T.C

İstanbul Haydarpaşa Numune Hastanesi

Genel Cerrahi Servisi

MEME TÜMÖRLERİNDE AXİLLA POZİTİF VE NEGATİF OLGULARIN SUBTİPLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra ERİŞ

Danışman : Doç. Dr. Meryem Günay GÜRLEYİK

İstanbul 2015

İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR ……..... i

II. İÇİNDEKİLER..... ii

III. KISALTMALAR DİZİNİ…..... iii

IV. ŞEKİLLER DİZİNİ iv

V. TABLOLAR DİZİNİ……..... v

VI. GRAFİKLER DİZİNİ……. vi

VII. RESİMLER DİZİNİ……. vii

1. GİRİŞ VE AMAÇ …….....…….... 1

2. GENEL BİLGİLER..... 3

2.1. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ……..... 3

2.2. MEME KANSERİ MORTALİTESİ……..…..... 4

2.3. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER…….. 5

2.4. MEME KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI..... 7

2.5. MEME KANSERİNİN MOLEKÜLER SINIFLAMASI..... 8

3. GEREÇ YÖNTEM ……..... 14

4. BULGULAR..... 19

5. TARTIŞMA..... 25

6. ÖZET .....…….... 28

7. SUMMARY 29

8. KAYNAKLAR..... 30

9. EKLER……..…….. 37

KISALTMALAR DİZİNİ

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACS: Amerikan Kanser Topluluğu

Tİİ: Timidin işaretleme indeksi

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

ER: Östrojen reseptörü

PR : Progesterone Reseptörü

AR : Androjen Reseptörü

EGF : Epidermal Growth Faktör

İDK : İnvaziv Duktal Karsinom

İLK : İnvaziv Lobuler Karsinom

CK: Sitokeratin

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

PI3K : Fosfatidilinozitol 3 Kinaz

RTK : Reseptör Tirozin Kinaz

MAPK : Mitojen-Aktiflenmiş Protein Kinaz

H&E : Hematoksilen-Eozin

SD : Standart Sapma

IHK: Immunohistokimyasal

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Meme dokusu hücreleri ve memenin dukto-lobüler (kanal-lobül) yapısı… 9

Şekil 2: Meme kanserinin moleküler sınıflandırması …….. 10

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: İnvaziv meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler ……. 6

Tablo 2.2: DSÖ 2003 sınıflamasına göre memenin epitelyal kanserleri sınıflaması... 8

Tablo 4.1: Demografik ve tümör özellikleri.……..…….. 21

Tablo 4.2: Demografik ve tm özelliklerine göre lenf nodu pozitifliğinin değerlendirilmesi.…….. 22

Tablo 4.3: Demografik ve tm özelliklerine göre lenf nodu pozitifliğinin univariate karşılaştırılması.…… 24

GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1: Hastaların Tümör büyüklüklerine göre Moleküler alt tiplerinin dağılımı..... 23

Şekil 2: Hastaların moleküler alt tiplerine göre lenf nodu pozitifliğinin dağılımları.. 23

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: ER ile tümör hücrelerinde %100 oranında kuvvetli nükleer pozitif boyanma, immunhistokimyasal boyama, 16 x100…….

Resim 2: PR ile tümör hücrelerinde %100 oranında kuvvetli nükleer pozitif boyanma, immunhistokimyasal boyama, 16 x100…….....

Resim 3: Cerb B2 ile tümör hücrelerinin tamamında (%100) komplet kuvvetli membranöz boyanma, immunhistokimyasal boyama, 17 x200…….

Resim 4: Ki67 ile tümör hücrelerinde %29 oranında nükleer boyanma (ki67 proliferasyon indeksi: %29), immunhistokimyasal boyama, 18 x400……...

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri hem gelişmiş ülkelerde, hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre; dünyada 2011 yılında yaklaşık yarım milyon kadın meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (İARC) 2012 yılı verilerine göre; kadınlarda 2008 yılına göre meme kanseri sıklığının %20, meme kanserinden ölümlerin ise %14 artış gösterdiği rapor edilmiştir (1,2,3). Buna ek olarak Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kadınların %12'sinin hayatının bir döneminde meme kanseri tanısı aldığı saptanmıştır. Amerikan Kanser Topluluğu (ACS: American Cancer Society)'nun 2015 yılı tahminlerine göre; ABD'de 231,840 kadın meme kanseri tanısı alacak ve bunlardan 40.290'ı meme kanseri nedeniyle hayatını kaybedecektir (4).

Ülkemizde de kadınlarda en sık rastlanan kanser olan meme kanseri, 2014 yılında en az 14.000 kadını etkilediği belirtilmiştir. Buna ek olarak ülkemizdeki ortalama görülme sıklığı yüz binde 40 olmakla birlikte bir kadın için hayatı boyunca meme kanserine yakalanma riski ve ölüm riski sırasıyla %7,8 ve %2,3'dür (2,5,6) Bu veriler ışığında değerlendirme yapıldığında meme kanserindeki artış ve meme kanserine bağlı ölümler büyük dikkat çekmektedir.

Sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin artırılması, alkol alımının azaltılması, sigaranın bırakılması ve obezite ile mücadele ile uzun vadede meme kanseri görülme sıklığı azaltılabilir. Meme kanserinin erken dönemde saptanabilmesi ve uygun tedbirlerin alınması için nedene yönelik korumanın erken teşhis yöntemleri ile birlikte uygulanması başarıyı artırmaktadır (1,4,7).

Meme kanseri konusunda toplumda farkındalığın artması, tarama programlarının yaygınlaşmasıyla meme kanseri erken evrede yakalanabilen bir hastalık haline gelmiştir. Ancak meme kanseri çok heterojen bir hastalıktır, bazen erken evrede yakalanmasına rağmen daha agresif klinik seyir göstermekte, henüz tümör çapı küçük olmasına rağmen aksiller lenf nodu ve uzak metastaz ile kendini gösterebilmektedir. Tümör çapı, grade, lenf nodu tutulumu, hormon reseptör durumu meme kanserinde doğrudan klinik sonucu etkileyen faktörlerdir. Genomik teknolojilerde ilerlemeler sayesinde tümörün morfolojik özellikleri yanısıra biyolojik özelliklerinin klinik gidişi direkt olarak etkilediği farkedilmiştir. Moleküler subtiplerin belirlenmesi agresif klinik seyir gösterebilecek, nüks ve uzak metastazlar yapabilecek bu

nedenlede yakın takip ve uygun sistemik tedavi gerektirektirecek alt gruplar kadar, çok iyi klinik seyir gösterecek olguları predikte etmekte faydalıdır. Tümörün moleküler subtipinin belirlenmesi prognoz kadar spesifik tedavi ajanlarının kullanılmasında yol göstericidir.

2013 yılında yapılan St. Gallen Consensus Konferansında tümörün ER, PR, HER-2 durumu ve proliferatif aktiviteyi gösteren Ki-67 değerine göre meme kanseri Luminal A, Luminal B, Luminal-HER2 , HER2 ve Triple Negatif olmak üzere 5 alt tip olarak sınıflandırılmıştır (9).

Bu çalışmada meme kanserinin moleküler alt tipleriyle aksiller lenf nod pozitifliği ve tümör büyüklüğü arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Günümüzde meme kanserinin sık görülmesi, erken evrede tanı alma olanağı olması nedeniyle hastalığın önemini daha da artırmaktadır (11). 1948-1985 yılları arasında kadınlarda kanser nedeniyle ölümlerin %80'i meme kanserine bağlı iken 1985'den sonra ise %18'e, GLOBOCAN 2012 raporuna göre ise bu oran 14,7'ye düşmüştür (2,12).

Dünya genelinde kadınlarda insidansı ve mortalitesi en yüksek olan kanser türü memekanseridir. IARC'ın tahminlerine göre tüm kadın kanserlerinin %25,1'ini meme kanseri oluşturmaktadır (2). Bununla birlikte, 2012 yılında meme kanserli yeni hasta sayısı 1.671.149, meme kanserinden kaybedilen kadın sayısı 521.907 olduğu tahmin edilmektedir (10).

Amerikalı bir kadında yaşam süresi boyunca meme kanseri gelişme olasılığı %12,5 , meme kanserinden ölüm olasılığı ise %3,4 olarak saptanmıştır (13). Meme kanseri 30 yaşından önce nadir görülmekte olup, bu yaştan sonra hızla artmaktadır. Menapoz döneminde sıklığı azalmasına rağmen yavaş bir eğilimle sürekli şekilde artış gözlenmektedir (14).

Ülkemiz açısından kadınlar arasında en sık görülen on kanser tipi içerisinde insidansı yüz binde 38,6 olan meme kanseri birinci sırada bulunmaktadır (15). Sağlık Bakanlığı 2009 yılı verilerine göre her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Vakaların %42,5'inin 15-49 yaş aralığında olduğu saptamıştır. Farklı yaş gruplarında 100.000 kişideki insidans sırasıyla 50,8 (35-39 yaş), 81,1 (40- 44 yaş) ve 109,1 (45-49 yaş) olarak saptanmıştır (16).

Meme kanserinin dünyadaki sıklığında ve mortalitesinde 1990-2002 yıllarını kapsayan oniki yıllık sürede %25'lik bir artış görülmüştür. Ancak, bunun aksine gelişmiş ülkelerden biri olan ABD'de 1978-2003 arasını kapsyan 25 yıllık süreç içerisinde mortalitede %50'lik bir düşüş saptanmıştır. Bu düşüşün tarama ile erken tanı ve etkin tedaviye bağlı olduğu düşünülmektedir (17).

Meme kanseri sıklığı coğrafi farklılığa göre dünya genelinde ciddi bir değişim göstermektedir. Kadınlarda insidans hızı en düşük Doğu Afrika'da yüzbinde 19,3 iken en

yüksek Batı Avrupa'da yüzbinde 89,7'dir (1). Bununla birlikte orta ve alt gelir düzeyindeki ülkelerde meme kanseri sıklığında belirgin artışlar görülmektedir. Dünya'daki meme kanseri sıklığı, 1990 yılından itibaren her yıl %0,5'lik artış göstermektedir. Çin'deki yıllık artış oranı ise, %3-4 civarındadır. Hindistan'da 15 yıl önce serviks kanseri en sık kanser iken, bugün meme kanseri en sık görülen kadın kanseri olmuştur (18).

Meme kanserli kadın hastalarda tüm evrelere göre 5 yıllık prevalans oranları, az gelişmiş bölgelerde %34,1 iken, çok gelişmiş bölgelerde %38,5 olarak rapor edilmektedir. Görülen bu farklılık, çok gelişmiş olan bölgelerde tarama aracı olan mamografinin erken tanı ve daha iyi tedavi olanaklarına ulaşmayı sağladığı düşündürebilir. Meme kanseri mortalite oranı; çok gelişmiş bölgelerde %15,4 az gelişmiş bölgelerde ise %14,3'dür (2).

Ülkemizde mevcut verilere göre meme kanseri sıklığının, doğu bölgelerimizde yüzbinde 20, batı bölgelerimizde ise yüzbinde 40-50 olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakamlardan yola çıkılarak, Türkiye'de meme kanserine yakalanan kadın saysının her yıl yaklaşık olarak on bin kadar olduğu hesaplanabilir (18). Ülkemizin doğusu ile batısı arasında gözlenen bu farklılık, batı bölgelerindeki hayatın batı toplumlarındakine benzerliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kadınlarda erken menarş (<12 yaş), geç doğum (>30 yaş), geç menopoz (>55 yaş), daha fazla hormon replasman tedavisi alma, daha kısa laktasyon süresi ve beslenme alışkanlıklarında gözlenen değişiklikler, batı tipi yaşam biçiminin meme kanserinin insidans hızının artması ile ilgili öğeleri arasında sayılabilir (19-22).

