülkelerdeki genç/yaşlı nüfus oranının yüksek olmasına bağlanabilir. Asya ve Afrika'daki ülkelerde ise genç (≤40) meme kanseri insidansının, %20'ye varan oranlarda yüksek olduğu bildirilmiştir (45–47). Meme kanserinin en sık görülme yaş aralığı Asya'da 40 ile 50 arasında iken, batı ülkelerinde 60 ile 70 arasındadır (45,46,48,49). Bu, Asya ve Batı ülkeleri arasında çarpıcı bir farktır. Meme kanseri teşhisinde medyan yaş ve erken meme kanseri oranlarındaki farklılıklara ek olarak, çeşitli popülasyonlar arasında meme kanseri alt tipleri için de bir ayrım gözlenmiştir. Birçok meme kanseri uzmanı, popülasyonlar arasındaki bu farklılıkların nedenlerini sorgulamıştır. Bu neden, Asyalılar ve Kafkasyalılar arasındaki genetik veya çevresel faktöreler veya birleşik sebeplere bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Meme kanseri mortalite oranları çoğu yüksek gelirli ülkede düşmekle birlikte, özellikle gelişmekte olan ülkelerde insidans ve mortalite oranları artmaktadır (7). Bu artış, yaşam tarzlarındaki değişiklikler (erken menarş, nulliparite, 35 yaşından sonra doğum, daha az emzirme, geç menopoz, vb.) beslenme farklılıkları, nüfus artışı, yaşlanma ve fırsatçı taramayı artırma ile açıklanmaktadır (8).

Ülkemizdeki olguların histolojik grade-yaşa göre dağılımı, literatürdeki genel eğilime benzemektedir (39,50,51). Ülkemizde 40 yaşın altındaki hastalarda histolojik grade 1 (HGI) oranı 60-69 yaş grubundakilerin yarısı kadardır. HGIII oranı (%60) ise 60-69 yaş grubundakilere göre %16 daha yüksek olarak bildirilmiştir. Hastalar yaş <40 ve ≥40 yıl olarak sınıflandırıldığında, 40 yaşın altındaki hastalarda HGI oranı %2,6 ve HGIII oranı ise %60'tır. 40 yaş ve üstünde ise bu oran %5 ve %48'dir (39).

Türkiye'de klinik evre I ve III meme kanseri oranları 40 yaşın altındakilerde sırasıyla %21 ve %19 iken, 50-59 yaş alt grubunda %29 ve %13'tür. ABD'de 40 yaş altında %37 ve %14'tür (52). Bu verilere ek olarak genç meme kanserli hastalarda ülkemiz ve gelişmiş ülkelerin verileri karşılaştırıldığında, ülkemizde daha yüksek oranda aksiller lenf nodu

metastazı, daha düşük ER - PR pozitiflik ve yüksek HER-2 pozitiflik oranları saptanmıştır (25,39,53).

Sonuç olarak gelişmiş ülkelere göre ülkemizde hastalar daha kötü prognostik faktörlere sahip olup, daha genç yaşta ve daha ileri evrede tanı almaktadır.

1.4 Tarama, tanı ve evreleme

Mamografik tarama, 50 yılı aşan bir süredir uygulanan, mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış etkin bir tarama yöntemidir (54). Bu test sayesinde, in situ duktal kanser tespit oranı %20-25'e, non-palpable meme kanseri tespit oranı ise %50'nin üzerine ulaşmıştır (54–56). Randomize klinik çalışmalar, mamografik taramaların erken evre meme kanseri (evre 0 ve I) ve memeyi koruma şansını artırdığını, mortaliteyi ise azalttığını göstermektedir (54–57).

Kanada'da yapılan bir çalışmada (Pan-Canadian Study of Mammography Screening and Mortality from Breast Cancer), Kanada'daki 7 farklı tarama programının sonuçları değerlendirilmiştir (57). Kanada'da meme tarama programlarına bu çalışmaya katılım için davet edilmiş ve 12 programdan 7 tanesi bu daveti kabul etmiştir. Bu 7 program, tarama yaşındaki Kanada nüfusunun %85'ini teşkil etmektedir. Veriler 1990-2009 yılları arasında tarama programına katılan, meme kanseri tanısı konulan ve kaybedilen hastalardan elde edilmiştir. Tarama programına katılan kadın sayısı 2.796.472 olup, mamografik taramaya katılan kadınlarda ortalama meme kanseri mortalitesi katılmayanlara göre %40 (%95 confidence interval [CI]=%33-%48) daha düşük bulunmuştur. Programlar arasında taramaya katılanlar ile katılmayanlar arasındaki mortalitedeki azalma oranları %27 ile %59 arasında değişmiştir. Kanada'da mamografik tarama programlarına katılanlarda meme kanseri mortalitesinin anlamlı şekilde azaldığı sonucuna varılmıştır.

SEER[1] (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) veri tabanına göre, 1 Ocak 2015 tarihin de 40 ve 50 yaşlardan genç (invaziv meme kanseri) tam prevalans dağılımları sırasıyla %1,1 ve %7,5 'tur (12). Türkiye Ulusal Meme Kanseri Kayıt Programı sonuçlarına göre 50 yaşın altındaki meme kanseri vakalarının dağılımının tüm vakaların %47'sini oluşturduğu ortaya çıkmıştır. Bunun sonucu, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, tarama yaşını 50-69'dan, 40-69'a değiştirmiştir. 40 yaşın altındaki kadınlar için mamografik taramanın faydası olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir; bu yaş grubundaki kadınlarda meme kanseri insidansı ve mamografi duyarlılığı, ileri yaş gruplarına göre daha

[1] Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser insidansı ve sağkalım oranları hakkında bilgi veren epidemiyolojik veri tabanı

düşüktür. Batıda gelişmiş ülkelerde, 40 yaşın altındaki kadınlarda yapılan çalışmalar, düzenli mamografik taramaların bir fayda sağlamadığı gibi yüksek hasta geri çağırma, ek görüntüleme ve düşük kanser tespit oranına sahip olduğunu ortaya koymuştur (58). Ortalama risk altındaki kadınlarda 35-40 yaşları arasında başlanan mamografik tarama ile 40 yaş ve üstünde başlanan tarama arasında kanser saptama oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (59). Diğer taraftan ülkemiz ile benzer yüksek genç meme kanseri oranlarına sahip Asya'da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kore ve Çin'de geniş kohortlu çalışmalarda meme kanseri tarama yaşının 35'e indirilebileceği sonucuna varmışlardır (60,61).

Meme kanserli genç kadınların >%90'ı semptomatiktir. Literatürde sadece birkaç çalışma, semptomu olan genç kadınlarda görüntülemenin tanısal performansını araştırmıştır. 40 yaşın altındaki semptomatik kadınlarda mamografinin kanser saptama oranı literatürde % 55 ile % 86 arasında değişmektedir (58). Mamografi, küçük mikro kalsifikasyon kümelerini göstermek için tek tatmin edici görüntüleme yöntemidir (62). Ultrason meme yoğunluğundan daha az etkilendiğinden semptomatik genç hastalarda mamografiden daha iyi bir tanı performansı gösterir. İyonize radyasyon maruziyetinden kaynaklanan olası hasarlar nedeniyle, 40 yaşından küçük semptomatik kadınlarda primer görüntüleme yönteminin ultrasonografi olabileceği belirtilmiştir. Yaşlı kadınlarda olduğu gibi, sonografik olarak şüpheli bir bulgu tespit edilirse ultrason eşliğinde biyopsi yapılmalıdır. Malign lezyonlar yüksek riskli kadınlarda benign lezyonları taklit edebileceğinden, bu hastalarda sonografik olarak muhtemel benign bir lezyon tespit edildiğinde de biyopsi düşünülmelidir. Foxcroft'un çalışmasında, mamografi multi-fokal lezyonların tespitinde güvenilmezken, ultrason diğer odakların tespitinde faydalı bulunmuştur. Ayrıca, lezyonun büyüklüğünün değerlendirilmesinde de ultrason daha güvenilirdir (62). ACR (American College of Radiology/ Amerikan Radyoloji Koleji) uygunluk kriterleri kılavuzuna göre, 1- genel popülasyon için 40 yaşından itibaren; 2- meme kanseri geni 1 (BRCA-1) taşıyıcıları ve taşıyıcıların genetik test yaptırmamış akrabaları için 25 ila 30 yaşından itibaren; 3- birinci derece akrabası premenopozal meme kanseri olan kadınların akrabaları veya aile öyküsüne göre hayat boyu meme kanseri riski %20 nin üstü kadınlar için 25-30 yaşları arasında veya kanser olan kadının tanı konulma yaşının 10 yıl öncesinden itibaren; 4- 25 yaşından önce olmamak kaydıyla, 10 ile 30 yaş arasında mantle hücreli lenfoma tedavisi için radyoterapi alan kadınlarda 8 yıldan sonra; ve 5- biyopsi ile kanıtlanmış lobüler neoplazi, atipik duktal hiperplazi, in situ duktal karsinom veya invaziv meme kanseri olan kadınlar için her yaşta yıllık mamografik tarama önerilmektedir (63).

ACR'ye göre genç kadınlarda ultrason ile tarama, MR'yi tolere edemeyen yüksek riskli hastalarda endikedir. Literatürde bu konuda hala devam eden tartışmalar mevcuttur (64). Kanser saptama oranın arttırabilmek orta derecede riskli ve yoğun göğüslü kadınlar için ultrason ile tamamlayıcı bir seçenektir. Bununla birlikte, ultrason ile tarama oldukça zaman alıcı olmasının yanında yanlış pozitiflik oranı yüksektir (65). ACR, 30-39 yaşları arasında palpe edilebilen kitle şikayeti ile gelen kadınlar için mamografi veya ultrasonun başlangıç görüntüleme tetkiki olabileceğini belirtmektedir (66,67). Lezyona yönelik meme ultrasonu, bu hasta popülasyonunda fokal semptom tariflenen bölgede kanser tespiti için oldukça hassastır. Negatif prediktif değerin (NPV) % 100'e yaklaşması (36), bu klinik senaryoda ilk görüntüleme incelemesi olarak ultrason tercih edilmesi için bir argümandır. Birleşik krallığa ait kılavuzlarda US 40 yaşından genç kadınlar için ilk seçilecek tetkiktir (68). Avrupa kılavuzlarında ise 35 yaşından küçük kadınlar için US hem tarama hem de tanı için ilk görüntüleme yöntemidir (69).

Yüksek riskli kadınlarda, meme MR'ın mamografiden daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu ve bu popülasyonda MG-MR kombinasyonunun en yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (63). Yüksek riskli bir popülasyonda, kombine MR ve MG, kombine US ve MG'den daha yüksek duyarlılığa sahiptir (%92.7'ye karşılık %52) (70) .Yüksek riskli kadınların meme MR ile taranması maliyet etkindir (71). MR taramasının maliyet etkinliği artan meme kanseri riski ile birlikte artmaktadır. Amerikan Kanser Derneği, bazı yüksek riskli kadınlarda meme MR ile taranmasını önermektedir (72). ACR ve Meme Görüntüleme Derneği de bu önerileri desteklemektedir (73).

