T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA CDC42 VE ARF6 PROTEİN EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK PROGNOSTİK PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI

DR. MÜJDE KARADENİZ KÜÇÜK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2017

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA CDC42 VE ARF6 PROTEİN EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK PROGNOSTİK PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI

DR. MÜJDE KARADENİZ KÜÇÜK

TEZ DANIŞMANI:

DOÇ. DR. NAZAN BOZDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda desteklerini esirgemeyen başta kliniğimiz eğitim ve idari sorumlusu Prof. Dr. Olcay Kandemir'e, eğitim süresince daima yanımda olan, tezimin her aşamasında desteğini sunan tez danışmanım Doç. Dr. Nazan Bozdoğan'a ve bölümümüzün diğer tüm uzmanlarına,

Asistanlık hayatının zorluklarını, üzüntülerimizi ve mutluluklarımızı paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, bölümümüzün teknisyenlerine, sekreterlerine ve diğer personeline,

Hayatımın her döneminde, asistanlık sürecinde bana yardımcı olan, her konuda beni destekleyen aileme ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Müjde KARADENİZ KÜÇÜK

2017, ANKARA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

TABLO LİSTESİ v

ŞEKİL LİSTESİ vi

RESİM LİSTESİ vii

ÖZET viii

ABSTRACT xi

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1.MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ 2

2.2.MEMENİN ANATOMİSİ 3

2.3.MEMENİN HİSTOLOJİSİ 6

2.4.MEMENİN FİZYOLOJİSİ 7

2.5.MEME KANSERİ 10

2.6.MEME TÜMÖRLERİ (WHO 2012) 14

2.7. MEME KANSERİ EVRELEMESİ 21

2.8.MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK PARAMETRELER 27

2.9. MEME KARSİNOMUNDA MOLEKÜLER ALT TİPLER 34

2.10. İNVAZİV MEME KARSİNOMU, NST (İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM) 36

2.11. İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOM 37

2.12. EKSTENSİF İNTRADUKTAL KOMPONENT İÇEREN İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM 38
2.13. NÖROENDOKRİN DİFERANSİASYON GÖSTEREN İNVAZİV MEME KARSİNOMU 39
2.14. CDC42 (HÜCRE BÖLÜNME SİKLUS 42) 39
2.15. ARF6 (ADP-RİBOZİLASYON FAKTÖRÜ 6) 42
3. GEREÇ VE YÖNTEM 43
4. BULGULAR 48
4.1. CDC42 48
4.2. ARF6 55
5. TARTIŞMA 62
5.1. CDC42 62
5.2. ARF6 66
6. SONUÇLAR 69
7. KAYNAKLAR 71
8. ÖZGEÇMİŞ 80

KISALTMALAR

Ark : Arkadaşları

BMI : Vücut kitle indeksi

DCIS : Duktal karsinoma in situ

ER : Östrojen reseptörü

EGFR : Epidermal büyüme faktör resepör

FISH : Floresan in situ hibridizasyon

GAP : GTPaz aktive edici proteinler

GDI : Guanin nükleotid ayrılma engelleyicileri

GEF : Guanin nükleotid değişim faktörleri

HE : Hematoksilen-Eozin

HRT : Hormon replasman tedavisi

İDK : İnvaziv duktal karsinom

İHK : İmmünhistokimya

İLK : İnvaziv lobüler karsinom

LCIS : Lobüler karsinoma in situ

LN : Lenf nodu

LVİ : Lenfovasküler invazyon

PR : Progesteron reseptörü

SISH : Silver in situ hibridizasyon

TDLU : Terminal duktus –lobüler ünite

TIL : Tümörü infiltre eden lenfosit

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. WHO 2012 meme kanserinin evrelere göre sınıflaması 26
Tablo 2.C-erb B2 İHK skorlaması (ASCO/CAP2013) 31
Tablo 3. Normal meme dokusu, in situ karsinom, uzak organ metastazı, invaziv tümör, LVİ, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılımda Cdc42 immünohistokimya sonuçlarının karşılaştırılması 49
Tablo 4. Cdc42 immünohistokimya sonuçlarının klinik ve histopatolojik özellikler ile karşılaştırılması (1) 51
Tablo 5. Cdc42 immünohistokimya sonuçlarının klinik ve histopatolojik özellikler ile karşılaştırılması (2) 53
Tablo 6. Uzak organ metastazlarında Cdc42 immünohistokimya sonuçları 54
Tablo 7. Normal meme dokusu, in situ karsinom, uzak organ metastazı, invaziv tümör, LVİ, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılımda Arf6 immünohistokimya sonuçlarının karşılaştırılması 56
Tablo 8. Arf6 immünohistokimya sonuçlarının klinik ve histopatolojik özellikler ile karşılaştırılması (1) 58
Tablo 9. Arf6 immünohistokimya sonuçlarının klinik ve histopatolojik özellikler ile karşılaştırılması (2) 60
Tablo 10. Uzak organ metastazlarında Arf6 immünohistokimya sonuçları 61