2.2. MEME KANSERİ MORTALİTESİ

Malvezzi ve ark. tarafından DSÖ'nün ölüm veri tabanı kullanılarak 2013 yılına dair kansere bağlı mortalite oranları için tahmin modelleri geliştirmiş ve şu sonuçlar elde edilmiştir;

- Kadınlarda meme kanserine bağlı ölümlerde 2009 yılına kıyasla %7'lik düşüş olacaktır,
- Kadınlarda kansere bağlı ölüm oranlarında özellikle meme, kolorektal ve mide kanserlerinde azalma izlenecektir, ki 1990 yılında meme kanserine bağlı ölümlerde pik gözlenmiş ve o tarih itibariyle düşüş göstermektedir,
- Her ne kadar kadınlarda meme kanserine bağlı mortalite oranları daha yüksek olsa da akciğer kanserine bağlı mortalite oranları artmaya devam edecek ve aralarındaki fark azalacaktır (meme kanseri için 14,6/100.000, akciğer kanseri için 13,9/100.000),

- Kadınlarda meme kanserine bağlı mortalite oranlarındaki düşüş devam edecektir. Bu düşüş Hormon Replasman Tedavisi (HRT)'nin kullanımındaki azalmaya bağlanabileceği belirtilmiştir (23).

Gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde meme kanserinin önümüzdeki yıllarda da artmaya devam edeceği tahmin edilmektedir. Bu artışın nedenleri şöyle sıralanabilir (20,22,24);

1. Yaşam tarzının değişmesi (batı tipi yaşam)
2. Farkındalık ve fırsatçı taramanın artması
3. Yaşam süresinin uzaması
4. Nüfusun artması

2.3. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Tümörün çapı, aksiller lenf nodu tutulumunun olup olmadığı, histolojik tip, grade, ER ve C erbB-2 reseptör varlığı/yokluğu gibi özellikler hastalığın ilerideki seyrini ve sistemik tedaviye yanıtını etkilemektedir (26). Meme kanserine etki eden prognostik ve prediktif faktörler Tablo 2.1'de gösterilmiştir (27).

2.3.1. Primer tümör boyutu

Tümörün klinik büyüklüğü ile prognoz yakından ilişkilidir, primer tümör büyüklüğü ile uzak metastaz gelişimi arasında sıkı bir ilişki vardır.

2.3.2. Aksiller lenf nodu tutulumu

Meme kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör, aksiller lenf nodlarının metastaz içerip içermediği, eğer içeriyorsa tutulan lenf nodu sayısıdır. Tümör çapı arttıkça aksiller lenf nodu tutulumu da artar. T1a tümörlerde aksiller lenf nodu metastazı riski % 8 iken, T1b tümörlerde bu risk %12'ye çıkmaktadır (28).

Tablo 2.1: İnvaziv meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler

Tümöre Bağlı Faktörler	Hastaya Bağlı Faktörler
Tümörün çapı	Yaş

Nodal tutulum	Menopozal durum
Histolojik/Nükleer grade	Aile hikayesi
Lenfatik/Vasküler invazyon	Daha önce meme kanseri hikayesi
Patolojik evre	İmmünosüpresyon
Hormon reseptör durumu	Beslenme
DNA içeriği (ploidi, S-faz fraksiyonu)	Daha önceki kemoterapi
Yaygın intraduktal komponent	Daha önceki radyoterapi

2.3.3. Histolojik tip

Metaplastik, inflamatuar ve lipidden zengin kanser varlığı kötü prognoz göstergesidir.

2.3.4. Nükleer veya histolojik grade

Grade 1-2 olması iyi prognozu, grade 3 olması ise kötü prognozu göstermektedir (29).

2.3.5. Hastanın yaşı

Hastanın yaşı kadınlarda <35 ise meme kanseri prognozu daha kötü seyirlidir. Bunun nedeni yaşlanmayla beraber grade III histoloji, lenfatik invazyon, mononükleer hücre infiltrasyonu gibi kötü prognostik faktörlerin azalması olarak belirtilmiştir (30).

2.3.6. Tümörün proliferasyon hızı

Timidin işaretleme indeksi (Tİİ), S-faz fraksiyonu ve Ki-67 seviyelerine bakılmaktadır. Yüksek Ki-67, S-faz fraksiyonu ve Tİİ değerleri olumsuz prognostik faktörler olarak belirtilmektedir (31-33).

2.3.7. Östrojen ve Progesteron Reseptörleri

Östrojen reseptörü (ER) (-) tümörler, kötü diferansiye ve yüksek proliferasyon hızına sahiptirler ve hormonal tedaviye yanıt alınmamaktadır. Hormon (+) meme kanserinde, hastalıksız sağkalım oranı hormon reseptör (-) olanlara göre daha yüksektir (34).

2.3.8. Büyüme faktörleri ve reseptörleri

HER-2 neu (c-erbB-2), prognostik değeri en iyi bilinen büyüme reseptörü, p185 isimli epidermal growth faktör (EGF) ailesinde yer alan bir glikoproteini kodlamaktadır. HER-2 neu

(c-erbB-2) pozitifliği yüksek histolojik grade, progesterone reseptörü (PR) ve ER negatif, yüksek oranda proliferasyon gösteren ve lenf nodu pozitif meme kanserlerinde daha sık karşılaşılmaktadır (35,36). Genellikle sağkalımda gerçekleşen bir azalma ile c-erbB-2 pozitifliği arasında bir ilişki mevcut olduğu gözlenmektedir. c-erbB-2'nin amplifikasyonu ya da ekspresyonunun daha sık olarak agresif meme kanserlerinde görüldüğü rapor edilmiştir (37). Buna ek olarak konservatif tedavi sürecinden sonra ortaya çıkan lokal nüks ile c-erbB-2 ilişkisi incelenmiş, lokal nüks oranının c-erbB-2 pozitif tümörler içerisinde negatif olanlara gore istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (38).

C-erbB-2 ekspresyonun hastalıksız sağkalım, lokal nüks, aksiller lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğu ve meme kanserlerinde prognostik faktör olabileceğine yönelik araştırmalar bulunmaktadır (39).

2.3.9. Vasküler invazyon

Lenfatik ve vasküler yolla meme kanseri bir çok organa uzak metastaz yapabilmektedir. Gerçekleştirilen otopsi serisi sonuçlarında, her ne kadar bazı farklılıklar görülsede en sık tutulan organların daha çok kemik, akciğer ve karaciğer olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber diğerlerine göre daha az görülmesine rağmen beyin metastazı da sık görülenler arasındadır (40,41).

2.4. MEME KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI

Kadın memesinin yapısına bakıldığında 6–10 adet kanallar sistemi bulunduğu görülmektedir. Bu kanalların her biri meme başından başlamakta ve giderek daha ince dallara ayrılmakta ve terminal duktus lobul birimlerini oluşturarak son bulmaktadır. Üzüm salkımı benzeri keseciklerden oluşan terminal duktus lobul birimleri, tek bir duktusa açılmaktadır. Bu üzüm salkımı benzeri kesecikler arasında hormona duyarlı stroma bulunmaktadır. Keseciklerin her biri, bazal membran üzerinde miyoepitelyal hücreler ve bunların üzerinde lümene bakan epitel hücrelerinden meydana gelmektedir. Günümüzde kabul gören histopatolojik sınıflama, tümör özelliklerine ve kaynak hücrelere göredir. Meme tümörlerinin %90'ını invaziv duktal karsinom (İDK) ya da invaziv lobuler karsinom (İLK) oluşturmaktadır. Duktal tip, meme kanserlerinin %80'ini oluşturmakla beraber, tübüler, mikropapiller, medüller gibi alt tiplere ayrılmaktadır. Bununla birlikte duktal karsinomaların %80'i hiç bir alt tipe uymayan (NOS: not otherwise specified) olarak isimlendirilen tipten oluşmaktadır. Meme kanserlerinin yaklaşık

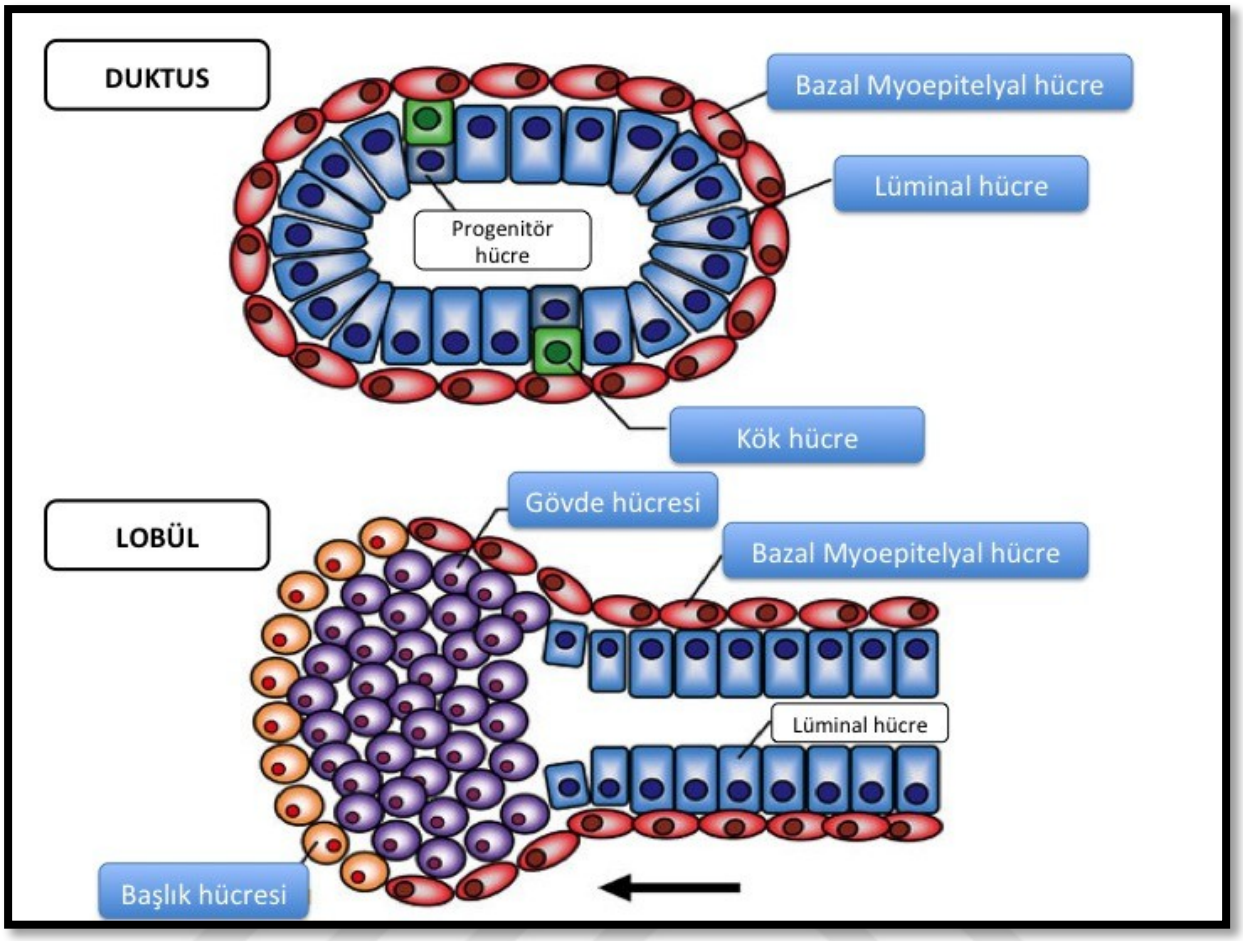
%10-15'ini oluşturan İLK, İDK farklı olarak duktus yapısı meydana getirmemektedir (42). DSÖ 2003 Sınıflaması'na göre epitelyal meme kanserlerinin alt tipleri Tablo 2.2'de belirtilmiştir (43).