MR'ın pre-operatif rolü hala tartışmalıdır. MG, meme kanserinin hem tanımlanmasında hem de lokal evrelemesinde en hassas yöntem olarak kabul edilmektedir (74). Ancak spesifite açısından sınırlamalar göstermektedir. MR'ın , invaziv lobüler meme kanseri evrelemesinde ve kontralateral lezyon odaklarının saptanmasında tanısal performansı göreceli olarak çok daha iyidir (75). MR'ın sensitivitesi, hem genç hem de yüksek riskli kadınlarda daha sık karşılaşılan mikro-kalsifikasyon içermeyen DCIS ve yaygın intraduktal uzanım gösteren lezyonların değerlendirilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerine göre üstündür (76). Ayrıca MR, meme başı koruyucu cerrahiyi planlamada areolar kompleks ile lezyon arasındaki mesafeyi ölçmek için daha yüksek negatif prediktif değere sahiptir (77). Diğer taraftan, MR ile ilgili temel endişe, MR'ın klinik sonuç ve "cerrahi aşırı tedavi potansiyel riski" üzerindeki belirsiz etkisidir. İki randomize prospektif çalışmada, preoperatif MR ile değerlendirmenin, post-operatif re-eksizyon oranlarının düşmesine etkisi olmadığı saptanmıştır (77,78). MR'ın uzun dönem klinik sonuçlar üzerindeki etkisini sadece

retrospektif çalışmalar değerlendirmiştir. Diğer taraftan Fischer ve ark. (79) çalışmasında, 40 aylık takipteki ipsilateral meme tümör rekürrens oranı, ameliyat öncesi MR'sız 133 hasta için % 6.8 iken, ameliyat öncesi MR yapılan 86 hasta için %1.2'dir. Buna karşılık, Solin ve ark. (80) ve Hwang ve ark. (81) çalışmaları, preoperatif MR ile değerlendirilen ve değerlendirilmeyen hastalar arasında ipsilateral meme tümör rekürrens oranlarında bir fark olmadığını bildirmiştir. Kısaca, MR meme kanseri tanısında en hassas yöntem olmasına rağmen, şu anda tedavi öncesi MR ile değerlendirme yapılmasının hem hastalara hem de tedaviye ek fayda sağladığına dair yeterli kanıt saptanamamıştır (75,82,83). Bununla birlikte, yayınlanan kanıtların 40 yaşın altındaki meme kanseri hastalarını yansıtmadığı da dikkate alınmalıdır.

Genç kadınlarda kozmetik amaçla yapılan meme büyütme operasyonları giderek daha fazla yapılmaktadır. Vaka kontrol ve kohort çalışmalarında meme implantlarının varlığı bir risk faktörü olmadığı ve mamoplastiye bağlı kanser riskinde artış izlenmediği gözlemlenmiştir (84). İmplantların varlığının, mamografi görüntülerinde, memenin % 28-49'unun kaybedilmesine yol açabileceğini gösteren bazı veriler vardır (85). Asemptomatik kadınlarda, mamografik duyarlılığın, meme büyütme olan kadınlarda daha düşük olduğu saptanmıştır (%45,0 ve %66,8); özgüllükte ise sonuçlar benzerdir (%97,7'ye karşılık % 96.7). Meme implantlı kadınlarda, implantı olmayan kadınlara göre tanı anında kitlelerin daha yüksek oranda palpable olduğu gözlemlenmiştir (%75'e karşı %54). Bununla birlikte, yayınlanmış çalışmalar prognoz, hastalıksız zaman ve sağkalım oranlarının implantlı ve implantsız kadınlar arasında benzer olduğunu saptamıştır (86–88).

Kozmetik meme implantı olsun veya olmasın, ortalama risk altında bulunan kadınlarda düzenli kontrastlı MR önerildiğine dair bir kanıt yoktur (74). Kendi kendine meme muayenesi yararına ilişkin mevcut kanıtlar da sınırlı olup çoğunlukla meme sağlığı bilincinin arttırılması ile ilgilidir (89,90).

Literatürde hastanın yaşına göre metastatik hastalık için farklı evrelemeyi destekleyen kanıt yoktur. Meme kanserli genç kadınlarda, aksiller nodal durumunun değerlendirilmesi de dahil olmak üzere önerilen evreleme, diğer tüm hasta popülasyonundan farklı değildir.

1.5 Meme kanseri intrinsik subtipleri

1.5.1 Genel Bilgiler

Dünya Sağlık Örgütü(WHO) verilerine göre, zengin fenotipik çeşitlilik gösteren yirmi ana histolojik meme kanseri türü biliniyor (91). Tanı alan meme kanserlerinin çoğu, (yaklaşık %70-80'i) invaziv duktal karsinom (IDC) veya invaziv lobüler karsinom (ILC) olarak

sınıflandırılmaktadır. İnvaziv meme tümörleri, epitelyal dokunun bazal membranının tamamını veya bir kısmını invaze eden, çoğunlukla meme terminal duktusların epitelyal hücrelerinden kaynaklandığı düşünülen adenokarsinomlardır. İnvaziv kanserler, farklı biyolojik ve klinik profillere sahip bir kanser karışımını temsil eder (92,93). Örneğin, iki invaziv duktal karsinom, metastaz eğilimleri ve tedaviye yanıtları bakımından farklı olabilmektedir. Bu gözlem ve buna benzer gözlemler, biyolojik farklılıkların moleküler düzeyde de bulunup bulunmadığını değerlendirmek ve meme kanserlerinin daha derinlemesine karakterizasyonu için bir sebep oluşturmuştur. Histolojik çeşitliliğin meme kanseri davranışındaki tüm farklılıkları açıklayamadığı göz önüne alındığında araştırmacılar meme kanserlerini moleküler düzeyde karakterize etmeye çalışmışlardır.

Perou ve arkadaşları (91), 8102 insan genini kullanarak, 42 hastadan elde edilen 65 farklı meme kanserinde aynı tümöre ait yinelenen örneklerde çok az varyasyon gösteren ancak farklı tümörler arasında belirgin varyasyon gösteren 496 ayırt edici gen tanımlamıştır. Benzer gen ekspresyon paternlerine sahip tümörler, hiyerarşik bir kümeleme yöntemi kullanılarak gruplandırılmıştır (94). Subtip analizi, klinik olarak ER-pozitif ve ER-negatif olarak tanımlanan iki ana dalı olan bir diagram ortaya çıkardı (95). ER-pozitif gruptaki tümörler, meme lümen hücreleri tarafından eksprese edilen birçok genin nispeten yüksek ekspresyonu ile karakterize edildi. Bu nedenle bu gruptaki tümörler lümen grubu (luminal grup) olarak adlandırıldılar. ER'yi eksprese etmeyen kümede (ER-negatif), HER2'nin ekspresyonu ile farklılaşan iki tümör grubu gözlendi. HER2 ve HER2 ile ilişkili genleri aşırı eksprese eden ER negatif tümörler, HER2 zengin olarak adlandırılmıştır. ER negatif küme içinde kalan diğer tümör grubu HER2'yi aşırı eksprese etmemektedir. Ancak bu gruptaki hücreler genellikle yoğun sitokeratin (CK) eksprese eden normal meme miyoepitel hücrelerinden veya meme luminal hücrelerinin altında yer alan bazal hücrelerden köken alır ve bu nedenle bu grup "Bazal benzeri" alt tip olarak adlandırılmıştır.

Bu çalışmaların tümü, meme kanserleri için yeni bir moleküler taksonomiye ilham vermiştir ve subtiplerin benzersiz biyolojik özelliklerini yansıtmak için "intrinsik subtipler" terimi benimsenmiştir.

1.5.2 Meme kanseri subtiplerinin immunohistokimyasal sınıflaması

Çalışmalar, meme kanserinin benzer moleküler alt tiplerinin, birçok meme kanseri kohortunda tanımlanabileceğini, luminal kanserlerin, 2 veya 3 alt gruba sınıflanabileceğini ve farklı moleküler alt tiplerin, farklı klinik sonuçlara sahip olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmacılar 78 meme kanseri hastasında gen ekspresyon profillerinin klinik ile ilişkisini

araştırmıştır (96). Bu hastaların 51'i lokal ileri tümörler (T3-T4 ve / veya N2) ile prospektif bir çalışmanın parçasıdır. Yazarlar, alt tipler arasında genel sağ kalımda anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir. Hem bazal hem de ErbB2-pozitif alt tipler, en kısa hayatta kalma süreleriyle ilişkilendirilmiştir. Lümen benzeri meme kanserleri, luminal-A, luminal-B ve luminal-C'yi içeren üç alt sınıfta toplanmaktadır. En iyi sonuçlar ER-pozitif luminal-A alt grubundaki tümörlerde alınmıştır. Van'l Veer ve arkadaşları (97) ayrıca, lenf nodu negatif meme kanseri hastalarını da araştırmıştır. 5. yılda uzak metastaz varlığıyla tanımlandığı gibi hastalık sağ kalımı ile anlamlı şekilde ilişkili 231 gen bulunmuştur. Bu veriler, her bir meme tümörünün benzersiz bir moleküler portreye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Lümen benzeri meme kanserinin karakterizasyonu, muhtemelen analiz için farklı intrinsik gen setlerinin tanımlanması ve kullanılması nedeniyle çalışmalar arasında değişiklik göstermektedir. Hu ve arkadaşları (98), üç bağımsız çalışmadan türetilen intrinsik bir gen setini kullanarak birleştirilmiş bir veri setin oluşturmuştur (96,97,99). Sonuçta Lümen-A ve lümen-B'ye karşılık gelen iki ana lüminal benzeri alt sınıfı tanımlandı. Sonraki çalışmaların çoğu iki lümen benzeri ("luminal like") alt sınıf konseptini desteklemiştir (99–101).

Çok bilgi verici olmasına rağmen gen ekspresyon testleri kullanılması hem zahmetli hem de pahalıdır. Rutin klinik kullanımda moleküler alt tipleri saptamak için daha basit yöntemler gereklidir. Protein tabanlı bir analiz olan immünohistokimya, patoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılan ve alt tipleri saptamak için pratik, nispeten basit, alternatif bir laboratuvar yöntemidir (102,103). IHC, antikorların çok spesifik antijenlere bağlanmasından yararlanır. Meme tümörleri, ER, PR, HER2 ve CK5 / 6 proteinlerine yönelik spesifik antikorlarla inkübe edilir. Bu belirteçlerden birini eksprese eden tümör spesifik antikor bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bir enzime bağlı, ikincil bir antikor bu kompleksi hedef alır; substrat eklenmesi sonrasında, renkli depozitler bırakan enzimatik bir reaksiyon başlar. Mikroskop altında, bağlı antikor içeren alanlar diğer alanlardan daha koyu görünecektir. Bu yöntemle tümörün bir bölümünden belirli bir belirteç için pozitif boyanan hücrelerin sayısını tahmin etmek mümkündür. Mevcut kılavuzlara göre, örneğin tümör hücrelerinin % 1'inden fazlası boyanır ise, tümör ER- ve PR-pozitif olarak kabul edilir (104,105).

HER2 reseptör durumunu belirlemek için, immünohistokimyasal olarak protein ekspresyon değerlendirmesi yapılır. Eğer IHC skoru 3+ ise tümörler "HER2 pozitif" olarak sınıflandırılır ve bu durum, tümör hücrelerinin >%30'unun yoğun membranöz boyanması anlamına gelir. 0 veya 1+ puanları HER2 negatif olarak kabul edilir. 2+ olarak sınıflandırılan tümörler belirsiz olarak kabul edilir ve flüoresan in situ hibridizasyon (FISH) ile analiz

edilmesi gerekir. FISH, bir kromozomdaki DNA sekanslarını tespit etmek için floresan probları kullanan bir laboratuvar prosedürüdür (104,105).

Tespit edilen alanlar, bir floresan mikroskobu altında incelendiğinde parlar; bu sayede HER2 geninin kanser hücrelerinde çok sayıda kopyası olup olmadığı anlaşılır. Hücre başına HER2 geninin ortalama altıdan fazla kopyası tespit edildiğinde veya her kromozom 17'nin (veya CEP 17, "referans geni") her birinde 2.2'den fazla HER2 geninin sayılması durumunda, HER2'nin amplifike olduğu kabul edilir. Bir hücre başına ortalama 4-6 kopya HER2 sayılırsa veya kromozomun 17. kopyası başına 1.8 ila 2.2 HER2 gen sayılırsa sonuç belirsiz kabul edilir. Hücre başına dörtten az HER2 kopyası varsa veya HER2 -CEP 17 oranı 1.8'den azsa, sonuç negatif olur (104,105).