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.Cdc42 aktivitesinin biyokimyasal olarak düzenlenmesi (72). 40
Şekil 2. Cdc42 çalışılan hastaların yaş dağılımı 50
Şekil 3. Cdc42 çalışılan olguların Ki67 yüzdelerine göre dağılımı 52
Şekil 4. Arf6 çalışılan hastaların yaş dağılımı 57
Şekil 5. Arf6 çalışılan olguların Ki67 yüzdelerine göre dağılımı 59

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Küçük glandüler yapılardan oluşan asinuslar, lobüller, terminal duktuslar . 6
Resim 2. Cdc42'nin kuvvetli boyanması (Cdc42, x400). 45
Resim 3. Cdc42'nin orta şiddette boyanması (Cdc42, x400). 45
Resim 4. Cdc42'nin hafif şiddette boyanması (Cdc42, x400). 45
Resim 5. Arf6'nın kuvvetli boyanması (Arf6, x400). 46
Resim 6. Arf6'nın orta şiddette boyanması (Arf6, x400). 46
Resim 7. Arf6'nın hafif şiddette boyanması (Arf6, x400)..... 46

ÖZET

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser olup tüm dünyada kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin başta gelen nedenlerindendir. Tümör çapı, histolojik tipi, histolojik grade, ER, PR, C-erb B2 durumu, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu tutulumu sağkalımı etkileyen faktörlerdendir.

Cdc42 ve Arf6 küçük GTPaz ailesi üyeleri olup tümörün in situdan invazyona geçişindeki ve metastaz gelişimdeki basamaklarda etkilidir. Serviks karsinomu, meme karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, kolorektal adenokarsinom, malign melanom, testis kanserleri gibi birçok tümörlerde normal dokulara göre fazla eksprese edildiği gösterilmiştir.

Biz çalışmamızda Cdc42 ve Arf6'nın normal meme dokusu, duktal karsinoma in situ ve invaziv meme karsinomlarındaki ekspresyonunu, bunların klinikopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisini, varsa aksiller ve uzak organ metastazlarındaki farkını saptamayı planladık.

Çalışmamıza Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'ne gönderilmiş, Nisan 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında, eksizyonel biyopsi, lumpektomi, mastektomi materyallerinden 70 adet invaziv meme karsinomu, NST; 8 adet invaziv lobüler karsinom; 3 adet nöroendokrin diferansiasyon gösteren invaziv meme karsinomu; 3 adet yaygın intraduktal komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı olmak üzere toplamda 84 adet meme karsinomu vakası ile bu hastalara ait aksiller lenf nodu metastazı bulanan toplamda 39 adet lenf nodu metastazı alındı. Ayrıca Nisan 2016-Mart 2017 tarihleri arasında 4 adet karaciğerde, 3 adet beyinde, 1 adet plevrada, 1 adet deride, 1 adet kemikte olmak üzere toplam 10 adet invaziv meme karsinomu metastazı bulunan vaka çalışmaya dahil edildi. Tümörlerde İHK olarak Cdc42 ve Arf6 ekspresyon seviyeleri H skoru kullanılarak değerlendirildi.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre meme karsinomlarında normal meme dokusuna göre Cdc42 ve Arf6 ekspresyonlarının arttığı saptandı ($p<0,001$ve $p=0,011$).

Meme karsinomunun uzak organ metastazındaki Cdc42 ekspresyonun invaziv meme karsinomundaki ekspresyonuna göre daha yüksek olduğu görüldü (p=0,006). Arf6 ekspresyonları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

İn situ karsinom ile invaziv karsinom arasında Cdc42 ve Arf6 ekspresyonları açısından fark olmadığı görüldü.

Prognostik faktörlerden multifokalite, PR durumu, tümör grade'i, Ki67 proliferasyon aktivitesi ve perinöral invazyon ile Arf6 ekspresyonu arasında ilişki saptandı. Multifokal olan tümörlerde Arf6 ekspresyonlarının daha yüksek olduğu bulundu (p=0,003) . Tümörün grade'i arttıkça Arf6 ekspresyonu azalmaktaydı (p=0,001) . Hem memedeki tümörde hem de meme tümörünün uzak organ metastazında Arf6 ekspresyonunun PR ekspresyonu ile korele olduğu dikkati çekti (p=0,032) (p=0,044) . Tümörlerin Ki67 proliferasyon aktivitesi ile Arf6 ekspresyonu arasında negatif yönlü zayıf ve doğrusal bir ilişki bulundu (p=0,004) . İstatistiksel olarak Ki67 proliferasyon aktivitesi arttıkça Arf6 ekspresyonu azalmaktaydı. Perinöral invazyon yapan hücre gruplarındaki Arf6 ekspresyonu ile tümördeki ekspresyonu arasında ilişki saptandı (p=0,043). Tümör grade'i, multifokalite, PR ekspresyonu ve Ki67 proliferasyon aktivitesi ile Cdc42 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Vasküler yapı içerisindeki tümör hücre grupları, aksiller lenf nodu metastazındaki tümör hücre kümesi ve ekstrakapsüler yayılım yapan tümör hücrelerindeki Cdc42 ve Arf6 ekspresyonları ile memedeki invaziv tümördeki ekspresyonları arasında fark olmadığı görüldü. Perinöral invazyon yapan hücre grupları ile memedeki invaziv tümördeki Cdc42 ekspresyonları arasında ilişki saptanmadı.