Tablo 2.2. DSÖ 2003 sınıflamasına göre memenin epitelyal kanserleri sınıflaması (43)

İnvaziv duktal karsinom, NOS tip	İnvaziv lobüler karsinom
Tübüler karsinom	İnvaziv kribriform karsinom
Medüller karsinom	Müsin oluşturan karsinomlar
Nöroendokrin karsinomlar	İnvaziv papiller karsinom
İnvaziv mikropapiller karsinom	Apokrin karsinom
Metaplastik karsinom	Lipitten zengin karsinom
Sekretuar karsinom	Onkosiitk karsinom
Adenokistik karsinom	Asinik karsinom
Sebase karsinom	Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom
İnflamatuar karsinom	Lobüler neoplazi
İntaduktal proliferative lezyonlar	Mikroinvaziv Karsinom
Benign epitelyal proliferasyonlar	

2.5. MEME KANSERİNİN MOLEKÜLER ALT TİPLERİ

Normal meme dokusunda kanal veya lobüllerin lümenini kaplayan tek sıra halindeki hücre tabakasını meydana getirenler Lüminal epitel hücreler iken, bu hücreleri çevreleyen ikincil hücre katmanını oluşturanlar ise Bazal miyoepitelyal hücrelerdir. Lüminal hücreleri çevreleyen bu katman bazal membrana doğrudan temas etmektedir (44). Belirtilen bu iki ana epitel hücre tipinin gen ekspresyon profiline göre meme kanserinin alt-tipleri adlandırılmıştır. Şekil 1’de Meme dokusunun yapısal bileşenlerini meydana getiren hücrelerin yerleşimi şematize edilmiştir.

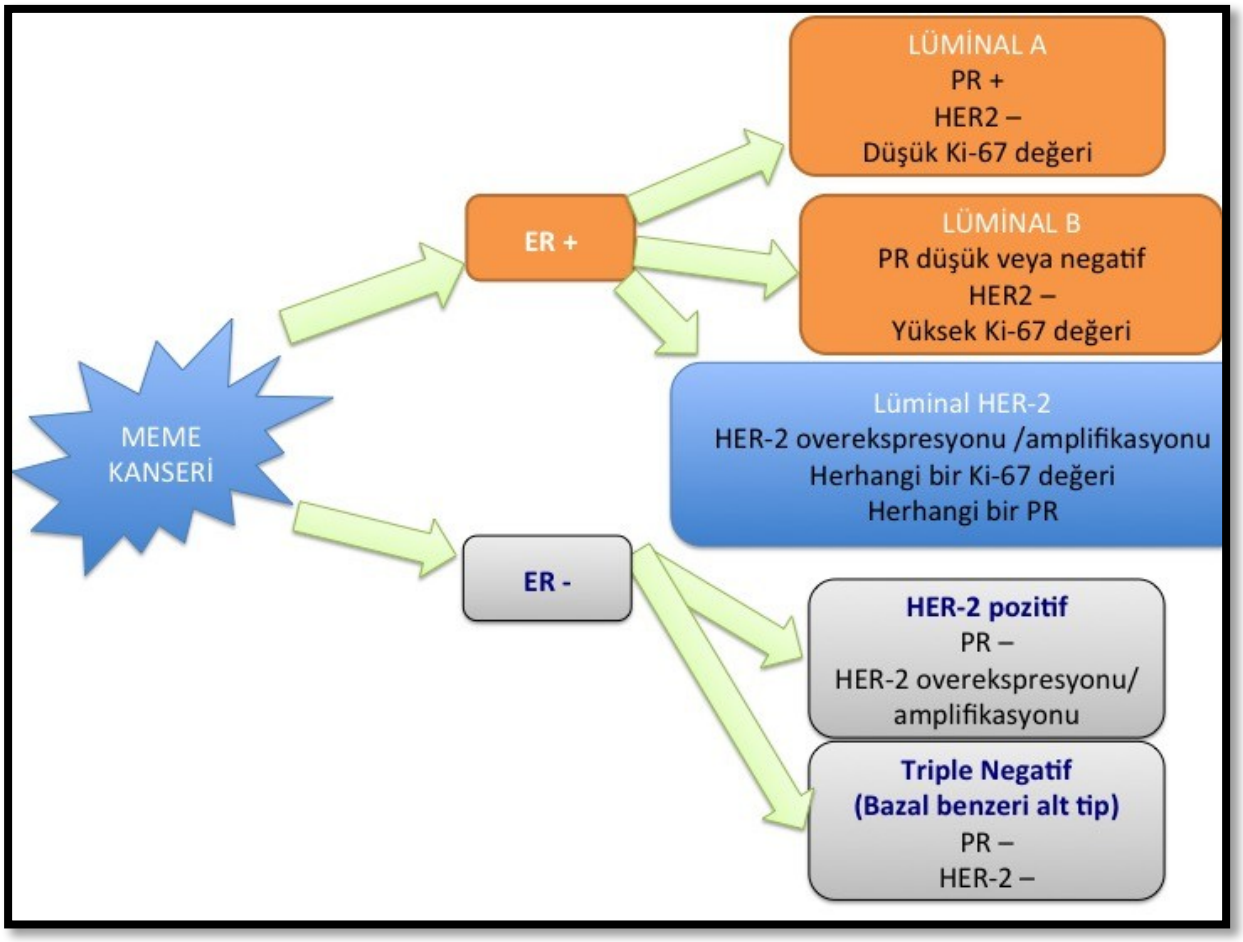


Şekil 1: Meme dokusu hücreleri ve memenin dukto-lobüler (kanal-lobül) yapısı

Gen mikrodizin analizlerine göre; meme kanseri ER pozitif ve ER-negatif olmak üzere iki temel alt-tipe ayrılmakta, sonrasında ise farklı biyolojik ve klinik özelliklere göre ek alt gruplara ayrılmaktadır (Şekil 2) (45). Meme kanserlerinin yaklaşık %75'i ER ve/veya PR pozitifliği gösterir. ER pozitif tümörler karakteristik olarak lüminal epitel hücrelere özgü genleri ifade ettiğinden dolayı bu alt-grup "Lüminal" olarak isimlendirilmiştir. Lüminal grup ise kendi içerisinde Lüminal A ve B olmak üzere iki alt gruba daha ayrılmaktadır (44).

Hücre çoğalması ile ilişkili olan Ki-67 isimli bir nükleer protein bulunmaktadır. Bu Ki-67 antijeninin en yaygın analiz yöntemi immünohistokimyasal değerlendirmedir. Normal meme dokusundan yapılan örneklerde ER negatif hücrelerde Ki-67 düşük seviyede eksprese olmakta iken, ER pozitif hücrelerde saptanmamaktadır (46-49). 2013 yılında 13.'sü düzenlenen St Gallen Uluslararası Meme Kanseri Konferansında Lüminal A ve Lüminal B alt tiplerinin ayırımda Ki-67 için cut-off değeri % 20 olarak belirlenmiştir. Ki-67 yüksek tanımı ≥%20 için geçerlidir (9).

Östrojen reseptörü negatif tümörler meme kanserinin %20-25'ini oluşturur. ER-negatif kanserler HER-2 pozitif ve triple negatif (bazal-benzeri) olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır (45). HER-2 pozitif tümörler, HER2 gen amplifikasyonuna sahiptirler veya bu yolakla ilişkili genleri yüksek seviyede eksprese ederler (50). Triple negatif alt-tipe ait tümörler sitokeratin (CK: cytokeratin) 5, CK14, CK17 ve laminin gibi bazal/miyoepitel belirteçleri yüksek seviyede barındırmaktadır. Bu grubun en önemli özelliği ER, PR ve HER2 reseptörlerine rastlanmamasıdır. Triple negatif ismi de bu reseptörlerin olmamasından kaynaklanmaktadır (51).



Şekil 2: Meme kanserinin moleküler sınıflandırması (9,45).

Meme kanserinin yeni tanımlanan alt-tiplerinden biri olan Claudin- low klaudin genini düşük düzeyde eksprese etmesi nedeniyle bu şekilde isimlendirilmiştir. Klaudin-düşük alt-tip, sıkı bağlantı bölgelerinin ve hücre adezyon molekülleri olan klaudin 3, klaudin 4, klaudin 7, occludin ve E- kaderin ile ilgili genlerin düşük düzeyde ifade olmalarıyla karakterizedir. Bu tümörlerde hücre çoğalmasıyla ilişkili genler düşük düzeyde ifade olmasına rağmen kötü prognoz görülmektedir. Epitelyal mezenkimal geçiş ve mezenkimal farklılaşma ile ilgili

genlerin ekspresyonları sebebiyle “kanser kök hücre” fenotipi kazanırlar. İmmünhistokimyasal olarak üçlü negatif olarak nitelendirilmelerine rağmen vakaların yaklaşık %20’sinin hormon reseptörü pozitifliği de gösterebileceği bildirilmiştir (44,52).

Meme kanserinin en son tanımlanan alt-tipi ise Moleküler Apokrin Tümörler (Molecular Apocrin Tumors)’dir. Bu tümörler immünhistokimyasal olarak ER (-), PR (-) ve androjen reseptörü (AR) pozitiftir (44).

2.5.1. Lüminal A

Lüminal A, meme kanserlerinde %50-60 sıklıkta görülen en sık rastlanan alt tipdir. Meme kanallarının lüminal epitel hattı boyunca ER transkripsyon faktörünün aktive ettiği genlerin ekspresyonuyla karakterizedir. Hücre proliferasyonuyla ilgili genleri ise düşük düzeyde eksprese edilmektedir. İmmünhistokimyasal profili ER, PR, Bcl-2, lüminal CK 8/18 pozitif; HER2 negatiftir. Düşük histolojik evre göstermekle beraber GATA3 biyobelirteçleri yüksek seviyededir. Bu alt-tipteki meme kanserli olgular iyi prognozludur ve diğer alt-tiplere göre önemli ölçüde düşük relaps oranı göstermektedir. Relapstan sonra sağkalım süresi de uzun (ortanca 2,2 yıl) seyretmektedir. Ancak, relapslar farklı organ metastazları ile ortaya çıkabilmektedir. Yüksek oranda kemik metastazı, düşük oranlarda ise merkezi sinir sistemi, karaciğer ve akciğer metastazları gözlenebilmektedir (52).