ER, PR ve HER2'den farklı olarak, bazal benzeri alt tipleri belirlemek için IHC ile CK 5/6'nın değerlendirilmesi rutin olarak yapılmaz. Bunun nedeni bu yöntemin genel kullanım için tekrarlanabilirliğinin düşük olmasıdır (104–108).

Standart uygulamada ER, PR ve HER2 reseptör ekspresyonunun yokluğu durumunda, tümörün, bazal benzeri alt tip olabileceği de göz önünde bulundurulur, ancak sitokeratinler için değerlendirme yapılmaması (veya yapılamaması) nedeniyle bu grubun tamamı Triple-negatif olarak adlandırılır (108–110). Literatürde sitokeratinlerin değerlendirilip değerlendirilmediğine bağlı olarak her iki terim de kullanılır ancak en sık kullanılan terim "Triple-negatif"tir. Imunohistokimyasal belirteçlerin (ER, PR ve HER2) kombinasyonları daha sonra orijinal gen ekspresyon paternlerine uyacak şekilde sınıflandırılmıştır (102) (Tablo 1).

Meme kanser subtipleri	**Er ve Pr**	**Her-2**	**Ki-67**
Luminal A	Er + ve/ veya pr+	Her-2 -	<%14
Luminal B(Her-2 Negatif)	Er + ve/ veya pr+	Her-2 -	≥%14
Luminal B(Her-2 Pozitif)	Er + ve/ veya pr+	Her-2 +	Herhangi
Her-2 Zengin	Er -, Pr -	Her-2 +	Herhangi
Triple Negatif	Er -, Pr -	Her-2 -	Herhangi

Tablo 1. St Gallen Meme Kanseri Moleküler Subtip Sınıflaması

1.5.3 Luminal A

Luminal-A en yaygın alt tiptir ve tüm meme kanserlerinin %50-60'ını oluşturur. Bu tümörler sıklıkla düşük histolojik grade'e, düşük dereceli nükleer pleomorfizme, düşük mitotik aktiviteye sahiptir. İyi prognozlu özel histolojik tipleri (tübüler, invaziv kribriform, müsin ve lobüler) vardır. Luminal-A, daha yüksek ER seviyeleri ve düşük proliferasyon ile ilişkili genler ile karakterizedir. Bu alt tip ile teşhis edilen hastalar, Tamoksifen ile tedavi edilir ve %75-90 oranında 5 yıllık ortalama sağkalım ile diğer tüm alt tiplerden daha iyi bir prognoza sahiptir (3,92,102,111).

Metastaz oranı diğer alt tiplerden önemli ölçüde düşüktür. Metastaz kemikte sık görülür, karaciğer, akciğer ve merkezi sinir sistemi metastazları hastaların %10'undan azında görülür ve tedavi esas olarak hormonal tedaviye dayanır (112,113).

1.5.4 Luminal B

Luminal-B tümörleri meme kanserlerinin %15-%20'sini oluşturur. Bu tümörler daha agresif fenotip, daha yüksek histolojik grade, proliferatif indeks ve daha kötü prognoza sahiptir (114). Bu subtip, luminal A alt tipine kıyasla daha yüksek metastaz ve daha düşük sağkalım oranlarına sahiptir (115).

Her iki luminal subtip arasındaki temel fark, luminal-B meme kanserlerinde büyüme reseptörü sinyali veren ve proliferasyona bağlı genlerin ekspresyonunun artmasıdır (116). İmmünohistokimyasal (IHC) olarak HER2-pozitif tümörlerin yaklaşık % 30'u luminal-B alt tipine aittir (117).

ER-pozitif hastalıkta proliferasyona bağlı genlerin ekspresyon seviyelerinin süreklilik oluşturduğu; bu nedenle, luminal A ve luminal B kanserlerini tanımlamak için kullanılan limit değerlerin subjektif olarak belirlendiği bilinmelidir (116). Luminal-A ve luminal-B alt tiplerini ayırt etmek için klinikte geniş çapta uygulanabilecek daha pratik ve objektif kriterler tanımlamaya çalışan bildiriler yayınlanmıştır. Ki67 indeksi, klinik uygulamada lümen-B tümörlerini lümen-A'dan başarıyla ayırabilen potansiyel bir proliferasyon belirteci olarak önerilmektedir. Cheang ve ark. 357 meme kanseri subtipinin mikro-array esaslı gen ekspresyon profilini, Ki67 hormon reseptörü ve HER2 durumunu IHC olarak incelediler (118). Araştırmacılar, lümen-A'yı lümen-B subtipinden ayıran Ki67 cut-off değerini (%14) belirledi. Daha sonra bu değer 4046 meme kanserinden oluşan bağımsız bir başka hasta grubuna uygulandı ve sonuçta iki alt tipin Ki67 indeksi ile ayırt edebileceği sonucuna varıldı. Bununla birlikte, Ki67 immünohistokimyasının, laboratuvar içinde ve laboratuvarlar arasında tekrarlanabilirliğin düşük olması, test için optimal antikorların standardize edilememesi gibi

bilinen kısıtlamalarına ek olarak tümör heterojenitesinden kaynaklanan potansiyel sorunları vardır (119). IHC olarak luminal-B subtipi "ER-pozitif, HER2-negatif ve Ki 67 yüksek" veya "ER ve HER-2-pozitif" tümörler olarak tanımlanır, ancak bu tanım % 6 gibi yüksek bir oranda "ER ve HER2 negatif" luminal-B tümörlerini içermez (120).

Tedavi edilmemiş luminal B meme kanserlerinde genel sağkalım, yüksek riskli olarak bilinen bazal ve HER2 pozitif kanser alt tiplerine benzerdir (98). Luminal-B tümörleri hormonoterapiyle daha kötü klinik sonuçlara sahiptir. Birçok çalışma, luminal-B meme kanserinin, luminal-A meme kanseri ile karşılaştırıldığında endokrin tedaviye, HER2-pozitif ve bazal benzeri meme kanserlerine kıyasla, preoperatif paklitaksel ve doksorubisine karşı duyarsız olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, luminal-B meme kanseri neoadjuvan kemoterapiye luminal-A alt tipinden daha iyi yanıt verir ve daha yüksek tam yanıt oranları elde eder (121–124). Luminal-B tümörlerde gözlenen artmış nüks oranları tanıdan sonraki ilk 5 yılla sınırlıdır (125). Ortalama 5 yıllık sağ kalım oranı %45-90 arasında değişmektedir (3,92,102,111).

1.5.5 HER2-zengin

HER2-pozitif kanserler, meme kanseri alt tiplerinin %15-20'sini oluşturur. Luminal A ve B alt tiplerinden farklı olarak, HER2 zengin alt tip ER, PR ve ER ile ilişkili genleri eksprese etmez. Ancak HER2 ve HER2 ile ilişkili genleri (ERBB2 ve GRB7) aşırı eksprese eder. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 veya HER2, bir transmembran reseptör tirozin kinazıdır (3,92,102,111).

HER2 pozitifliği, daha agresif biyolojik ve klinik davranış gösterir. Bu tümörler, HER2 geninin ve 17q12 kromozomunda yer alan HER2 yolu ve / veya HER2 amplikonu[2] ile ilişkili diğer genlerin aşırı ekspresyonu ile karakterizedir. Bu yolla aktive edilen transkripsiyon faktörleri, hücre proliferasyonu, sağkalım, diferansiasyon, anjiyogenez, invazyon ve metastazla ilgili birçok geni düzenler (126–129). Morfolojik olarak bu tümörler yüksek oranda proliferasyon göstermektedir. Bu tümörlerin %75'i yüksek histolojik ve nükleer gradeli olup, % 40'ından fazlasında p53 mutasyonu mevcuttur (130). HER2 pozitif meme kanserlerinin yaklaşık yarısı ER pozitiftir, ancak genellikle daha düşük ER düzeyleri eksprese eder.

[2] Moleküler biyolojide bir amplikon, amplifikasyon veya replikasyon olaylarının kaynağı ve / veya ürünü olan bir DNA veya RNA parçasıdır.

ER-negatif ve HER2-pozitif IHC profili, intrinsik subtip ile tam olarak uyuşmaz; IHC analiz, mikroarray yöntemi ile tespit edilmiş aşırı protein ekspresyonu yapan HER2 tümörlerin sadece %70'ini saptayabilir. Bunun aksine, HER2 amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu olan tüm tümörler de, mikroarray analizi ile HER2 kümesine dahil edilmez (131,132). Staaf ve ark.(133), HER2-zengin tümörlerin üç ayrı alt tipini tanımladılar; HDPP (HER2 derived prognostic predictor) geninin analizine göre yapılan subtiplemede, subtiplerden biri, %12 oranında on yıllık sağ kalım oranıyla, diğer iki gruba göre (%50-55) belirgin kötü prognoz göstermektedir.

Hastalar tedavi almazsa, HER2-pozitif tümörlerin prognozu kötüdür. Bu subtip tanılı hastalar, transtuzumab gibi hedefe yönelik tedavilerden fayda görseler de ortalama 5 yıllık sağ kalım luminal alt tiplerden daha kötü olup bu oran % 20-75 arasında değişmektedir (3,92,102,111). Doksorubisin gibi bazı sitotoksik ajanlara karşı duyarlılığı, hormonal ajanlara nispi direnci, beyine-visseral organlara metastaz yapma eğilimi vardır. Doksorubisin duyarlılığı muhtemelen kromozom 17'deki HER2 lokusuna[3] yakın olan ve bu ilacın hedefi olan topoizomeraz 2 geniyle birlikte çoğalması nedeniyledir (134,135). Translasyon bilimindeki gelişmeler, HER yönelimli terapilerin geniş bir spektrumda gelişmesine yol açmıştır.

1.5.6 Bazal-benzeri

HER2-zengin subtip gibi, bazal-benzeri de ER, PR ve ER ile ilişkili genleri eksprese etmez. Fakat beraberinde HER2'yi de eksprese etmez. Toplam meme kanserlerinin %15'inde teşhis edilir. Luminal alt tiplerinden daha kötü bir prognozu vardır ve ortalama 5 yıllık sağ kalımı % 30-80 oranları arasında değişir (3,92,102,111). Diğer alt tiplerin aksine, bu alt tipte meme kanseri tanısı alan kadınlar lezyona yönelik (targeted therapy) tedaviden fayda göremezler.

Bazal benzeri subtip, çalışılan popülasyondaki kötü diferansiye (grade 3) vakaların oranına bağlı olarak, tüm meme kanserlerinin %8 ile %37'sini temsil eder (136). Bazal benzeri kanserler, yüksek histolojik ve nükleer grade, zayıf tübül oluşumu, santralde nekrotik veya fibrotik bölgelerin varlığı, infiltratif yayılım, lenfositik infiltrasyon özellikleri ile şiddetli yüksek mitotik ve proliferatif indekslerle ilişkilidir. Bu tümörlerin çoğu, solid büyüme paterni, agresif klinik davranış göstermektedir. Özellikle beyine ve akciğerlere yüksek oranda metastaz göstermektedir (137).

[3] Lokus, bir belirteç veya gen için kromozomdaki sabit pozisyonu tanımlar.

Bazal benzeri alt gruba ait tümörler, CK5, CK 14, CK 17 ve laminin gibi yüksek seviyelerde bazal miyoepitelyal belirteçleri eksprese eder ve ER, PR ve HER2'yi eksprese etmez (137). Triple negatif (TN) ve bazal benzeri terimlerinin eş anlamlı olmadığını, iki grup arasında yaklaşık %20-30 arasında uyumsuzluk olduğunu açıklığa kavuşturmak önemlidir. TN terimi, ER, PR ve HER2 protein ekspresyonu olmayan meme tümörlerinin IHC sınıflamasına karşılık gelirken, bazal benzeri subtip, gen ekspresyon mikroarray analizi ile saptanabilir. Bazal benzeri sınıflandırması, bugüne kadar sadece araştırma ortamında mevcut olması nedeniyle , triple negatif fenotip şu anda klinik ortamda pratik ve güvenilir olarak kullanılabilen bir vekildir (138).