2.5.2. Lüminal B

Meme kanserlerinin %10-20’sini Lüminal B alt-tipinden meydana gelmektedir. Lüminal A’ya göre daha agresif seyirli ve kötü prognozludur. ER düzeyi Lüminal A alt-tipine göre daha düşüktür. Memenin lüminal epitel içeriklerinin, örneğin lüminal sitokeratinlerin CK8/18, ER ve ER aktivasyonunuyla-ilişkili genlerin (siklin D1 gibi) ekspresyon paternini taşımaktadır. İki alt-tip arasındaki esas biyolojik farklılık, MKI67, MYBL2 ve siklin B1 gibi proliferasyon genlerinin ekspresyonlarındaki artıştan kaynaklanmaktadır. Lüminal B alt tipinde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve HER2 ekspresyonu da gözlenebilmektedir. Meme kanserinde, fosfatidilinozitol 3 kinaz (PI3K) sinyal yolağı aktivasyonu mevcuttur. ERBB2/HER2 aktivasyonu, PTEN gibi negatif düzenleyicilerin kaybı, Akt ve PIK3CA amplifikasyonları meme kanserinde gösterilmiştir. Preklinik çalışmalar PI3K sinyal yolağında yer alan genlerin ekspresyon artışını Lüminal B alt-tipindeki meme kanserlerinin bir özelliği olarak tanımlamıştır (52-56).

2.5.3. HER-2 Pozitif

Meme kanserleri içerisinde %15-20'lik bir oranı HER-2 pozitif alt-tipi oluşturmaktadır. EGFR ailesi içerisinde yer alan bir reseptör tirozin kinaz (RTK) olan HER-2, 17q12 kromozom bölgesinde bulunmaktadır. HER-2 pozitif alt tip, HER-2 geni ve HER-2 sinyal yolağıyla bağlantılı genlerin ortaya çıkan yüksek ekspresyonuyla ya da amplifikasyonuyla karakterize edilmektedir (52,56). HER-2'nin alt sinyal yolaklarına sinyal iletebilmesi için diğer ERBB (HER olarak da bilinir) ailesi üyeleri (EGFR, ERBB3, ERBB4) ile dimerizasyonun veya oligomerizasyonun gerçekleşmesi lazımdır. HER-2 geninin amplifiye olması halinde rastgele dimerizasyonlar oluşmakta ve sinyal iletiminde artış gözlenmektedir (56).

Hücresel proliferasyonla ilişkili genler HER-2 pozitif tümörlerde aşırı düzeyde ifade bulmaktadır. Bu alt tipin %75'i ileri histolojik evrede olup, %40'tan fazlası p53 mutasyonlarını taşımaktadır. İmmünhistokimyasal profili; ER negatif/HER-2 pozitif olan tümörlerin sadece %70'inin HER2 proteinini aşırı düzeyde eksprese ettiği saptanmıştır. Ayrıca, mikrodizin analizlerine göre bütün HER2 amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu gösteren tümörlerin de bu alt gruba dahil edilemeyeceği sonucuna varılmıştır. Örneğin, klinik olarak ER/HER-2 pozitif tümörlerin önemli bir bölümü moleküler olarak Lüminal B alt grubunda yer almaktadır. HER-2 amplifikasyonuna sahip tümörler de kendi aralarında klinik sağkalım açısından 3 alt-gruba ayrılmaktadır. İlk grup, %12 oranında 10 yıllık sağkalım göstermekte ve kötü prognozludur. Diğer gruplar ise, %50 ve %55 oranlarında 10 yıllık sağkalım göstermektedir. Bu durum, tümörlerin iyi ve kötü prognoza göre derecelendirilmesini sağlamış ve HER-2'nin prognostik belirteç olarak kullanılmasına yol açmıştır (52).

2.5.4. Triple Negatif

Meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturan bu alt grup, sıklıkla bazal/miyoepitel hücre belirteçlerini yüksek düzeyde eksprese etmektedir. Bunlar, yüksek moleküler ağırlık gösteren sitokeratinler CK5, CK6, CK14, CK17, vimentin, P-kaderin, caveolin1, caveolin2, nestin, CD44 ve EGFR'dir. Ayrıca, lüminal epitel genleri olan CK8/18 ve c-Kit de eksprese edebilirler. Ancak, bu genlerin ifade seviyeleri lüminal alt-tipteki kanserlerden belirgin seviyede düşüktür. Bu tümörler yüksek mitotik indeks, nekroz, yayılım ve belirgin lenfositik infiltrasyon ile karakterize İDK özelliklerine sahip olmakla beraber, sıklıkla merkezi sinir sistemine ve lenf nodlarına metastaz yapmaktadır. İmmünhistokimyasal profili, ER-, PR- ve HER-2 negatiftir. Bazal-benzeri alt-tipi belirlemek için immünhistokimyasal olarak 5 belirteç belirlenmiştir: ER, PR, HER2, EGFR ve CK5/6 (52). Bu tip kanserlerde integrin moleküllerinin ekspresyonunda da

düzensizlikler saptanmıştır. Bazal benzeri meme kanseriyle bağlantılı bir çok gen, hücre proliferasyonunu, sağ kalımı, migrasyonu ve invazyonu desteklemektedir. Bu süreçte birçok farklı sinyal yolağı rol oynamakla beraber mitojen-aktiflenmiş protein kinaz (MAPK), PI3K-AKT ve nükleer faktör-kB (NF-kB) en çok düzensizlik gösteren sinyal yolakları olduğu belirtilmiştir (44). Bazal-benzeri meme kanserinde Wnt sinyal yolağının aktivasyonu da gözlenmektedir. Sitoplazmada ve çekirdekte β-katenin birikimi söz konusudur. İnsan meme tümörlerinde ve fare modellerinde aktive olan Wnt sinyal yolağının meme tümörogenezini desteklediği gösterilmiştir (57,58) .

Triple negatif tümörler taşıdıkları p53 mutasyonları nedeniyle lüminal alt-tipteki tümörlere göre daha agresif ve daha kötü prognoz göstermektedir. DNA tamir mekaznizmasında önemli bir rolü olan BRCA1 geninde germ line mutasyon taşıyan tümörlerde bu grubta yer almaktadır. BRCA1'in mutasyonları nedeniyle inaktivasyonu, tümör büyümesiyle ilişkili genetik instabilitenin oluşmasına yol açmaktadır (52).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. Çalışma tasarımı

Çalışma, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ‘de tarafımızca meme kanseri nedeniyle opere edilen 284 hastanın bulguları retrospeksif olarak değerlendirilerek yapıldı.

3.2. Çalışma merkezi

Çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi’de yapılmıştır.

3.3.1. Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

a. Histopatolojik olarak meme kanseri almış klinikopatolojik bulguları ve moleküler tiplendirilmesi yapılmış hastalar.

3.3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

a) Neoadjuvan tedavi alıp aksillanın histopatolojik durumu başlangıçta bilinmeyen hastalar
b) İnsitu olan olgular

3.4. Verilerin toplanması

Çalışmaya alınan olgulara ait verilere, HİS elektronik veri tabanından ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Bu verilerin toplanması aşamasında her hastaya birer adet Hasta İzlem Formu (EK-1) oluşturulmuştur.

3.4.1. Toplanan veriler

Çalışmaya alınan olgularla ilgili kaydedilen veriler aşağıda yer almaktadır:

1) Demografik özellikler (yaş, cinsiyet)
2) Ameliyat Tarihi
3) Tümör tipi
4) Tümör Çapı
5) NG grade
6) İnsutu Komponent

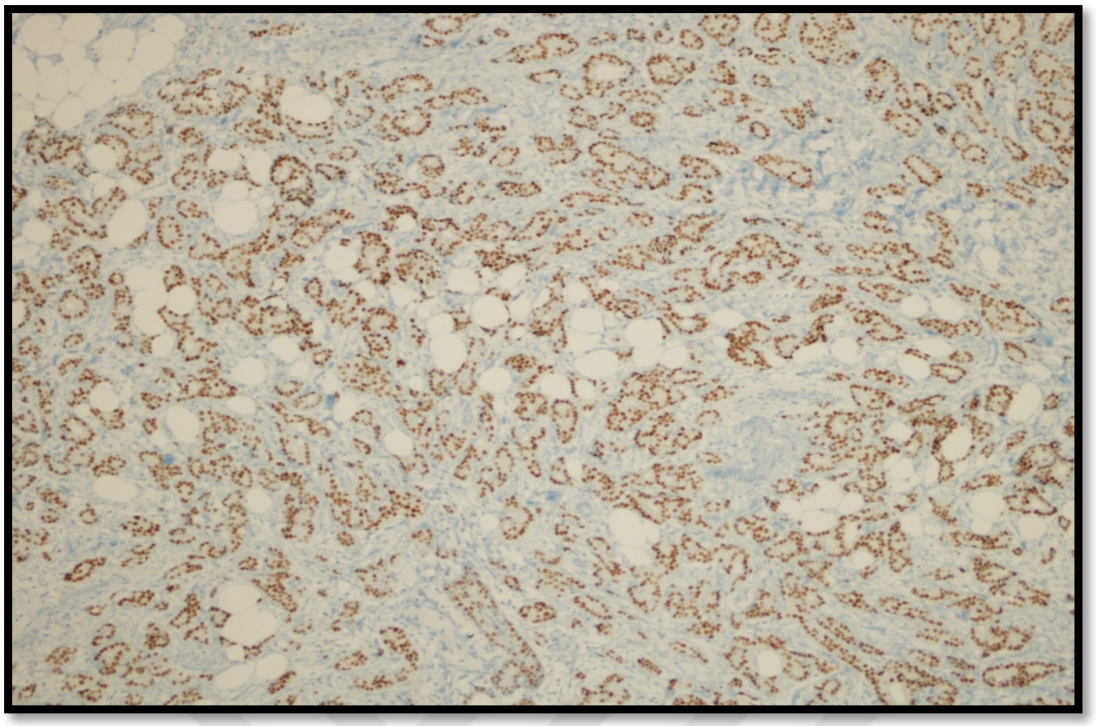
7) Nekroz
8) Perinöral İnvazyon
9) Peritümöral Lenfotik İnfitrasyon
10) Paget Hastalığı
11) Multifokalite
12) Multisentrisite
13) Ekstra kapsüler invazyon
14) Aksiller diseksiyon
15) Estrojen Reseptörü
16) Progesteron Reseptörü
17) HER-2
18) Sentinel Lenf Nodu Biyopsi
19) Toplam Lenf Nodu Sayısı / Pozitif Lenf Nodu Saysı
20) Metastaz çapı
21) Yerleşimi
22) Hangi Cerrahi yöntem uygulandığı