IHC tarama için uygun varsayılan adayların yanı sıra bazal benzeri grup ile ilişkili rapor edilmiş birkaç biyobelirteç vardır. Bununla birlikte, şu anda bazal benzeri kanserleri ayırt edebilen güvenilir biyobelirteçler ile ilgili uluslararası bir fikir birliği yoktur (139).

Mikroarray ve IHC analizler, *bazal-benzeri* alt tipin, BRCA1 genine bağlı meme kanserlerinin yaklaşık dörtte üçünü oluşturduğunu göstermiştir. Genellikle genomun bekçisi olarak adlandırılan bu gen, kromozom 17'nin üzerinde bulunur ve hem intrinsik DNA hasarı algılama süreçleri hem de DNA onarım mekanizmalarıyla ilişkilidir. BRCA1 ile ilişkili meme kanserleri genellikle TN fenotipini ifade eder ve Ki67, bazal sitokeratin, TP53, EGFR, P kadherin ve X kromozom anomalileriyle birliktelik gösterirler. Bazal benzeri ve BRCA1 ile ilişkili meme kanserli kadınların klinik sonuçları, özellikle erken nüks ve metastatik hastalık paterni açısından benzerdir (140).

Nadir görülen TN alt tiplerden biri olarak, *klaudin-düşük meme kanseri*, Herschkowitz ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Günümüzde, *claudin-düşük* tümörlü hastaların, diğer TN tümörler gibi kötü klinik sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir (141).

1.5.4 Normal meme-benzeri

Bu tümörler, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Luminal ve bazal benzeri kanserler arasında ara prognoz gösterir. Adipoz dokuya benzer gen ekspresyonu gösterir ve genellikle neoadjuvan kemoterapiye cevap vermez. ER, PR ve HER2 ekspresyonu yapmaması nedeniyle , bu tümörler triple negatif olarak da sınıflandırılabilir, ancak CK5 ve EGFR negatif olması nedeniyle bazal kanser olarak kabul edilmezler. Bu alt tip üzerinde çok az çalışma vardır ve klinik önemi belirlenememiştir. Bu alt grubun meme kanseri olup olmadığı konusunda şüpheler vardır. Bazı araştırmacılar, bu grubun mikroarray esnasında normal doku ile yüksek kontaminasyondan kaynaklanan artefakt sonucu meydana geldiğine inanmaktadır (142).

1.6 Meme kanseri tipleri ve agresif özellikleri

Agresiflik, kanserin büyüme ve yayılma potansiyeli olarak düşünülebilir ve hücresel proliferasyon, hücresel farklılaşma ve tümör yayılımını içine alan geniş bir terimdir (143). Bir tümörün çoğalma, farklılaşma ve yayılma yeteneği, tümörün biyolojik bir özelliği olan agresifliğiyle belirlenir.

Moleküler çalışmalar, sadece meme kanserlerinin farklı alt tiplere göre sınıflandırılabileceğini göstermekle kalmayıp aynı zamanda MKI67, CCNB1 ve MYBL2 gibi agresif genlerin ekspresyonunda da farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur (95,144). Meme kanserlerinde diferansiasyon histolojik gradeleme, KI-67 ekspresyonun belirlenmesi ve S-faz fraksiyonunun nicelendirilmesi ile saptanabilir. Hücresel diferansiasyonu saptamada kullanılan histolojik gradeleme tümör agresifliğini saptamada ideal bir yöntemdir. Yapılan moleküler çalışmalarda tanımlanan proliferatif genler ile histolojik gradelemenin korele olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar Ki-67 endeksinin S-faz oranı ve histolojik derecenin ayrılmaz bir bileşeni olan mitotik indeks ile korele olduğunu göstermektedir (143).

1.6.1 Histolojik Sınıflama (grade)

Diferansiasyon, bir organ veya bir vücut parçasının özel bir forma veya belirli bir fonksiyon için modifiye edildiği proses veya bu prosesin sonucudur. Tamamen diferansiye doku, normal yapılar ve fonksiyona sahip normal bir dokudur; tüm tümörler bu özelliklerden en az birinde daha az farklılaşmaktadır. Diferansiasyon derecesi, bu özelliklerin ne kadar kaybolduğu ile ters orantılı olacaktır. Örneğin bir tümörün farklılaşma derecesi ile biyolojik davranışı arasında bir ilişki vardır. Kötü diferansiye tümörler, iyi diferansiye tümörlere göre daha agresif olma eğilimindedir (145). Normal dokuya göre tümörler arasındaki diferansiasyondaki fark, histolojik grade ile değerlendirilebilir (92,146). Hücreyi gradelemek için hücresel, yapısal ve çekirdekle ilgili çeşitli değerlendirme yöntemleri tanımlanmıştır. Özneliği azaltmak ve uyumu arttırmak için yıllar içinde standardize kriterler eklenerek bu yöntem iyileştirildi (93). Bloom ve Richardson ilk önce sayısal bir puanlama sistemi geliştirdi (147,148). Elston ve Ellis kriterleri modifiye ederek Bloom Richardson sistemini daha objektif ve uyumlu hale getirdiler (147). Nottingham Derecelendirme Sistemi olarak da bilinen bu yöntem, uluslararası olarak tavsiye edilen referans metodudur (143,149–151). Grade, üç morfolojik özellik için mikroskopta değerlendirilir; 1) tübül veya gland formasyonu, 2) nükleer pleomorfizm (çekirdekteki büyüklük ve şekil değişikliği olan derecesi), mitotik sayım (10 büyük büyütmede mitoz evresindeki hücrelerin sayılması). Bu üç

özellik, 1'den 3'e kadar olan ölçeklerle ayrı ayrı skorlanır (Tablo2), daha sonra bu üç özelliğe ait skorlar 3 ile 9 arasında değişen toplam bir puan elde etmek için toplanır. Bu toplam skor, 1 ve 3 arasında değişen grade ile sınıflandırılır (143,150,151).

Grade	Toplam Elston-Ellis Skoru	Açıklama
1- (I)	3-5	İyi diferansiye
2- (II)	6-7	Orta diferansiye
3- (III)	8-9	Kötü Diferansiye

Özellikler	Skor
Tübül ve Gland formasyonu	
Tümörün çoğunluğu (>%75)	1
Ora derecede (%10-75)	2
Az veya hiç (<%10)	3
Nukleer Pleomorfizm	
Küçük, düzenli, tekdüze hücreler	1
Varyasyon ve boyutta ılımlı artış	2
Belirgin varyasyon	3
Mitoz Sayısı	
10 büyük büyütmede 8'den az mitoz	1
10 büyük büyütmede 8-14 mitoz	2
10 büyük büyütmede 14'den fazla mitoz	3

Tablo 2- Elston-Ellis Metodu (150)

1.6.2 Immunohistokimyasal belirteçler

1.6.2.1 Ki-67

Ki-67, hücrenin istirahat durumu (G0 evresi) hariç, çoğalan hücrelerde, tüm hücre döngüsü aşamalarında, çekirdekte eksprese edilen bir proteindir (120,151). Bu proteinin fonksiyonu iyi bilinmemekle birlikte hücre çoğalmasında rol oynadığı düşünülmektedir (120). Ki-67 proteini IHK ile değerlendirilebilir ancak tümörlerin hücre yapısı heterojen olabileceğinden ekspresyonun yorumlanması genellikle zordur. Bu nedenle, Ki-67 proteini için pozitif boyanan tümör hücrelerinin yüzdesi tahmini olarak verilir (120).

1.6.2.2 ER, PR, HER2

ER, PR ve histolojik grade arasındaki ilişki çok iyi tespit edilmiş olup geçmişi 1975'e kadar uzanan çok sayıda çalışmanın konusu olmuştur (152). Son zamanlarda yapılan büyük örneklem büyüklüğüne sahip olan iki güncel çalışmada, ER-pozitif tümör histolojik evresinin Grade III'e göre daha sık Grade I olduğu saptanmıştır (153,154).

ER ve PR pozitif tümörlerin ER ve PR negatif tümörlerle karşılaştırıldığında yüksek grade ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (153,154).

HER2-pozitif tümörler genellikle daha yüksek grade ile ilişkilendirilmiştir. Ancak elde olunan kanıtlar ER ve PR kadar tutarlı değildir (155). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, HER2-pozitif tümörlerde histolojik evresi Grade III olanların oranı, Grade II veya Grade I tümörlerden daha fazla olduğu saptanmıştır (sırasıyla % 29.2, % 25.5, % 4.2, $P<0.0001$) (153). Immunohistokimyasal olarak HER2 2+ değerlerini, FISH sonucu olmadan negatif olarak sınıflandıran daha az kaliteli olarak nitelendirebileceğimiz çalışmalarda ise, nicel bilgi verilmemesine rağmen benzer gözlemler bildirilmiştir (75,90). Ayrıca, tümör boyutu, vasküler invazyon, lenf nodu durumu ve tespit yöntemini inceleyen bir çalışmada, HER2-pozitifliğinin; HER2-negatif tümörlerle karşılaştırıldığında daha yüksek grade ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (89).

2. MATERYAL VE METOD

2.1 Hasta Seçimi

Kurumumuzda Ocak 2015- Ağustos 2019 tarihleri arasında 15223 yetişkin genç hasta meme US tetkiki ile değerlendirildi. Değerlendirilen hastaların 537'sine biyopsi yapıldı. Çalışmamıza biyopsi sonucu malign olan 40 yaşından küçük 75 hasta dahil edildi. 75 kadın hastada 79 lezyon mevcut olup 4 hastada her iki memede lezyon saptandı.

Çalışmaya US ve MG görüntüleri olan hastalar dahil edildi. Bu tetkike ait görüntüleri olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca 6 hastanın histopatolojik incelemelerinde Ki67 değerlerine ulaşılamadı. Bu nedenle moleküler subtipler ile ilişkili analizlerde bu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Meme radyolojisinde 15 ve … yıl deneyime sahip iki radyolog tarafından görüntüler immünohistokimyasal subtiplere kör olarak değerlendirildi. Radyologlar arasındaki herhangi bir tutarsızlık fikir birliği ile çözüldü. Çalışmamız klinik araştırmalar etik kurul onayı almış olup çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı.

2.2 Histopatolojik Analiz

Histolojik sonuçlar, invaziv duktal karsinom (IDC) ve diğerleri şeklinde sınıflandırıldı. In situ kanserlerde moleküler subtiplere yönelik histopatolojik inceleme yapılmaması nedeniyle bu grup çalışmaya alınmamıştır. Her cerrahi numunenin patoloji raporu altın standart olarak kabul edildi. ER, PR, HER2 ve Ki-67'nin ekspresyonunu değerlendirmek için immünohistokimya kullanıldı. Tümör çekirdeğinin en az % 1'inin pozitif olması durumunda ER ve PR pozitif olarak kabul edildi (156). Ki-67 proliferasyon indeksinde ise, % 14'ün üzerinde pozitif tümör hücreli olgular yüksek proliferasyon indeksli olarak kabul edildi (118). HER2'nin ekspresyonu Amerikan Klinik Onkoloji Derneği / Amerikan Patolog Koleji'nin (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists) kılavuzuna göre puanlandı (156). Tümörler, IHC'de 3+ veya IHC'de şüpheli olgularda floresan in situ hibridizasyon (FISH) yoluyla HER2 gen amplifikasyonu ile doğrulanan vakalar HER2-pozitif olarak kabul edildi. Her meme kanseri luminal A (ER +, PR +/-, HER2 -, Ki-67 <% 14), luminal B (ER +, PR +/-, HER2 +/-, Ki- 67 ≥% 14), HER2 zengin (ER -, PR -, HER2 +) veya TN (ER -, PR -, HER2 -) olarak sınıflandırıldı (156) (Tablo 1).

2.3 Mamografi

İki standart görüntüleme düzleminde (her meme için kraniokaudal ve mediolateral oblik pozisyonlarda) 76 hastada Giotto Hi Tech mamografi (IMS, Bologna, Italy) veya Selenia dijital mamografi (Hologic, Bedford, MA, ABD) cihazlarıyla elde edilmiş dijital mamografi görüntüleri mevcuttu. Tüm mamografiler retrospektif olarak incelendi. Mamografi bulgularının tanımlanması ve değerlendirilmesinde Amerikan Radyoloji Koleji Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sisteminin (American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System---ACR-BI-RADS 5. basım) veri sözlüğü ve sınıflandırma

yöntemi kullanılmıştır. Lezyonlar kitle (boyut, şekil, sınır ve dansite özellikleri), kalsifikasyon (boyut, şekil ve dağılımı), asimetri veya yapısal bozulma açısından değerlendirildi.

2.4 Ultrasonografi

79 lezyonun Toshiba Aplio 500 ve Hitachi Prerius marka cihazlar ile en az 2 ortogonal pozisyonda elde edilmiş statik görüntüler mevcuttu. Lezyonlar retrospektif olarak incelendi. Şekil, oryantasyon, eko paterni, kenar ve posterior özellikleri ACR-BI-RADS 5. baskı veri sözlüğü ve sınıflandırma özelliklerine göre tanımlandı.

2.5 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS for Windows sürüm 22.0 yazılımı ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak özetlendi. Ki kare veya Fisher testi kesin kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için kullanıldı.
Sürekli değişkenlerin normalliği Shapiro Wilk'in testi ile doğrulandı. Sürekli değişkenlere göre bağımsız gruplar arasındaki farklılıklar tek yönlü ANOVA ile belirlenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3. SONUÇLAR

Meme kanseri olan 76 hastanın ortalama yaşı 35 (24-39) idi. Yaşa ve lezyon boyutlarına göre yapılan dağılımda, 40 yaş altındaki hastalarda subtipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,154$ ve $p=0,283$) (Tablo 3).

Histopatolojik incelemeler sonucunda 79 lezyonda 3 farklı histolojik tipte meme kanserine rastlandı. Lezyonların % 96,2'si (76/79) invaziv duktal karsinomlardı. Diğer 2 lezyon lobüler ve müsinoz karsinom histopatolojik alttindeydi. Kanserlerin çoğu (% 86) yüksek histolojik derecedeydi (II veya III). Tümör alt tiplerinde ise, en sık luminal A idi (% 35) , ardından luminal B- (% 22), TN (%17), luminal B+ (% 16) ve HER2 zengin (%8) alt tipleri saptandı. Biyopsi yapılan 537 hastanın 3'ünde DCIS saptandı.

Tablo 3 Lezyonların moleküler subtiplerinin lezyon boyutu ve hasta yaşı arasındaki ilişkisi

		Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma
Lezyon boyutu	Luminal A	26	29,7885	19,34537
	Luminal B-	16	35,1875	21,06251
	Luminal B+	12	24,0833	6,94731
	Her 2+	7	26,8571	13,87358
	Triple negatif	12	34,0000	27,88939
	Toplam	73	30,4452	19,49030
Yaş	Luminal A	26	34,192	4,8334
	Luminal B-	16	34,938	4,7954
	Luminal B+	12	33,333	4,2068
	Her 2+	7	35,000	4,3970
	Triple negatif	12	36,417	1,9752
	Toplam	73	34,658	4,3276

Tümör lokalizasyonuna göre yapılan değerlendirmede en sık tümör saptanan bölgenin üst-dış kadran olduğu görüldü (n=40, %50,6). %3,8 lik bir hasta grubunda ise tümörün areola altından tüm kadranlara uzandığı saptanmıştır (Tablo 4). Moleküler subtipleri ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak güvenilir sonuçlar elde edilememiştir.

Moleküler subtipler ile lezyonların sağ veya sol taraflı yerleşimli olması arasındaki ilişki olmadığı görülmüştür (p=0,869) (Tablo 4). Ancak istisnasız tüm subtiplerde sol tarafta kanser görülme oranının daha fazla olduğu saptanmıştır.

Tablo 4 Lezyonların moleküler subtipleri ile lezyon yeri - yönü arasındaki ilişkisi

			Lezyon Yeri					Lezyon Yönü		Toplam
			Üst dış	Alt dış	Alt iç	Üst iç	Areola	Sağ	Sol	
Molekuler subtip	Luminal A	Sayı	16	4	0	6	0	9	17	26
		%	61,5%	15,4%	0,0%	23,1%	0,0%	34,6%	65,4%	100,0%
	Luminal B-	Sayı	5	4	2	3	2	7	9	16
		%	31,3%	25,0%	12,5%	18,8%	12,5%	43,8%	56,3%	100,0%
	Luminal B+	Sayı	5	4	1	2	0	4	8	12
		%	41,7%	33,3%	8,3%	16,7%	0,0%	33,3%	66,7%	100,0%
	Her 2+	Sayı	6	0	0	1	0	3	4	7
		%	85,7%	0,0%	0,0%	14,3%	0,0%	42,9%	57,1%	100,0%
	Triple negatif	Sayı	6	3	1	1	1	5	7	12
		%	50,0%	25,0%	8,3%	8,3%	8,3%	41,7%	58,3%	100,0%
Toplam		Sayı	38	15	4	13	3	28	45	73
		%	52,1%	20,5%	5,5%	17,8%	4,1%	38,4%	61,6%	100,0%

Hastaların meme parankim dansitelerine göre yapılan dağılımda Tip C meme paterni vakaların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (49,4%). Çalışmada Tip A meme parankim dansitesinde hasta yoktur. En sık görülen yapısal özellik kalsifikasyon olsun ya da olmasın lezyonların kitle görünümde olmasıydı (%56,5) (Tablo 5). 4 lezyon mamografik olarak ayırt edilemedi. 1 lezyon ise ultrasonografik olarak ayırt edilemedi.

Tablo 5 Lezyonların moleküler subtipleri ile mamografik görünümleri arasındaki ilişkisi

			Lezyon Görülme Şekli			Toplam
			Kitle	Sadece Kalsifikasyon	Sadece Asimetri	
Moleküler subtip	Luminal A	Sayı	13	3	7	23
		%	56,5%	13,0%	30,4%	100,0%
	Luminal B-	Sayı	9	4	3	16
		%	56,3%	25,0%	18,8%	100,0%
	Luminal B+	Sayı	8	2	2	12
		%	66,7%	16,7%	16,7%	100,0%
	Her 2+	Sayı	2	1	4	7
		%	28,6%	14,3%	57,1%	100,0%
	Triple negatif	Sayı	7	2	2	11
		%	63,6%	18,2%	18,2%	100,0%
Toplam		Sayı	39	12	18	69
		%	56,5%	17,4%	26,1%	100,0%

Luminal A ve luminal B- tümörlerde diğer subtiplere göre anlamlı yapısal bozulma saptanmadı (p=0,003). Çalışmadaki hiçbir TN alttipli tümörde ise yapısal asimetri saptanmadı. Kitlelerin moleküler subtipleriyle mikro kalsifikasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,149). Ancak TN lezyonlarda kalsifikasyon saptanma oranı diğer subtiplere göre daha düşüktür (%25). Vakaların yaklaşık dörtte birlik kısmında mamografide cilt kalınlaşması saptanmadı. Moleküler subtipler ve cilt ödemi arasında ise bir ilişki saptanmadı (p=0,959).

Tablo 6 Lezyonların moleküler subtipleri ile yapısal bozulma, kalsifikasyon ve cilt ödemi arasındaki ilişki

			Yapısal b.		Kalsifikasyon		Cilt Ödemi		
			Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Toplam
Molekuler subtip	Luminal A	Sayı	16	10	11	15	20	6	26
		%	61,5%	38,5%	42,3%	57,7%	76,9%	23,1%	100,0%
	Luminal B-	Sayı	9	7	4	12	12	4	16
		%	56,3%	43,8%	25,0%	75,0%	75,0%	25,0%	100,0%
	Luminal B+	Sayı	11	1	5	7	10	2	12
		%	91,7%	8,3%	41,7%	58,3%	83,3%	16,7%	100,0%
	Her 2+	Sayı	6	1	2	5	6	1	7
		%	85,7%	14,3%	28,6%	71,4%	85,7%	14,3%	100,0%
	Triple negatif	Sayı	12	0	9	3	9	3	12
		%	100,0%	0,0%	75,0%	25,0%	75,0%	25,0%	100,0%
Toplam		Sayı	54	19	31	42	57	16	73
		%	74,0%	26,0%	42,5%	57,5%	78,1%	21,9%	100,0%

Tümör moleküler subtipine göre yapılan dağılımda aksiller lenf nodu metastazı oranları arasında istatistiksel ilişki değerlendirilemedi. Ancak TN subtipli tümörlerde yüksek oranda lenf nodu metastazı saptandı (%75). Çalışmaya dahil olan 16 hastada çeşitli nedenlere bağlı histopatolojik olarak lenf nodu metastazı değerlendirilemedi.

Tümörün multifokal özellik gösterme, çevre dokuda ekojenite ve kitlenin kanlanma durumuna göre yapılan dağılımda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,729, p=0,52 ve 0,059). Kitlenin çevresinde eko artışı Her2 zengin subtipli tümörlerin hiç birinde izlemedi.

Tablo 7 Lezyonların moleküler subtipleri ile lezyonun vaskülarizasyonu, çevresindeki dokuda eko artışı, metastatik lenf nodu ve satelit lezyon varlığı arasındaki ilişkisi

			Vaskülarizasyon		Ç. Doku Eko Artışı		Metastatik LN		Satelit	
			Yok	Var	Yok	Var	Negatif	Pozitif	Yok	Var
Molekuler subtip	Luminal A	Sayı	1	21	14	11	8	14	16	8
		%	4,5%	95,5%	56,0%	44,0%	36,4%	63,6%	66,7%	33,3%
	Luminal B-	Sayı	1	15	9	6	3	10	8	8
		%	6,3%	93,8%	60,0%	40,0%	23,1%	76,9%	50,0%	50,0%
	Luminal B+	Sayı	0	10	4	5	3	5	6	6
		%	0,0%	100,0%	44,4%	55,6%	37,5%	62,5%	50,0%	50,0%
	Her 2+	Sayı	3	3	7	0	3	1	3	4
		%	50,0%	50,0%	100,0%	0,0%	75,0%	25,0%	42,9%	57,1%
	Triple negatif	Sayı	1	10	9	3	2	9	7	5
		%	9,1%	90,9%	75,0%	25,0%	18,2%	81,8%	58,3%	41,7%
Toplam		Sayı	6	59	43	25	19	39	40	31
		%	9,2%	90,8%	63,2%	36,8%	32,8%	67,2%	56,3%	43,7%

Tümör kenar özelliği ve eko paternine göre yapılan dağılımda, değerlendirme için istatistiksel olarak güvenilir oranlar elde edilemedi. Ancak non-luminal tümörlerde spiküle kenar özelliğini luminal tümörlere göre belirgin az olduğu dikkati çekmedi (Her2+=%0, TN=%8,3).