3.5. Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Değerlendirme

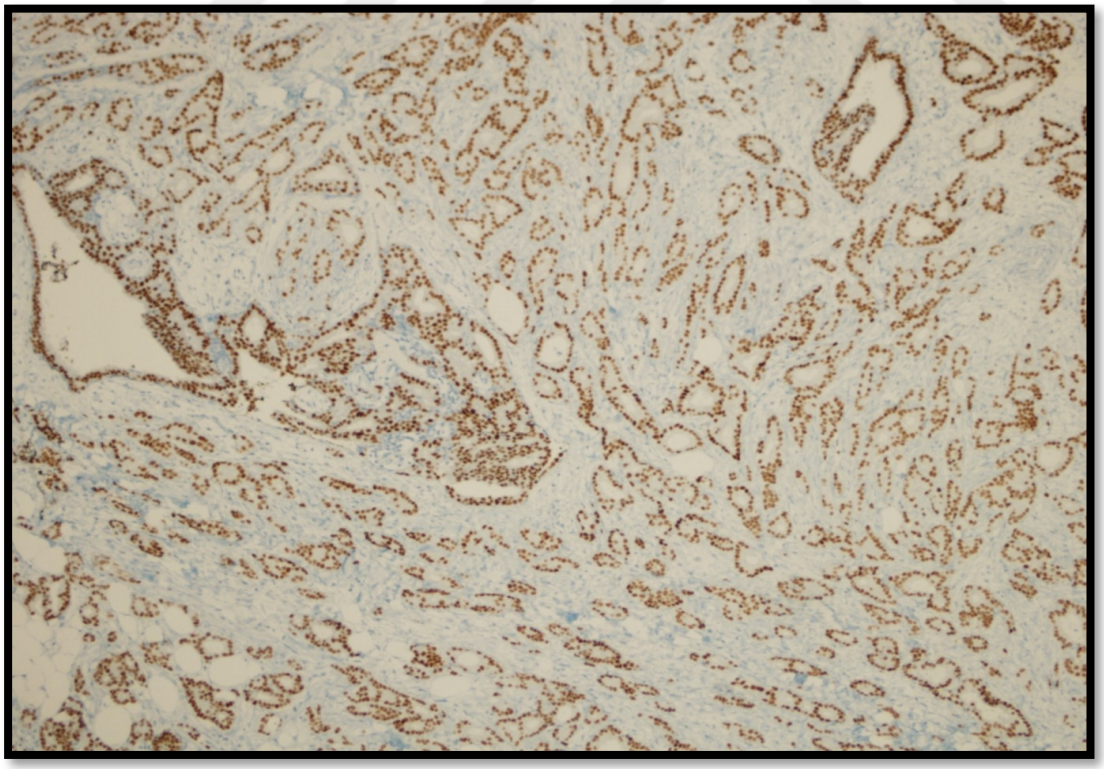
Tüm histopatolojik ve immunohistopatolojik değerlendirmeler Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji laboratuvarında yapıldı.

Rezeksiyon piyesleri; CAP (College of American Pathologist) protokolü temel alınarak makroksopik ve mikroskopik olarak incelendi. Rutin parafin doku takibinden sonra parafin bloklar hazırlanarak kesitler hematoksilen-eozin (H&E) ile boyandı. Gerekli immunhistokimyasal incelemeler yapıldı. Tümör çapı, makroskopik ve /veya mikroksopik olarak değerlendirildi. Tümör grade'i Bloom-Richardson skorlama sistemine göre hesaplandı (tubul oluşumu, pleomorfizim, mitoz). Diğer histopatolojik parametreler ve lenf nodlarının durumu H&E ile boyalı preparatlar değerlendirilerek raporlandı.

İçerisinde pozitif internal kontrolleri olan tümör blokları seçildi ve bu bloklarda immunhistokimyasal inceleme yapıldı. ER ve PR için Allred skorlama sistemi kullanıldı. Nükleer boyanma yüzdesi ve boyanma şiddetine göre skorlandı. Toplam skor 3 ve üzeri pozitif olarak kabul edildi.

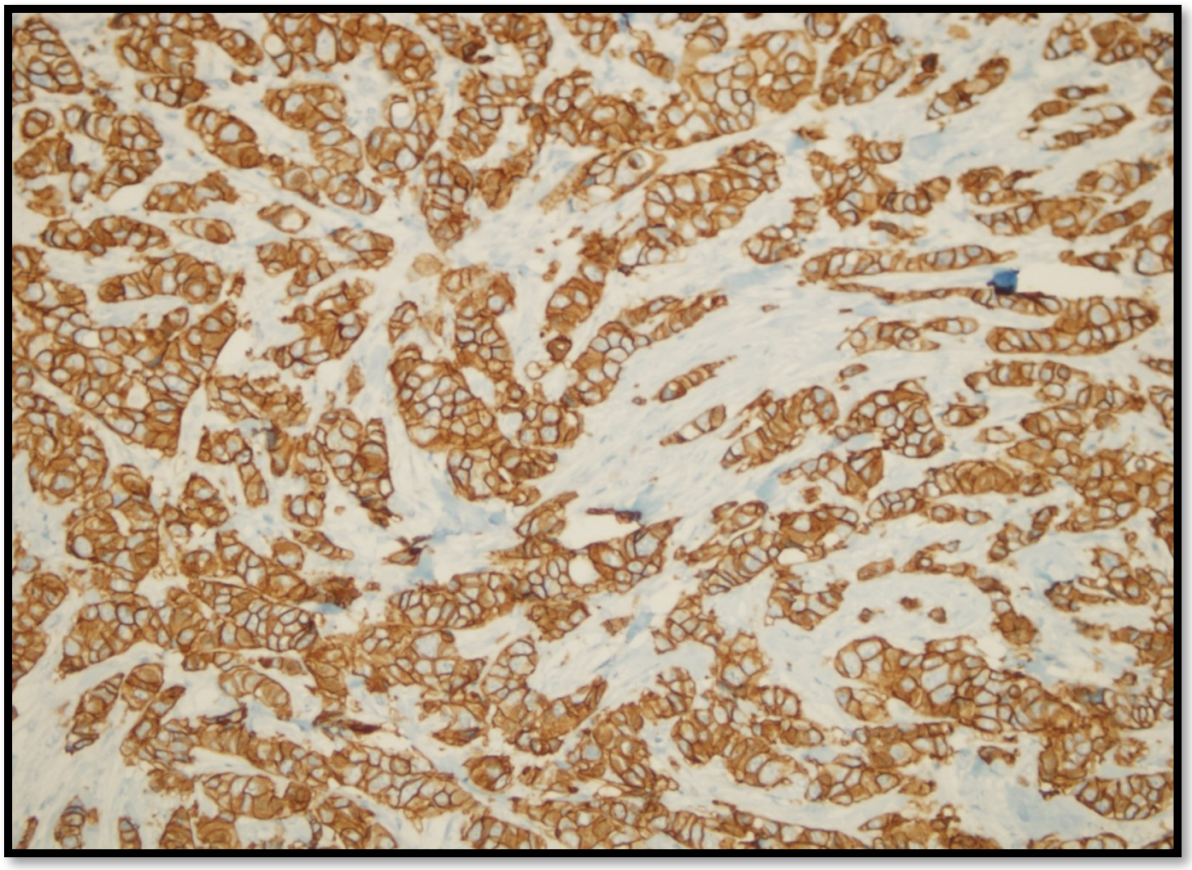


Resim 1: ER ile tümör hücrelerinde %100 oranında kuvvetli nükleer pozitif boyanma, immunhistokimyasal boyama, x100



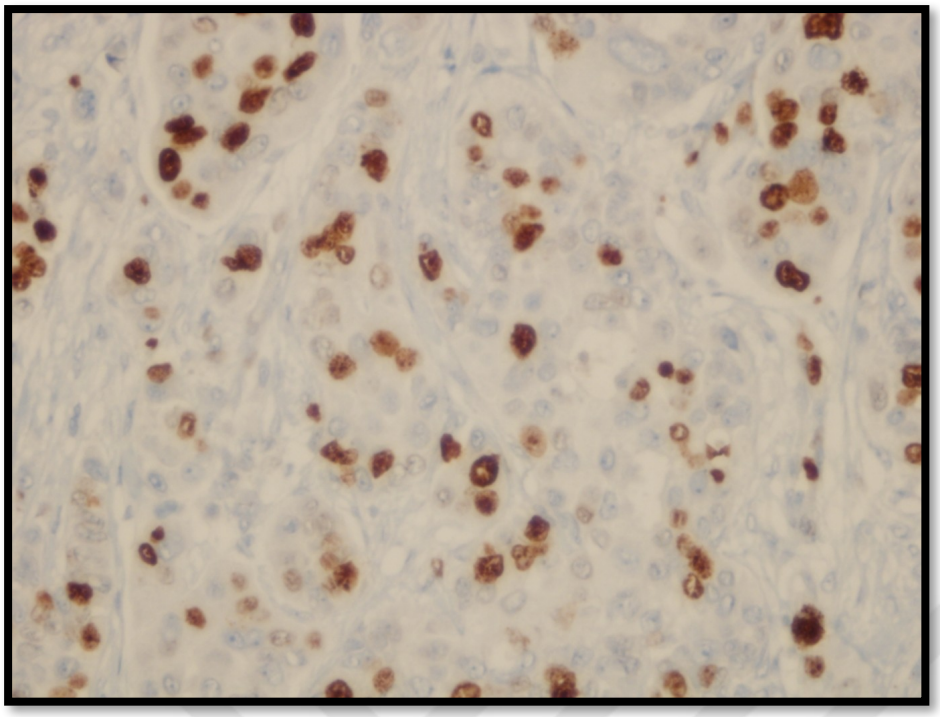
Resim 2: PR ile tümör hücrelerinde %100 oranında kuvvetli nükleer pozitif boyanma, immunhistokimyasal boyama, x100

Her-2 neu için ise membranöz komplet ve inkomplet boyanmanın varlığı, yaygınlığı ve şiddeti değerlendirildi. %10 üzerinde komplet ve kuvvetli boyanma skor 3 olarak değerlendirildi ve sonuç pozitif olarak raporladı. %10'dan fazla inkomplet zayıf veya orta şiddette boyanma ya da %10 'dan az kuvvetli komplet boyanma skor 2 olarak kabul edildi ve takiben in situ hibridizasyon yapılarak sonuç kontrol edildi. %10'dan fazla ancak inkomplet soluk /belirsiz boyanmalar skor 1 olarak değerlendirildi. Yine boyanmanın hiç olmaması ya da %10'dan az inkomplet soluk /belirsiz boyanmalar skor 0 olarak değerlendirildi**.**



Resim 3: Cerb B2 ile tümör hücrelerinin tamamında (%100) komplet kuvvetli membranöz boyanma, immunhistokimyasal boyama, x200

Proliferasyon indeksi için Ki-67 ile immunhistokimyasal inceleme yapıldı ve tümörün "hot spot" olduğu alanda 1000 hücre sayıldı. Pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi tesbit edildi. Klinik değerlendirmede "cut-off değeri" %14 olarak kabul edildi**.**



Resim 4: Ki67 ile tümör hücrelerinde %29 oranında nükleer boyanma (ki67 proliferasyon indeksi: %29), immunhistokimyasal boyama, x400

İmmunohistokimyasal değerlendirme ile moleküler sınıflama yapıldığında ; Tümörler 5 moleküler alt tipe ayrıldı:

- Luminal A (ER+ ve/veya PR+, HER-2 (-), Ki67<%14),
- Lumimal B (ER+ ve/veya PR+, HER-2 (-), Ki67>%14)
- Luminal HER-2 (ER+ ve/veya PR+, HER-2 (+)),
- HER-2 grubu (ER-, PR-, HER-2 (+)),
- Triple negatif grup (ER-, PR-, HER-2 (-))

3.6. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15, Inc, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (SD) ve parantez içinde en düşük ile en yüksek değer olarak verildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzdeler ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası farkı değerlendirmek için kategorik verilerde Pearson Ki- Kare ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. Univariate ve Multivariate logistik regresyon yöntemi kullnılarak odds ratio ve güven aralıkları hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak bütün testler için $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uyan 284 hastanın sonuçları değerlendirildi. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların yaş ortalaması 55,9±14,1 olup, hastaların %61'i 50 yaş üzerindedir. Hastaların çoğunda histopatolojik değerlendirme sonucu İDK tesbit edildi. Yaklaşık %90 olgunun tümörleri grade 2 ve 3 idi. Olgulara ait demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Hormon reseptörleri açısından değerlendirildiğinde olguların çoğunda ER ve PR pozitif olarak bulunmuştur. Ki-67 değerlendirmesi ancak % 69 olguda yapılabildi ve yaklaşık 2/3 olguda %14' ün üzerinde bulundu. Moleküler alt tiplerine göre olguların çoğu (%29.2) Luminal B iken triple negatif grup en az görülen moleküler alt tipti. Olguların çoğunda tümör 5 cm'den küçüktü ancak yaklaşık yarısında aksillada metastatik lenf nodu tesbit edilmişti (Tablo1).