Tablo 8 Lezyonların moleküler subtipleri ile kenar özelliği arasındaki ilişkisi

			Kenar Özelliği					Toplam
			Açılı	Mikrolobüle	Spiküle	Silik	Keskin	
Molekuler subtip	Luminal A	Sayı	5	2	12	5	1	25
		%	20,0%	8,0%	48,0%	20,0%	4,0%	100,0%
	Luminal B-	Sayı	2	4	6	3	1	16
		%	12,5%	25,0%	37,5%	18,8%	6,3%	100,0%
	Luminal B+	Sayı	1	5	4	2	0	12
		%	8,3%	41,7%	33,3%	16,7%	0,0%	100,0%
	Her 2+	Sayı	0	3	0	4	0	7
		%	0,0%	42,9%	0,0%	57,1%	0,0%	100,0%
	Triple negatif	Sayı	4	4	1	3	0	12
		%	33,3%	33,3%	8,3%	25,0%	0,0%	100,0%
Toplam		Sayı	12	18	23	17	2	72
		%	16,7%	25,0%	31,9%	23,6%	2,8%	100,0%

Lezyonun şekline göre yapılan değerlendirmede, tüm subtiplerde irregüler şeklin en sık saptanan tümör şekli olduğu saptandı. Kitlelerin oryantasyonuna yönelik yapılan değerlendirmede tüm subtiplerde antiparalel yerleşimin daha sık olduğu gözlendi.

Tablo 9 Lezyonların moleküler subtipleri ile şekli ve oryantasyonu arasındaki ilişkisi

			Şekil			Oryantasyon	
			Yuvarlak	Oval	İrregüler	Paralel	Antiparalel
Molekuler subtip	Luminal A	Sayı	5	3	17	5	17
		%	20,0%	12,0%	68,0%	22,7%	77,3%
	Luminal B-	Sayı	0	4	12	6	10
		%	0,0%	25,0%	75,0%	37,5%	62,5%
	Luminal B+	Sayı	1	4	7	2	10
		%	8,3%	33,3%	58,3%	16,7%	83,3%
	Her 2+	Sayı	2	1	4	2	5
		%	28,6%	14,3%	57,1%	28,6%	71,4%
	Triple negatif	Sayı	1	4	6	1	11
		%	9,1%	36,4%	54,5%	8,3%	91,7%
Toplam		Sayı	9	16	46	16	53
		%	12,7%	22,5%	64,8%	23,2%	76,8%

4. TARTIŞMA

1983'te Broberg ve ark'ın tümör biyolojisi ve mamografik görünümü arasında ilişki olabileceği ile ilgili görüşü ile başlayan sonrasında günümüze kadar devam eden tümörlerin radyolojik özellikleri ile reseptör özelliklerini değerlendiren bir çok çalışma vardır (157). Daha sonra yapılan çalışmalarda, tümörlerin ER, PR, HER2 reseptör durumlarına veya subtiplerine göre radyolojik özellikler incelenmiştir. Bir dizi çalışma, moleküler ve biyolojik alt tiplerdeki farklılıkların, yaş ve ırka göre değişebileceğini göstermiştir. Çalışmamızda, meme kanserli genç kadınlarda (40 yaş altı) radyololojik ve moleküler subtipleri arasındaki ilişkiyi analiz ettik. Collins ve ark (158) büyük kohort çalışmasında , genç meme kanserli hastalarda genel popülasyona kıyasla luminal B subtipinin en sık (% 35) olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışma, luminal A subtipinin genç meme kanserli hastalarda en sık görülen alt tip olduğunu bildirmiştir (159). Luminal B grubunu iki alt gruba ayırarak yaptığımız değerlendirmede luminal A subtipin en sık (%35), bunu takiben luminal B- (%22), TN (% 17), lümen B (% 16) ve HER2 zengin (% 8) alt tipler olduğu saptanmıştır.

Merkezimizde yaklaşık 3.5 yıllık bir zaman dilimi içerisinde 15223, 40 yaşın altında kadına meme US yapılmış olup sadece 4 hasta DCIS tanısı almıştır. Aynı zaman diliminde 40 yaşın altında 108 genç kadına invaziv karsinom tanısı konmuştur. Çalışmamızdaki yüksek gradeli invaziv karsinom oranı dikkate alındığında, genç hastalarda malign lezyon tanı oranı ve yüksek kötü prognoz oranları çalışmamızda da geçerlidir. Teşhis sırasında genç kadınlarda ileri evre meme kanserinin saptanması, bu alt popülasyonda tarama programlarının eksikliği ve meme dokusunun yoğunluğuna bağlı olarak nispeten daha yüksek yanlış negatiflik oranı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Birçok ülkede, 40 yaşın altındaki asemptomatik kadınlara, radyasyona maruz kalmanın olası riskleri ve yoğun göğüs dokusuna sahip olmanın getirdiği yarar-zarar ilişkisi nedeniyle mamografik meme kanseri taraması önerilmemektedir (160). Ayrıca, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, asemptomatik olan 40 yaşın altındaki kadınlar için mamografik sürveyans[4] önermemiştir (161).

Tüm yaş gruplarında yapılan önceki çalışmalarda, luminal alttiplerin anlamlı şekilde spiküle konturlu olduğu ortaya konulmuştur (160,163,164) . Sonuçlarımız bu verilerle tutarlıdır. Günlük pratikte yüksek oranda spiküle kitle izlenmesinin nedeni en sık oranda görülen luminal grup tümorlere ait olabilir. Diğer taraftan HER2 zengin subtipli tümörler ile kalsifisikasyon varlığı arasında ilişki saptayan bazı çalışmaların aksine çalışmamızda anlamlı bir ilişki saptamadık (160). Mamografide sadece kalsifikasyon ile prezente olan 12 tümörde sadece 1 tümör HER2 zengin alttipinde olduğu görüldü. Kim, Junwoo ve ark genç meme kanserli hastalar ile yaptığı çalışmada da benzer şekilde HER2 subtipi ile kalsifikasyon arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (163). Son zamanlarda yapılan ve bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilen çalışmalar da dahil olmak üzere yapısal bozulma veya fokal asimetri ile moleküler subtipler arasındaki ilişki diğer radyolojik özellikler kadar çalışılmamıştır (52,160,163,165). Çalışmamızda mamografide yapısal bozulmanın TN tümörlerde izlenmediği, HER2 zengin kanserli sadece 1 hastada saptandığı dikkati çekmektedir. Luminal B+ alt tipli kanserlerde ise diğer hormon pozitif alt tiplere göre yapısal bozulmanın az olduğu dikkati çekmiştir (%8.3 ‘e karşı %40.4).

Elde ettiğimiz sonuçlar, mamografinin 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri tanısında önemli bilgiler sağlayabildiğini göstermiştir. Her ne kadar mamografi geleneksel olarak genç hastalarda daha düşük bir duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (62). Dijital mamografi kullanımıyla ortaya çıkan teknik gelişmeler, mamografik analizde özellikle yoğun göğüslerde önemli bir iyileşme sağlamıştır. Bu nedenle, özellikle meme semptomları olan genç

[4] Bir kişiyi, nesneyi veya veri grubunu sürekli ve sistematik olarak gözetleyip analiz etme

kadınların değerlendirilmesindeki yeri önemlidir. Çalışmamızda, mamografi, lezyonların % 94.9'unda pozitif bulgu gösterdi. Ultrasonda iyi huylu bulgular gösteren kitlelerdeki mikro kalsifikasyonların varlığı MG ile tespit edilebilir. US, daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak kanser tespiti için çok yüksek bir duyarlılık (% 98,7) göstermiştir (36). Ultrasonda sadece 1 lezyon ayırt edilememiş olup bu lezyon mamografide sadece kalsifikasyon ile prezente olmuştur. Sonografik bulgular ve moleküler subtipler arasındaki ilişkiye baktığımızda tüm yaş gruplarında yapılan çalışmalar ile benzer sonuçlarla karşılaşmaktayız (164).

Daha önceki bir çalışmadaki, göreceli olarak daha yaşlı hasta grubuyla yapılan karşılaştırmada, 35 yaş altı genç hastalarda malign lezyonların , yuvarlak/ oval şekilli veya keskin sınırlı kitlelerin daha sık olduğunu belirtmiştir (166). Ancak serimizde lezyonların sadece %35'inin yuvarlak veya oval şekilli olduğu görüldü. Sınır özelliğinde ise lezyonların toplamda sadece %26,4'unun silik veya keskin sınırlara sahip olduğu görüldü.

Bu sonuçlar uzak doğuda yapılan 40 yaş altı genç meme kanserli hastaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Etnik köken veya coğrafi farklılıklar nedeniyle lezyonların aynı moleküler subtiplere sahip olmasına karşın farklı radyolojik görüntüleme özelliklerine sahip olması dikkat çekicidir. Meme kanserinin moleküler sınıflaması büyük ilgi görmesine rağmen, bugüne kadar pratikte kullanabilen kısmı sınırlı kalmıştır. Daha önceden de bahsedildiği gibi meme kanseri moleküler subtiplerin immunohistokimyasal sınıflamasında bazı kısıtlamalar olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu farklı sonuçların sebebinin subtiplerin farklı genetik etiyolojiye sahip bir çok farklı tümörün dört ana moleküler sınıfta toplandığı aşırı basitleştirilmiş gruplar olduğu da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu durum meme kanserinin biyolojisi ve davranışları konusundaki anlayışımıza çok az şey katmaktadır. Şu an kullanılan bu moleküler taksonominin mevcut klinik pratiğe katkısı, meme kanserinin ER, PR, HER2 ve Ki67 durumuyla ilgili tedavi protokollerini değiştirmesidir. Luminal fenotipli tümörlerde, hormon reseptör ekspresyon varlığı , hormonal tedaviler için gereklidir. Bazal ve triple negatif arasındaki fark hala tartışılmakta, klinik pratikte triple negativite daha pratik ve rutinde kullanılabilir bir sınıflamadır. Benzer şekilde, immunohistokimyasal olarak kuvvetle HER2-pozitiflik gösteren meme kanserli hastalar, tümörün moleküler sınıflandırmasına bakılmaksızın anti-HER2 ile tedavi edilebilir. Nüfus temelli tarama programları ile erken evre hastalığa ilgi artmıştır. Böylece biyolojik prognostik ve prediktif faktörler ile ilgili bir çok yeni çalışma yayınlanmaktadır (167). Yeni moleküler araştırmalar, kanser araştırmalarında araştırmacılara yeni potansiyel hedefler sağlayan geniş bir alan açmıştır. Bu durum, meme kanserinin yeni moleküler tekniklerle analizi ve rekkürens tahmini için daha doğru testlerin geliştirilmesi için umut vaat etmektedir. Tedaviye yanıtın

belirleyicisi olarak geliştirilen gen imzaları, kanser hücrelerinin biyolojisinin ve klinik davranışının yönlendirilmesinde doğrudan rolleri olan protein gen ürünleri, yeni terapötiklerin gelişimi için potansiyel hedef oluşturmaktadır (168). Bir diğer konu ise genç meme kanserli hastalarındaki yaş aralığıdır. Çalışmamız Kim Jin You ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki daha büyük olan yaş grubundaki (35-45 yaş grubu) sonuçlara benzerlik göstermektedir.

Retrospektif çalışmamız, meme kanserinin moleküler subtipleri ve görüntüleme bulguları ile ilgili önceki birçok çalışmayı tamamlamaktadır. İlk olarak, bazı moleküler alt tiplerde gözlemlediğimiz görüntüleme özellikleri, diğer makalelerde bildirilenlerle tutarlıydı. Örneğin, çalışmamızda HER2 ile zengin alt tipli tümörlerin hiç birisinde spiküle kenar özelliği saptanmamış, TN tümörlerde ise sadece %8'inde spiküle kenar izlenmiştir. Bu özel görüntüleme özellikleri, ilerde moleküler alt tiplerin farklı şekilde tanımlanmasında veya hastaların prognozlarını öngörmede faydalı olabileceği düşünülmektedir. İkinci olarak, çalışmamız meme kanseri alt tiplerinin daha genç hastalarda önceki çalışmalarda benzer bir dağılım gösterdiğini ortaya koydu. Çalışmamızda, ülkemizdeki genç kadınların da, yaşlı kadınlarda olduğu gibi luminal alt tipin daha sık olduğu ortaya koyuldu. Çalışmamızın, temel olarak retrospektif tasarım ve nispeten az sayıda hasta olması nedeniyle bazı kısıtlamaları vardır. Yaşlı hasta popülasyonu ile karşılaştırmalı değerlendirme genç meme kanserli hastaları karakterize etmek için yararlı olabilirdi. Genç hastalarda meme kanseri BRCA mutasyonlarının şüphesini arttırmasına rağmen, elektronik tıbbi kayıtlarımızda hastaların BRCA bilgileri mevcut olmaması nedeniyle çalışmamıza genetik bilgi dahil etmedik.