50 yaş altındaki olguların yaklaşık yarısında ve en fazla grade 3 olgularda (%54) aksillada lenf nodu pozitifti. Hormon reseptör özellikleri ve HER-2 açısından değerlendirildiklerinde ise lenf nod metastazı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tesbit edilmedi (Tablo2)

Moleküler alt tipler ile aksiller lenf nodu pozitifliği beraber değerlendirildiğinde Luminal A hastaların %41,7'sinde (46/15), Luminal B hastaların %58'inde (81/47), Luminal HER2 hastaların %43,3'ünde (30/13), HER2 pozitif hastaların %72,7'sinde (22/16) ve triple negatiflerin %40'ında (30/12) lenf nodu pozitiftir ve gruplar arası bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0,05) (Tablo 2)(Grafik 2).

Tümör büyüklüğü ile aksiller lenf nod pozitifliği beraber değerlendirildiğinde beklendiği gibi 2cm'den küçük tümörlerde (T1) olguların çoğunda aksilla negatif olarak bulunurken, T4 hastaların tamamında lenf nodu pozitiftir ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 2) T4 tümörlerin Luminal B ve triple negative moleküler alt tipte olması dikkat çekicidir (Grafik 1).

Hasta ve tümöre ait özellikler lenf nodu pozitifliğine göre univariate ve multivariate analiz ile değerlendirildiğinde; univariate değerlendirmede yaş, histoloji, grade, ER, PR, HER2 reseptör pozitifliği, Ki-67 düzeylerine göre lenf nodu pozitifliğinde anlamlı bir farklılık saptanamazken, moleküler alt tiplerden HER2 pozitiflerde Luminal A alt tipine göre lenf nodu pozitifliği 3,73 kat fazla saptanmıştır (p=0,02).

Ayrıca tümör büyüklüklerine gore 2cm'den küçük tümörlere (T1) göre lenf nodu pozitifliği T2'lerde 2,81 kat, T3 lerde 5,01 kat ve T4 tümörlerde 2,79 kat daha fazla saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 3).

Multivariate değerlendirmede ise sadece tümör büyüklüğü anlamlı saptanmış olup diğer tümörlerde lenf nodu pozitifliği T1'e göre 5,02 kat fazla saptanmıştır ($p=0,03$) (Tablo 3).

Tablo 4.1: Demografik ve tümör özellikleri.

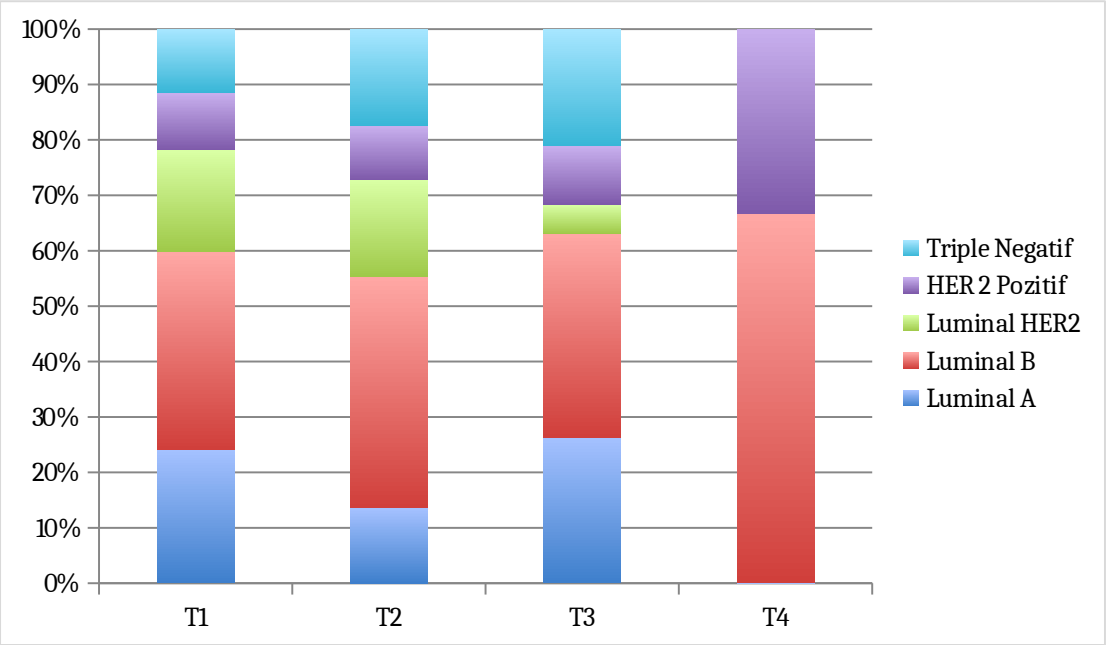
Özellik	**Sayı(Yüzde)**

Yaş (n=284)	<50	112(39)
	≥50	172(61)
Histoloji(n=284)	İDK	220(76)
	İLK	15(6)
	Diğer	49(18)
Grade (n=284)	1	24(9)
	2	133(47)
	3	123(43)
	Bilinmiyor	4(1)
ER(n=284)	Negatif	71(25)
	Pozitif	213(75)
PR(n=284)	Negatif	83(29)
	Pozitif	201(71)
Ki-67(n=284)	<%14	54(19)
	≥%14	142(50)
	Bilinmiyor	88(31)
HER2(n=284)	Negatif	214(75)
	Pozitif	58(21)
	Bilinmiyor	12(4)
Lenf Nodu	Negatif	131(46)
	Pozitif	147(52)
	Yapılmadı	4(1)
	Bilinmiyor	2(1)
Moleküler Alt tip	Luminal A	40(14)
	Luminal B	83(29)
	Luminal HER2	35(11)
	HER2 pozitif	22(11)
	Triple negatif	32(11)
	Bilinmiyor	72(24)
Tm Büyüklüğü	T1	126(44)
	T2	132(47)
	T3	23(8)
	T4	3(1)
TOPLAM		284(100)

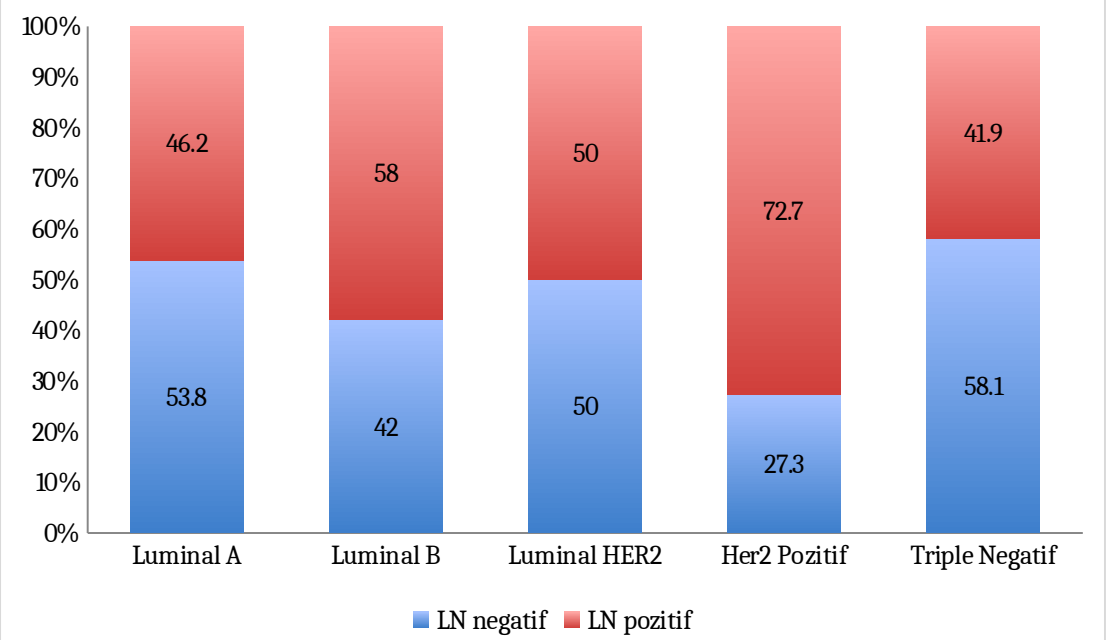
Tablo 2: Demografik ve tm özelliklerine göre lenf nodu pozitifliğinin değerlendirilmesi.

Özellik		**Lenf Nodu Negatif Sayı (%)**	**Lenf Nodu Pozitif Sayı (%)**	**p**
Yaş (n=284)	<50	51 (46,4)	59 (53,6)	0,83
	≥50	80 (47,6)	88 (52,4)	
Histoloji(n=284)	İDK	99 (45,6)	118 (54,4)	
	İLK	8 (53,3)	7 (46,7)	0,73
	Diğer	24 (52,2)	21 (47,8)	
Grade (n=284)	1	16 (66,7)	8 (33,3)	
	2	59 (45,0)	72 (55,0)	0,11
	3	52 (43,7)	67 (56,3)	
ER(n=284)	Negatif	32 (46,4)	37 (53,6)	0,88
	Pozitif	99 (47,4)	110 (52,6)	
PR(n=284)	Negatif	40 (48,8)	42 (51,2)	0,72
	Pozitif	91 (46,4)	105 (53,6)	
Kİ-67(n=185)	<%14	28 (53,8)	24 (46,2)	0,31
	≥%14	64 (45,7)	76 (54,3)	
HER2(n=257)	Negatif	101 (48,3)	108 (51,7)	0,40
	Pozitif	24 (42,1)	33 (57,9)	
Moleküler Alt tip	Luminal A	21 (53,8)	18 (46,2)	0,15
	Luminal B	34 (42,0)	47 (58,0)	
	Luminal HER2	17 (50,0)	17 (50,0)	
	HER2 pozitif	6 (27,3)	16 (72,7)	
	Triple negatif	18 (58,1)	13 (41,9)	
Tm Büyüklüğü	T1	77 (61,1)	49 (38,9)	**<0,001**
	T2	49 (38,0)	80 (62,0)	
	T3	5 (25,0)	15 (75,0)	
	T4	0 (0,0)	3 (100,0)	
TOPLAM				

Grafik 1: Hastaların Tümör büyüklüklerine göre Moleküler alt tiplerinin dağılımı.



Grafik 2: Hastaların moleküler alt tiplerine göre lenf nodu pozitifliğinin dağılımları.



Tablo 4.3: Demografik ve tm özelliklerine göre lenf nodu pozitifliğinin univariate karşılaştırılması.

		Univariate		Multivariate	
Özellik		**OR (%95 GA)**	**p**	**OR (%95 GA)**	**p**
Yaş	<50 vs ≥50	0,95 (0,58-1,53)	0,83	-	-
Histoloji	İDK vs İLK	0,73 (0,28-2,21)	0,63	-	-
	İDK vs Diğer	0,79 (0,43-1,72)	0,45	-	-
	İLK vs Diğer	1,0 (0,31-3,22)	1,00	-	-
Grade	1 vs 2	2,23 (0,47-5,42)	0,70	-	-
ER	Negatif vs pozitif	0,96 (0,55-1,65)	0,88	-	-
PR	Negatif vs Pozitif	1,09 (0,65-1,86)	0,71	-	-
Kİ-67(n=185)	<%14 vs ≥%14	1,38 (0,73 -2,26)	0,31	-	-
HER2(n=257)	Negatif vs Pozitif	1,14 (0,61-2,47)	0,58	-	-
Moleküler Alt tip	Luminal B vs A	1,95 (0,83-4,49)	0,11	-	-
	Luminal HER2 vs A	0,94 (0,40-2,85)	0,89	-	-
	HER2 pozitif vs A	3,99 (0,97-9,07)	**0,05**	0,83 (0,29-2,40)	0,73
	Triple negatif vs A	0,93 (0,34-2,50)	0,89	-	-
Tm Büyüklüğü	T2 vs T1	2,83 (1,62-4,42)	**<0,001**	5,05 (1,64-14,31)	**0,03**
	T3 vs T1	5,11 (1,45-14,32)	**0,002**		
	T4 vs T1	2,74 (2,10-3,34)	**0,02**		

5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan gen ekspresyon profilini ortaya koyan çalışmalar meme kanserinin heterogen bir hastalık olup farklı moleküler alt tipleri olduğunu göstermiştir. Perou ve ark. ( ) Luminal epitelyal hücreleri, miyoepitelyal hücreleri (veya bazal)'ni andıran ve/veya human epitelyal growth faktor reseptor 2 (HER-2) ekspresyonu gösteren gen paternini meme kanserinde tespit etmiştir. Yüksek maliyet ve spesifik yapım nedeniyle genomik profilin rutin klinik uygulamada kullanımı zordur. Immunohistokimyasal (IHK) olarak tümörde tespit edilen proteinler: ER, PR, HER-2 ve Ki-67 kullanılarak moleküler alt tiplemeler yapılmıştır ( ).

Tanımlanan moleküler alt tiplemelerle tümörün klinik, biyolojik davranışı/ prognozu, tedaviye cevap ve hatta seçilecek spesifik tedavi ajanlarının yakın alakalı olduğu düşünülmektedir. 2011 yılında yapılan St Gallen Konsensus Konferansı sonucu IHK değerlendirme ile yapılan moleküler alt tiplemeyle meme kanserinde 5 alt grup tanımlaması yapılmış, 2013 yılında yapılan konsensus ile Luminal A grubundaki hastaların endokrin tedaviden daha iyi fayda gördüğü vurgulanmıştır.

Bu çalışmada bizim meme kanserli olgularımızdaki moleküler alt tipleme yapılarak halen bilinen en önemli prognostik faktör olan aksilla lenf nod metastazı ile moleküler alt tipler ve yaş, grade, tümör çapı gibi parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir.

Meme kanserinde moleküler alt tipleme değerlendirmesinin yapıldığı vaka serilerini inceleyen çalışmalarda Luminal B alt tipi en sık tespit edilmiştir ( ). Bizim olgularımızında %29,2'si Luminal B grubudur ancak serimizdeki olguların bir kısımında ki-67 bakılmadığından değerlendirme yapılamamıştır.

Ki-67 proteini eşik değeri konusunda laboratuvarlar arasında uyumsuzluk olmasına rağmen Ki-67 meme tümörlerinde yüksek ve düşük proliferatif aktiviteyi gösterir (48). Hücre proliferasyon aktivitesi düşük olan Luminal A tümörlerde ki-67 düzeyi düşüktür. Genel olarak serimizdeki olguların yaklaşık yarısında Ki-67 %14 ve üzerinde iken Howland ve arkadaşlarının çalışmasında Ki-67'nin %14 ve üzeri olma durumu %70,1 olarak belirtilmiştir (63).

Aksiller lenf nod metastazı halen en önemli prognoz ve tedavi kararı belirleyicidir. Çalışmamızda yaş, histolojik tip, grade, ER, PR, HER2 reseptör pozitifliği, Ki-67 düzeylerine göre lenf nodu pozitifliğinde anlamlı bir farklılık saptanamazken, tümör büyüklüğü ile lenf nod

metastazı yakın ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde İnic ve arkadaşları (61) da lenf nodu tutulumu ile yaş arasında ilişki saptamamışken, lenf nodu tutulumu ile grade ve Ki-67 değeri arasında anlamlı bir farklılık bulmuşlardır. Si ve ark.'nın çalışmasında değerlendirilen T1 (%36,6) ve T2 (%54,9) tümörlerde, tümör büyüdükçe lenf nodu tutulumu anlamlı şekilde artmaktadır (62). Benzer şekilde bizde çalışmamızda T1 tümörlerin %35,8'inde, T4 tümörlerin ise %100'ünde lenf nodunda metastaz tesbit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olguların lenf nodu pozitifliği ile moleküler alt tipleri arasında anlamlı bir fark saptanmış ve en yüksek lenf nodu pozitifliği HER2 pozitif alt tipte %72,7 (n=16) seviyesinde bulunmuştur. Benzer şekilde lenf nodu pozitifliği ile moleküler alt tipler arasındaki anlamlı ilişkiyi Si ve ark. (62) ve Howland ark. (63) da saptamışlar ve bu iki çalışmada bizim olgularımızdan farklı olarak en yüksek lenf nodu tutulumu Lüminal HER2 (sırasıyla %49 ve %65) alt tipinde gerçekleşmiştir. Bununla birlikte HER2 pozitif alt tipte lenf nodu tutulumu Si ve ark. (62) da %44,4 iken Howland ve ark. (63) da %58'dir.

Univariate değerlendirmede hastalarımızın yaş, histoloji, grade, ER, PR, HER2 reseptör pozitifliği, Ki-67 düzeylerine göre lenf nodu pozitifliğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde Si ve ark. (62) da hastaların yaş, histoloji, ER, PR, HER2 reseptör pozitifliğine göre lenf nodu pozitifliği arasında bir fark gözlememişlerdir. Ancak Howland ve ark. (63) lenf nodu pozitifliği için 50 yaş ve üzerinde olmanın 50 yaş altında göre (OR=0,467) ve HER2 negatif olmanın HER2 pozitif olmaya göre (OR=0,509) daha iyi olduğunu saptamıştır. Ayrıca lenf nodu pozitifliği Luminal HER2 alt tipte Luminal A alt tipe göre 2,9 kat, Lüminal B alt tipte Luminal A alt tipe göre 1,7 kat anlamlı olarak fazladır (63).

Olguların univariate logistik regresyon analizinde HER2 pozitiflerde, Luminal A alt tipine göre lenf nodu pozitifliği 3,99 kat fazla saptanmıştır. Buna karşın Howland ve ark. (63) HER2 pozitiflerde Luminal A alt tipine göre anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca Si ve ark. lenf nodu pozitifliğinin Luminal B'de triple negatiflere göre 1,6 kat, Lüminal HER2'de ise triple negatiflere göre 1,8 kat olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızdaki olguların multivariate logistik regresyon analizinde sadece tümör büyüklüğü lenf nod metastazı için anlamlıolup diğer tümörlerde lenf nodu pozitifliği T1'e göre 5,05 kat fazla saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalardaki multivariate analizler sonucunda da tümör boyutu ile lenf nodu tutulumu arasında bir ilişki gösterilmiştir .

Meme kanserini erken tanımak kadar teşhis ettiğimiz kanserin biyolojik davranışını iyi bilmek hastalarımızı buna göre tedavi ve takip edip en ideal sonuçları elde etmek meme kanseri ile uğraşan disiplinlerin temel amacıdır. IHK yöntemler aracılığıyla tanımlanmış olan meme kanserinin bu beş moleküler alt tipi farklı klinik davranış göstermektedir. Bu çalışmada Luminal A tipinde lenf nod metastaz riski az iken, HER-2 pozitif alt tip ve T4 tümörlerde bu risk fazla olarak bulunmuştur. Meme kanseri tanısı konulan olguları değerlendirirken klinik olarak daha agresif ilerleyebilecek olguları önceden bilerek bireyselleşmiş tedavi ve takip uygulamalarına olanak vermesi açısından moleküler alt tipleme son derece faydalıdır. Gelecekte teknolojik ilerlemelerle beraber sadece IHK olarak değil direkt gen-ekspresyon profiline dayanan biyomarkerlar ile bireyselleştirilmiş tedavi ve takip modaliteleri yaygınlaşacak alternatif takip ve tedavi yöntemleri kullanılacaktır.

6. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada meme tümörlerinde aksilla pozitif ve negatif olguların moleküler alt tiplerin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç Yöntem: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Doç. Dr. Meryem Günay Gürleyik tarafından opere edilen ve hastanemiz patoloji anabilim dalında histopatolojik olarak meme kanseri tanısı alan klinikopatolojik bulguları ve moleküler tiplendirilmesi yapılmış 284 hastanın bulguları retrospeksif olarak değerlendirildi. Neoadjuvan tedavi alıp aksillanın histopatolojik durumu başlangıçta bilinmeyen ve karsinoma insitu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Olgulara ait verilere, HİS elektronik veri tabanından ve hasta dosyalarından ulaşılmış ve her hasta için Hasta İzlem Formu oluşturuldu. Ki-67 için cut-off değeri %14 olarak kabul edildi. İmmunohistokimyasal değerlendirme ile tümörler 5 moleküler alt tipe (Luminal A ve B, Luminal HER-2, HER-2 grubu, Triple negatif) ayrıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 55,9±14,1 olup, %61'sı 50 yaş ve üzerindedir. Histolojik olarak %78'i İDK'dır ve grade 2 ve 3 tümörler toplamda %90,1'dir. Olguların %75'inde (n=213) ER, %70,8'inde (n=201) PR ve %20,4'ünde (n=58) HER2 reseptörü pozitiftir. Ki-67 değeri %14 ve üzerinde olan olgular %50'dir. Bireylerin %48,2'sinde (n=137) lenf nodu pozitif, %29,2'sinin (n=89) moleküler alt tipi Luminal B dir. Moleküler alt tiplerde lenf nodu pozitifliğinin gruplar arasındaki farklılığı (p=0,05) ve T1, T2, T3 ve T4 grupları arasında lenf nodu tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Multivariate logistik regresyon analizinde sadece tümör büyüklüğü anlamlı (OR: 5,02 GA:1,74-14,48) saptanmıştır (p=0,03).

Sonuç: Aksilla pozitifliği meme kanserlerinde prognozu belirleyen en önemli faktördür. Aksilla pozitifliğinde tümörün boyutu ve moleküler alt tipler arasında önemli bir ilişki mevcuttur.

7. SUMMARY

Aim: This study aimed to compare molecular subtypes of the axilla positive and negative cases of breast tumors .

Materials and Methods: 284 patients whom operated by Assoc. Dr. Meryem Gunay Gürleyik at Haydarpasa Numune Training and Research Hospital and clinicopathological and molecular typing to be done by the pathology department histopathological diagnosis of breast cancer evaluated respectively. Patients which took neoadjuvant therapy and has unknown the initial axilla histopathological status and carcinoma in situ were excluded from the study. The data of cases, has been reached HIS electronic data base and in the patient files for each patient, and patient follow form has been created. 14% was accepted as Ki-67 cut off point. Tumors were seperated 5 molecular subtype by immunohistochemical evaluation (Luminal A and B, luminal HER-2, HER-2 group, triple negative).