Sonuç olarak çalışmamızda meme kanseri olan genç kadınların ileri evrede ve yüksek dereceli olma ve luminal A tipini gösterme olasılıkları daha yüksekti. 40 yaş altı meme kanserli kadınların görüntüleme ve patolojik özelliklerinin, daha önce bildirilen çalışmalarla benzerlik ve farklılık gösterdiği noktalar tespit edilmiştir.

5. KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. 2018;
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin [Internet].

2019;69(1):7–34. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402
3. Eroles P, Bosch A, Alejandro Pérez-Fidalgo J, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. Cancer Treatment Reviews. 2012.
4. Rakha EA, Ellis IO. Modern classification of breast cancer: Should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. Advances in Anatomic Pathology. 2011.
5. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. New England Journal of Medicine. 2007.
6. Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, et al. Breast cancers among very young premenopausal women (United States). Cancer Causes Control. 2003;
7. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet. 2003;
8. Lalloo F, Varley J, Moran A, Ellis D, O'Dair L, Pharoah P, et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. Eur J Cancer. 2006;
9. Bleyer A, O'Leary M, Barr R RL (eds). Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. 2006.
10. Navarro Silvera SA, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Energy balance and breast cancer risk: A prospective cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2006;
11. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. Arch Intern Med. 2006;
12. Do MH, Lee SS, Jung PJ, Lee MH. Intake of fruits, vegetables, and soy foods in relation to breast cancer risk in Korean women: A case-control study. Nutr Cancer. 2007;
13. Slattery ML, Edwards S, Murtaugh MA, Sweeney C, Herrick J, Byers T, et al. Physical Activity and Breast Cancer Risk Among Women in the Southwestern United States. Ann Epidemiol. 2007;
14. McCormack VA, Dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as

markers of breast cancer risk: A meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;

15. Bérubé S, Diorio C, Brisson J. Multivitamin-multimineral supplement use and mammographic breast density. Am J Clin Nutr. 2008;
16. Johnson ET. Breast cancer racial differences before age 40 - Implications for screening. J Natl Med Assoc. 2002;
17. Abbas S, Linseisen J, Chang-Claude J. Dietary vitamin D and calcium intake and premenopausal breast cancer risk in a german case-control study. Nutr Cancer. 2007;
18. Braverman AS. Evidence that high calcium and vitamin D intake decrease the risk of breast cancer in premenopausal women: Implications for breast cancer prevention and screening. Southern Medical Journal. 2007.
19. Lin J, Manson JAE, Lee IM, Cook NR, Buring JE, Zhang SM. Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. Arch Intern Med. 2007;
20. Kheirelseid EAH, Boggs JME, Curran C, Glynn RW, Dooley C, Sweeney KJ, et al. Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: A cohort study. BMC Cancer. 2011;
21. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2013. Natl Cancer Inst. 2013;
22. Greif JM. Mammographic screening for breast cancer: An invited review of the benefits and costs. Breast. 2010;
23. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse S, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Http://Seer.Cancer.Gov/Csr/1975_2012/. 2016.
24. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. Eur J Cancer [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2019 May 16];48(18):3355–77. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804912007927
25. 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. Anders CK, Fan C, Parker JS, Carey LA, Blackwell KL, Klauber-DeMore N, et al.

Breast carcinomas arising at a young age: Unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? Journal of Clinical Oncology. 2011.

27. Li D, Xiao X, Yang W, Shui R, Tu X, Lu H, et al. Secretory breast carcinoma: A clinicopathological and immunophenotypic study of 15 cases with a review of the literature. Mod Pathol. 2012;
28. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. Eur J Cancer. 2012;
29. WHO. Breast Cancer Fact and Figures 2017-2018. Atlanta, editor. American Cancer Society, Inc. 2017.; 2017.
30. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: Poor survival despite intensive treatment. PLoS One. 2009;
31. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. J Clin Oncol. 1994;
32. Ahn SH, Son BH, Kim SW, Kim S Il, Jeong J, Ko S, et al. Poor Outcome of Hormone Receptor – Positive Breast Cancer at Very Young Age Is Due to Tamoxifen Resistance : Nationwide Survival Data in Korea — A Report From the Korean Breast Cancer Society. 2018;25(17).
33. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK, et al. Young age: An independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. BMC Cancer. 2004;
34. Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin P -M, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: Relationship to pathologic and biologic features. Int J Cancer. 1995;
35. Samphao S, Wheeler A, … ER-TA journal of, 2009 undefined. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. Elsevier [Internet]. [cited 2019 May 13]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961009003419
36. Lehman CD, Lee CI, Loving VA, Portillo MS, Peacock S, Demartini WB. Accuracy and value of breast ultrasound for primary imaging evaluation of symptomatic women 30-39 years of age. Am J Roentgenol. 2012;
37. Ozmen V, Oncology BA-U, 2008 undefined. The challenge of breast cancer in low- and middle-income countries—implementing the breast health global initiative

guidelines. touchoncology.projectstatus.in [Internet]. [cited 2019 May 24]; Available from: http://touchoncology.projectstatus.in/system/files/private/articles/1306/pdf/anderson.pdf

38. 2014 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri [Internet]. 2017 [cited 2019 May 16]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/495-2014-yılı-türkiye-kanser-istatistikleri.html
39. Özmen V. Breast Cancer in Turkey : Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13 . 240 Patients). 2014;98–105.
40. Türkiye İstatistik Kurumu, İstatistiklerle Kadın, 2017 [Internet]. [cited 2019 May 24]. Available from: http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27594
41. Lee SK, Kim SW, Yu JH, Lee JE, Kim JY, Woo J, et al. Is the high proportion of young age at breast cancer onset a unique feature of Asian breast cancer? Breast Cancer Res Treat. 2019 Jan 15;173(1):189–99.
42. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;
43. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated Breast Cancer Mortality in Women Younger than Age 40 Years Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early-Stage Disease. J Am Coll Surg. 2009;
44. Ozmen V, Ozmen T, Dogru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. Eur J Breast Heal. 2019;
45. Cherbal F, Gaceb H, Mehemmai C, Saiah I, Bakour R, Rouis AO, et al. Distribution of molecular breast cancer subtypes among Algerian women and correlation with clinical and tumor characteristics: A population-based study. Breast Dis. 2015;
46. Najjar H, Easson A. Age at diagnosis of breast cancer in Arab nations. Int J Surg. 2010;
47. Schlichting JA, Soliman AS, Schairer C, Harford JB, Hablas A, Ramadan M, et al. Breast Cancer by Age at Diagnosis in the Gharbiah, Egypt, Population-Based Registry Compared to the United States Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 2004-2008. Biomed Res Int. 2015;
48. Leong SPL, Shen ZZ, Liu TJ, Agarwal G, Tajima T, Paik NS, et al. Is Breast cancer the same disease in Asian and Western countries? World J Surg. 2010;
49. Yip CH, Taib NAM, Mohamed I. Epidemiology of breast cancer in Malaysia. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2006.

50. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. YSONC [Internet]. 2009;36(3):237–49. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.03.001
51. Warner E. Breast-Cancer Screening. N Engl J Med [Internet]. 2011 Sep 15 [cited 2019 May 25];365(11):1025–32. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1101540
52. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kereakoglow S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2012 Feb 13 [cited 2019 May 16];131(3):1061–6. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s10549-011-1872-9
53. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sj J. Breast cancer in very young women. 2011;37:1030–7.
54. Evans WP. Breast cancer screening: Successes and challenges. CA Cancer J Clin. 2012;
55. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: An independent review. Br J Cancer. 2013;
56. Kopans DB, Webb ML, Cady B. The 20-year effort to reduce access to mammography screening: Historical facts dispute a commentary in cancer. Cancer. 2014.
57. Coldman A, Phillips N, Wilson C, Decker K, Chiarelli AM, Brisson J, et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2014;
58. Yankaskas BC, Haneuse S, Kapp JM, Kerlikowske K, Geller B, Buist DSM. Performance of first mammography examination in women younger than 40 years. J Natl Cancer Inst. 2010;
59. Dodd GD. American cancer society guidelines on screening for breast cancer an overview. Cancer. 1992;
60. Lee SY, Jeong SH, Kim YN, Kim J, Kang DR, Kim HC, et al. Cost-effective mammography screening in Korea: High incidence of breast cancer in young women. Cancer Sci. 2009;
61. Wong IOL, Kuntz KM, Cowling BJ, Lam CLK, Leung GM. Cost effectiveness of mammography screening for Chinese women. Cancer. 2007;
62. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger

than 40. Breast. 2004;

63. Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, et al. ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening. J Am Coll Radiol. 2016;
64. Kopans DB. Get the mammogram first: Screening is the reason for imaging the breast. American Journal of Roentgenology. 2019.
65. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA - J Am Med Assoc. 2008;
66. Harvey JA, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, D'Orsi C, et al. ACR Appropriateness Criteria Palpable Breast Masses. J Am Coll Radiol. 2016;
67. Moy L, Heller SL, Bailey L, D'Orsi C, DiFlorio RM, Green ED, et al. ACR Appropriateness Criteria® Palpable Breast Masses. J Am Coll Radiol. 2017;
68. Willett AM, Michell MJ, Lee MJR. Best practice diagnostic guidelines for patients presenting with breast symptoms. Assoc Breast Surg. 2010;
69. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition - Summary document. Annals of Oncology. 2008.
70. Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: What now and what next? American Journal of Roentgenology. 2009.
71. Plevritis SK, Kurian AW, Sigal BM, Daniel BL, Ikeda DM, Stockdale FE, et al. Cost-effectiveness of screening BRCA1/2 mutation carriers with breast magnetic resonance imaging. J Am Med Assoc. 2006;
72. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American cancer society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. Obstetrical and Gynecological Survey. 2007.
73. Lee C, Dershaw D, Kopans D. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound,. J Am …. 2010;
74. Taourel P, Thomassin I, Tardivon A. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. Imagerie de la Femme. 2011.
75. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: Systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol. 2008;

76. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: The EVA trial. J Clin Oncol. 2010;
77. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. Lancet. 2010;
78. Peters NHGM, Van Esser S, Van Den Bosch MAAJ, Storm RK, Plaisier PW, Van Dalen T, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: The MONET - Randomised controlled trial. Eur J Cancer. 2011;
79. Fischer U, Zachariae O, Baum F, von Heyden D, Funke M, Liersch T. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. Eur Radiol. 2004;
80. Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, Harris EE, Schnall MD. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol. 2008;
81. Hwang N, Schiller DE, Crystal P, Maki E, McCready DR. Magnetic resonance imaging in the planning of initial lumpectomy for invasive breast carcinoma: Its effect on ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conservation therapy. Ann Surg Oncol. 2009;
82. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. The Lancet. 2011.
83. Houssami N, Hayes DF. Review of Preoperative Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Breast Cancer: Should MRI Be Performed on All Women with Newly Diagnosed, Early Stage Breast Cancer? CA Cancer J Clin. 2009;
84. Deapen D. Breast implants and breast cancer: A review of incidence, detection, mortality, and survival. Plast Reconstr Surg. 2007;
85. Silverstein MJ, Handel N, Gamagami P, Waisman E, Gierson ED. Mammographic measurements before and after augmentation mammaplasty. Plast Reconstr Surg. 1990;
86. Miglioretti DL, Rutter CM, Geller BM, Cutter G, Barlow WE, Rosenberg R, et al. Effect of Breast Augmentation on the Accuracy of Mammography and Cancer Characteristics. J Am Med Assoc. 2004;
87. McIntosh SA, Horgan K. Augmentation mammoplasty: effect on diagnosis of breast

cancer. Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 2008.