Results: Mean age was 55,9±14,1and 61% was age over 50. In histopathological findings 78% was IDK and 90,1% was grade2 and 3 tumors. 75% (n=213) was ER, 70,8 (n=201) was PR and 20,4% (n=58) has positive HER2 reseptor. Patients with over 14% KI-67 value was 50%. 48,2% (n=137) has positive lymph node, and Luminal B molecular subtype was 29,2% (n=89). Lymph node involvement differs at molecular subtypes (p=0,05) and T1-4 tumors (p<0,001) significantly. At multivariate logistic regression tumor size was only significant variable (OR: 5,02 CI:1,74-14,48) (p=0,03).

Conclusion: Positive axillary lymph node is the most important prognostic factors in breast cancer. A significant relationship between tumor size and axillary positivity in molecular subtypes are existent.

8. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Cancer, Breast cancer: prevention and control. http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/ [Internet]. Erişim: 20.02.2015.

2. GLOBOCAN 2012: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 Population Fact Sheets. [Internet]. Erişim: 20.02.2015. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

3. World Cancer Report 2014. Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild (ed.). IARC Nonserial Publication. 2014;362-374.

4. Breat Canser. American Cancer Society. [Internet] Erişim: 20.02.2015 http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-key-statistics

5. Dünya Meme Sağlığı Günü. Erken Teşhis Düzenli Kontrol. http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-16427/dunya-meme-sagligi-gunu.html [Internet]. Erişim: 20.02.2015.

6. Kanser Taramaları Kısa Rapor 2014. http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-taramalari/1444-kanser-taramaları-kısa-rapor-2014.html [Internet] Erişim: 20.02.2015.

7. Meme Kanseri. http://thsk.saglik.gov.tr/2013-10-01-11-00-51/halk-sagligina-yonelik-bilgiler/328-meme-kanseri.html [Internet] Erişim: 20.02.2015.

8. Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, Cranor M, Borgen P, Norton L. Immunohistochemical detection of HER-2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma cancer 1995; 75: 1320-6.

9. Gnanta M, Harbeckb N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. Breast Care 2011;6:136–141.

10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M ve ark. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86

11. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108

12. Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer Statistics 1993.C.A. Cancer J Clin 1993; 43: 4-26.

13. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, CA Cancer J Clin 2000; 50: 7-33

14. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55(2): 74-108.

15. Türkiye Kanser İstatistikleri Kısa Rapor. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/Turkiye_Kanser_istatistikleri.pdf [Internet] Erişim: 20.02.2015.

16. Türkiye Kanser İstatistikleri. Gültekin M ve Boztaş G (ed.) Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ocak 2014. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf [Internet] Erişim: 20.02.2015.

17. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, ve ark. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 2007;356(16): 1670-4.

18. Ozmen V, Breast cancer in the World and Turkey, J Breast Health, 2008; 4: 6–12.

19. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993–1994: i rst results from Izmir Cancer Registry, Eur J Cancer, 2001; 37: 83–92. (PMID: 11165134)

20. Tuncer M. Kanserin ülkemiz ve dünyadaki önemi, hastalık yükü ve kanser kontrol politikaları, İçinde: Tuncer M (ed), Türkiye'de Kanser Kontrolü, Sağlık Bakanlığı Yayınları, No: 707, Ankara, 2007, s :5–9

21. Ozmen V, Dünyada ve Ülkemizde Meme Kanseri Tarama ve Kayıt Programları, İçinde: Tuncer M (ed), Türkiye'de Kanser Kontrolü, Sağlık Bakanlığı Yayınları, No: 707, Ankara, 2007; s: 335–343

22. Ozmen V, Anderson BO. The Challenge of Breast Cancer in Low- and Middle-income

Countries—Implementing the Breast Health Global Initiative Guidelines. US Oncology, Touch briei ng. 76-79, 2008.

23. M. Malvezzi, P. Bertuccio, F. Levi, C. La Vecchia, E. Negri. European Cancer Mortality Predictions For The Year 2013. Ann Oncol. 2013 Mar;24(3):792-800.

24. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A ve ark. Guideline Implementation for Breast Healthcare inLow-Income and Middle-Income Countries. Overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. Cancer. 2008 Oct 15;113(8 Suppl):2221-43.

25. Carey AL,Perou CM,Genomics,prognosis and and therapetic interventions, in: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds) Disease of the Breast fiffth ed. Wolters Kluwer Philedelphia.2014; p:452-473

26. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular Classification of Breast Cancer: Limitations and Potential The Oncologist 2006; 11: 868–77.

27. Beenken SW, Bland KI. Breast cancer genetics, in Ellis N: Inherited Cancer Syndromes. New York : Sipringer –Verlag, 2003; 112-4

28. Shaffrey M.E, Mut M, Asher A, Burri SH, Chahlavi A, Chang SM ve ark. Brain metastases. Current Problems in Surgery.2004; 41: 665–741.

29. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z ve ark. Prognostic significance of Nottingham histologic histolojik derecee in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol 2008; 1: 3153-8.

30. Albain KS, Alfred KC, Clark DM. Breast cancer outcome and predictors of outcome care there age differentials. J Natl Cancer Inst Monogr 1994;16: 35

31. Zambetti M, Bonadonna G, Valagussa P, Daidone MG, Coradini D, Bignami P ve ark. Adjuvant CMF for node –negative and estrogen receptor negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst Monogr II. 1992; 77-80

32. Hedley DW, Clar GM, Cornelisse CJ, Killander D, Kute T, Merkel D. Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in carcinoma of the breast . Cytometry 1993;14: 482-4.

33. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist 2004; 9(6): 606-16.

34. Lin Nu, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. J.Clinoncol. 2004; 9(6): 606-16.

35. Gori S, Colozza M, Mosconi AM, Franceschi E, Basurto C, Cherubini R ve ark. Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2- overexpressing metastatic breast cancer. Br J Cancer 2004; 90: 36 -40

36. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, Weber J, Kleine-Tebbe A, Klare P ve ark. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. J Clin Oncol 2007; 25: 3246 -50

37. Burstein HJ1, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B ve ark. Trastuzumab and vinorelbine as first- linetherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: J Clin Oncol 2003; 21: 2889 -95.

38. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, Eiermann W, Patel R, Fumoleau P ve ark. Results of two open-label, multicenter Phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2- positive advanced breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 759 -69

39. Ferrero-Poüs M, Hacène K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyratos F. Relationship between c-erB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. Clin Cancer Res.2000; 6(12): 4745-54.

40. Herman MA, Tremont-Lukats I, Meyers CA, Trask DD, Froseth C, Renschler MF ve ark. Neurocognitive and functional assessment of patients with brain metastases: a pilot study. Am J Clin Oncol 2003;3: 273-9.

41. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, Rao A, Suh J, Roa W ve ark. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. J Clin Oncol 2003 ; 21 (13): 2529-36.

42. Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and morphologic distinctions between infıltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. Breast J 2007; 13(2): 172-9.

43. Tavasolli FA, Devilee P (eds). Pathology an genetics tumours of the breast and female genital organs WHO Classifıcation of tumours. Tumours of the Breast. Bölüm 1. IARC Pres Lyon, 2003;s:10.

44. Valentin MD, da Silva SD, Privat M, Alaoui-Jamali M, Bignon YJ. Molecular insights on basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 2012. 134(1): p. 21-30.

45. Yanagawa M, Ikemot K, Kawauchi S, et al. Luminal A and luminal B (HER2 negative) subtypes of breast cancer consist of a mixture of tumors with different genotype. BMC Res Notes. 2012;5:376.

46. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. Int J Cancer. 1983;31(1):13–20.

47. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. J Immunol. 1984;133(4):1710–1715.

48. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol. 2000;182(3):311–322.

49. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23:7212–7220.

50. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA ve ark., Molecular portraits of human breast tumours. Nature, 2000. 406(6797): p. 747-752.

51. Irvin WJ Jr., Carey LA. What is triple-negative breast cancer? Eur J Cancer, 2008. 44(18): p. 2799-2805.

52. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. Cancer Treat Rev, 2012. 38(6): p. 698-707.

53. Tran B, Bedard PL. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. Breast

Cancer Res, 2011. 13(6): p. 221.

54. Loi S, Sotiriou C, Haibe-Kains B, Lallemand F, Conus NM, Piccart MJ ve ark. Gene expression profiling identifies activated growth factor signaling in poor prognosis (Luminal-B) estrogen receptor positive breast cancer. BMC Med Genomics, 2009. 2: p. 37.

55. Creighton CJ, Fu X, Hennessy BT, Casa AJ, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM ve ark. Proteomic and transcriptomic profiling reveals a link between the PI3K pathway and lower estrogen-receptor (ER) levels and activity in ER+ breast cancer. Breast Cancer Res, 2010. 12(3): p. R40.

56. Yarden Y, Pines G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. Nat Rev Cancer, 2012. 12(8): p. 553-63.

57. Khramtsov AI, Khramtsova GF, Tretiakova M, Huo D, Olopade OI, Goss KH. Wnt/beta-catenin pathway activation is enriched in basal-like breast cancers and predicts poor outcome. Am J Pathol, 2010. 176(6): p. 2911-20.

58. Turashvili, G., ve ark., Wnt signaling pathway in mammary gland development and carcinogenesis. Pathobiology, 2006. 73(5): p. 213

59. 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;108(11):2205–40.

60. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. 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;22:1736–47.

61. İnic Z, Zegarac M, İnic M, Markovic İ, Kozomara Z, Djurisic İ. Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. Clin Med Insights Oncol 8, (2014).

62. Si C, Jin Y, Wang H, Zou Q. Association between molecular subtypes and lymph node

status in invasive breast cancer. Int J Clin Exp Pathol 2014;7(10):6800-6806.

63. Howland NK, Driver TD, Sedrak MP, Wen X, Dong W, Hatch S, Eltorky MA ve ark. Lymph node involvement in immunohistochemistry-based molecular classifications of breast cancer. Journal of Surgical Research 185, 697-703 (2013)

9. EK – 1 (HASTA TAKİP FORMU)

Adı Soyadı				
Dosya Numarası				
Yaş				
Ameliyat Tarihi				
Tümör tipi				
Tümör Çapı				
NG grade				
İnsutu Komponent	VAR		YOK	
Nekroz	VAR		YOK	
Perinöral İnvazyon	VAR		YOK	
Peritümöral Lenfotik İnfitrasyon	VAR		YOK	
Paget Hastalığı	VAR		YOK	
Multifokalite	VAR		YOK	
Multisentrisite	VAR		YOK	
Ekstra kapsüler invazyon	VAR		YOK	
Aksiller diseksiyon	Yapıldı		Yapılmadı	
	Negatif		**Pozitif**	
Estrojen Reseptörü				
Progesteron Reseptörü				
HER-2				
Ki-67				
Sentinel Lenf Nodu Bx	Negatif	Pozitif	Yapılmadı	Bilinmiyor

Toplam Lenf Nodu Sayısı / Pozitif Lenf Nodu Saysı		/		**Metastaz Çapı**	
Yerleşimi		Sağ Meme		Sol Meme	
Hangi Cerrahi yöntem uygulandı ?					
MRM	**Basit Mastektomi**	**MKC**	**Bilateral Mastektomi**	**Subkutan Mastektomi**	**Reeksizyon**