88. Handel N. The effect of silicone implants on the diagnosis, prognosis, and treatment of breast cancer. Plast Reconstr Surg. 2007;
89. Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. Br J Cancer. 2003;
90. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: Final results. J Natl Cancer Inst. 2002;
91. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Ress CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;
92. Li CI. Breast cancer epidemiology. Breast Cancer Epidemiology. 2010.
93. Viale G. The current state of breast cancer classification. Ann Oncol. 2012;
94. Mccarthy N. Breast cancer: Genes, genes everywhere.. Nature Reviews Cancer. 2012.
95. Perou CM, Borresen-Dale AL. Systems biology and genomics of breast cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;
96. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;
97. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature. 2002;
98. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. BMC Genomics. 2006;
99. Sotiriou C, Neo S-Y, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. Proc Natl Acad Sci. 2003;
100. Abd El-Rehim DM, Ball G, Finder SE, Rakha E, Paish C, Robertson JFR, et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. Int J Cancer. 2005;
101. Habashy HO, Powe DG, Abdel-Fatah TM, Gee JMW, Nicholson RI, Green AR, et al. A review of the biological and clinical characteristics of luminal-like oestrogen receptor-positive breast cancer. Histopathology. 2012.
102. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. J Am Med Assoc. 2006;

103. Dunstan RW, Wharton KA, Quigley C, Lowe A. The use of immunohistochemistry for biomarker assessment-Can it compete with other technologies? Toxicol Pathol. 2011;
104. Goldstein M, Watkins S. Immunohistochemistry. In: Current Protocols in Molecular Biology [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2008 [cited 2019 May 26]. p. 14.6.1-14.6.23. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/0471142727.mb1406s81
105. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2007.
106. Ko ES, Lee BH, Kim HA, Noh WC, Kim MS, Lee SA. Triple-negative breast cancer: Correlation between imaging and pathological findings. Eur Radiol. 2010;
107. Wang X, Chao L, Chen L, Ma G, Jin G, Hua M, et al. The Mammographic Correlations with Basal-Like Phenotype of Invasive Breast Cancer. Acad Radiol. 2010;
108. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. Ann Oncol. 2011;
109. Verma S, Provencher L, Dent R. Emerging trends in the treatment of triple-negative breast cancer in canada:A survey. Current Oncology. 2011.
110. Reis-Filho JS, Tutt ANJ. Triple negative tumours: A critical review. Histopathology. 2008.
111. Sandhu R, Parker JS, Jones WD, Livasy CA, Coleman WB. Microarray-Based Gene Expression Profiling for Molecular Classification of Breast Cancer and Identification of New Targets for Therapy. Lab Med. 2010;
112. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2010;
113. Guarneri V, Conte P. Metastatic Breast Cancer: Therapeutic Options According to Molecular Subtypes and Prior Adjuvant Therapy. Oncologist. 2009;
114. Creighton CJ. The molecular profile of luminal B breast cancer. Biologics: Targets and Therapy. 2012.
115. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. J Natl Cancer Inst. 2008;

116. Geyer FC, Rodrigues DN, Weigelt B, Reis-Filho JS. Molecular classification of estrogen receptor-positive/luminal breast cancers. Advances in Anatomic Pathology. 2012.
117. Loi S, Sotiriou C, Haibe-Kains B, Lallemand F, Conus NM, Piccart MJ, et al. Gene expression profiling identifies activated growth factor signaling in poor prognosis (Luminal-B) estrogen receptor positive breast cancer. BMC Med Genomics. 2009;
118. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009;
119. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the international Ki67 in breast cancer working Group. Journal of the National Cancer Institute. 2011.
120. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Totoyozumi Y, Arima N. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. Exp Ther Med. 2010;
121. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res. 2005;
122. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, Ozbek U, Soran A, Johnson RR, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: A single institutional experience with 359 cases. Cancer. 2010;
123. Esserman LJ, Berry DA, Cheang MCU, Yau C, Perou CM, Carey L, et al. Chemotherapy response and recurrence-free survival in neoadjuvant breast cancer depends on biomarker profiles: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2012 Apr 25 [cited 2019 May 15];132(3):1049–62. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198468
124. Parker J, Prat A, Cheang M, Lenburg M, Paik S, Perou C. Breast Cancer Molecular Subtypes Predict Response to Anthracycline/Taxane-Based Chemotherapy. Cancer Res [Internet]. 2009 Dec 15 [cited 2019 May 15];69(24 Supplement):2019–2019. Available from: http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/0008-5472.SABCS-09-2019
125. Ignatiadis M, Bedard P, Haibe-Kains B, Haibe-Kains B, Singhal S, Loi S, et al. A Meta-Analysis of Gene Expression Profiling Studies Identifies Clinically Relevant

Oncogenic Pathways in Basal-Like Breast Cancer. Cancer Res [Internet]. 2009 Dec 15 [cited 2019 May 15];69(24 Supplement):106–106. Available from: http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/0008-5472.SABCS-09-106

126. Barnes CJ, Kumar R. Biology of the Epidermal Growth Factor Receptor Family. In: Molecular Targeting and Signal Transduction. 2006.
127. Bazley LA, Gullick WJ. The epidermal growth factor receptor family. Endocr Relat Cancer [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2019 May 15];12(Supplement_1):S17–27. Available from: https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/12/Supplement_1/0120017.xml
128. Moasser MM. The oncogene HER2: Its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene. 2007.
129. Gutierrez C, Schiff R. HER2: Biology, detection, and clinical implications. Arch Pathol Lab Med. 2011;
130. Tsutsui S, Ohno S, Murakami S, Kataoka A, Kinoshita J, Hachitanda Y. Prognostic significance of the coexpression of p53 protein and c-erbB2 in breast cancer. Am J Surg. 2003;
131. De Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, Mulder L, Straver ME, Vrancken Peeters MJTFD, et al. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. Breast Cancer Res Treat. 2010;
132. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Molecular Oncology. 2011.
133. Staaf J, Ringnér M, Vallon-Christersson J, Jönsson G, Bendahl PO, Holm K, et al. Identification of subtypes in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer reveals a gene signature prognostic of outcome. J Clin Oncol. 2010;
134. Ross JS. The HER-2/neu Gene and Protein in Breast Cancer 2003: Biomarker and Target of Therapy. Oncologist. 2004;
135. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. J Clin Oncol. 2006;
136. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, Habashi HO, Green AR, Powe DG, et al. Triple-negative breast cancer: Distinguishing between basal and nonbasal subtypes. Clin Cancer Res. 2009;
137. Heitz F, Harter P, Lueck HJ, Fissler-Eckhoff A, Lorenz-Salehi F, Scheil-Bertram S, et al. Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk

and an earlier occurrence of cerebral metastases. Eur J Cancer. 2009;

138. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. Breast Cancer Res. 2007;
139. Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. Clin Breast Cancer. 2009;
140. Foulkes WD, Brunet J-S, Stefansson IM, Straume O, Chappuis PO, Bégin LR, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. Cancer Res [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2019 May 15];64(3):830–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14871808
141. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. Genome Biol. 2007;
142. Weigelt B, Mackay A, A'hern R, Natrajan R, Tan DSP, Dowsett M, et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: A retrospective analysis. Lancet Oncol. 2010;
143. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. Breast Cancer Research. 2010.
144. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci. 2003;
145. Carriaga MT, Henson DE. The histologic grading of cancer. Cancer [Internet]. 1995 Jan 1 [cited 2019 May 27];75(S1):406–21. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(19950101)75:1%2B%3C406::AID-CNCR2820751322%3E3.0.CO;2-W
146. Van Diest PJ, Van Der Wall E, Baak JPA. Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: A review. Journal of Clinical Pathology. 2004.
147. ELSTON CW, ELLIS IO. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991;
148. Elston CW, Ellis IO. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991;

149. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver DL, Thor A, Allred C, Clark G, et al. Prognostic Factors in Colorectal Cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000;
150. Ignatiadis M, Sotiriou C. Understanding the molecular basis of histologic grade. Pathobiology. 2008.
151. Beresford MJ, Wilson GD, Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: Practicalities and applications. Breast Cancer Research. 2006.
152. Rosen PP, Menendez-Botet CJ, Nisselbaum JS, Urban JA, Miké V, Fracchia A, et al. Pathological Review of Breast Lesions Analyzed for Estrogen Receptor Protein. Cancer Res. 1975;
153. Chen ST, Lai HW, Tseng HS, Chen LS, Kuo SJ, Chen DR. Correlation of histologic grade with other clinicopathological parameters, intrinsic subtype, and patients' clinical outcome in Taiwanese women. Jpn J Clin Oncol. 2011;
154. Sarode VR, Han JS, Morris DH, Peng Y, Rao R. A Comparative Analysis of Biomarker Expression and Molecular Subtypes of Pure Ductal Carcinoma In Situ and Invasive Breast Carcinoma by Image Analysis: Relationship of the Subtypes with Histologic Grade, Ki67, p53 Overexpression, and DNA Ploidy. Int J Breast Cancer. 2011;
155. 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;
156. Elizabeth Hammond MH, Hayes DF, Dowsett M, Craig Allred D, 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 (Unabridged Version). 2010.
157. Broberg A, Glas U, Gustafsson SA, Hellström L, Somell A. Relationship between mammographic pattern and estrogen receptor content in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1983;
158. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. Am J Roentgenol. 2004;
159. Salem DS, Kamal RM, Mansour SM, Salah LA, Wessam R. Breast imaging in the young: The role of magnetic resonance imaging in breast cancer screening, diagnosis

and follow-up. Vol. 5, Journal of Thoracic Disease. 2013.

160. Bullier B, MacGrogan G, Bonnefoi H, Hurtevent-Labrot G, Lhomme E, Brouste V, et al. Imaging features of sporadic breast cancer in women under 40 years old: 97 cases. Eur Radiol [Internet]. 2013 Dec 6 [cited 2019 Jan 19];23(12):3237–45. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918218
161. Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları [Internet]. [cited 2019 Sep 16]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-programı-ulusal-standartları.html
162. Partridge AH, Hughes ME, Ottesen RA, Wong Y-N, Edge SB, Theriault RL, et al. The Effect of Age on Delay in Diagnosis and Stage of Breast Cancer. Oncologist. 2012;
163. Kim J, Jang M, Kim SM, Yun B La, Lee JY, Kim E-K, et al. Clinicopathological and Imaging Features of Breast Cancer in Korean Women under 40 Years of Age. J Korean Soc Radiol [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 19];76(6):375. Available from: https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3348/jksr.2017.76.6.375
164. Au-Yong ITH, Evans AJ, Taneja S, Rakha EA, Green AR, Paish C, et al. Sonographic correlations with the new molecular classification of invasive breast cancer. Eur Radiol [Internet]. 2009 Oct [cited 2019 Sep 16];19(10):2342–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440719
165. An YY, Kim SH, Kang BJ, Park CS, Jung NY, Kim JY. Breast cancer in very young women (<30 years): Correlation of imaging features with clinicopathological features and immunohistochemical subtypes. Eur J Radiol [Internet]. 2015 Oct [cited 2019 Jan 19];84(10):1894–902. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26198117
166. Kim JY, Lee SH, Lee JW, Kim S, Choo KS. Magnetic resonance imaging characteristics of invasive breast cancer in women aged less than 35 years. 2014;0(0):1–9.
167. Fracheboud J, Otto SJ, Van Dijck JAMM, Broeders MJM, Verbeek ALM, De Koning HJ. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. Br J Cancer. 2004;
168. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: Toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. Breast Cancer Res. 2008;