Hasta yaşı, lokalizasyon, tümör boyutu, hastanın evresi, tümör tipleri, tümöre karşı gelişen lenfosit cevabı, tümörün ER, C-erb B2 durumu ve moleküler alt tipler ile Cdc42 ve Arf6 ekspresyonu ararsında ilişkisinin olmadığı görüldü.

Tümörde Cdc42 ve Arf6 ekspresyonu açısından hastada aksiller lenf nodu veya uzak organ metastazı olup olmaması açısından fark bulunmadı. Lenf nodundaki

tümör metastazının ekstrakapsüler yayılım yapmasının Cdc42 ve Arf6 ekspresyonunu etkilemediği görüldü.

Meme karsinomunun uzak organ metastazlarında ER, C-erb B2 ve hasta yaşı ile Cdc42 ve Arf6 seviyeleri ile ilişkisiz olduğu görüldü. PR ekspresyonuyla Cdc42 ekspresyonu arasında fark saptanmadı.

Tümörogenezde görevli olduğu bildirilen Cdc42 ve Arf6'ya karşı gelecekte geliştirilecek hedefe yönelik tedaviler ile invaziv kanser ve metastaz gelişimi engellenerek hasta prognozu, sağkalım arttırılmaya çalışılması gündemde olup biz de bu çalışmamızda literatüre katkıda bulunmaya çalıştık.

Anahtar Kelimeler: Cdc42, Arf6, meme karsinomu

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer and is one of the leading cause of death among women. The factors predicting survival are; tumor size, histological type, histological grade, ER, PR, C-erb B2, lymphovascular invasion and axillary lymph node involvement.

Cdc42 and Arf6 are small members of GTPase family that have an impression on the steps of tumors in situ to invasion transformation and methastasis development. It is shown that these are overly expressed in several cancers including: cervix cancer, breast cancer, non-small cell lung cancer, colorectal adenocarcinoma, malign melanoma, testis carcinoma.

In our study, it is aimed to show the relationship between Cdc42 and Arf6 expression in normal breast tissue, ductal carcinoma in situ, invasive breast carcinomas, axillary lymph node metastasis and distant organ metastasis and their clinicopathological prognostic parameters.

We studied, the specimens of excisional biopsy, lumpectomy and mastectomy materials obtained from totally 84 breast cancer patients consisting of; 70 invasive breast carcinoma, NST; 8 invasive lobular carcinoma, 3 invasive breast carcinoma with neuroendocrine features, 3 invasive breast cancer extensive intraductal components and involving 39 axillary lymph node methastasis sent to the pathology clinic of Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Research Hospital between April 2016-January 2017. 4 liver methastasis, 1 brain methastasis, 1 plevral methastasis, 1 skin methastasis and 1 bone methastasis of total 10 invasive breast cancer methastasis were also included. The tumors Cdc42 and Arf6 expression level were identified immunohistoclinically using H score.

According to the findings of our study there is an increased Cdc42 and Arf6 expression in invasive breast cancer compared to normal breast tissue ($p<0,001$ve $p=0,011$).

It was seen that breast carcinoma distant organ methastasis Cdc42 expression was higher than invasive breast cancers (p=0,006) and that there was no statistical differences in Arf6 expressions.

It was seen that there is no statistical difference in Cdc42 and Arf6 expressions between in situ breast carcinoma and invasive breast carcinoma.

There was association in Arf6 expression among the prognostic factors multifocality, PR, tumor grade, Ki67 proliferation activity and perineural invasion. Arf6 expression was found to be higher in multifocal tumors (p=0,003). The higher was the tumor grade the lower was the Arf6 expression (p=0,001). In both tumor of the breast and in the distant methastasis it was seen that Arf6 expression was correlated with PR expression (p=0,032) (p=0,044). Between the tumor's Ki67 proliferation and the Arf 6 expression there was a weak negative linear association. Statistically as the Ki 67 proliferation activity increased the Arf6 expression decreased. An association between cells contributing to perineural invasion and the tumor's Arf 6 expression was found. There was no statistical difference between the tumor's grade, PR expression, multifocality, Ki67 proliferation index and Cdc42 expression.

The tumor cell groups within the vascular structure, the tumor cell groups within the axillary lymph node methastasis and extracapsular spreading tumor cells Cdc42 and Arf6 expression were found not to be different from invasive breast carcinoma's. There was no association in Cdc42 expression between perineural invasion causing cell groups and invasive breast carcinoma.

Patient age, tumor localization, patient's stage, tumor size, lymphocyte reaction against tumor, tumor's ER and C-erb B2 state and molecular subgroups were found not to be associated with Cdc42 and Arf 6 expression.

There was no difference between Cdc42 and Arf6 expressions in axillary lymph node methastasis and distant organ methastasis. It was found that Cdc42 and Arf6 expression did not have an influence on the tumor's extranodal invasion.

The distant organ methastasis of breast cancer's ER, C-erb B2 state and patient age was not associated with tumor's Cdc42 and Arf 6 expression.

We aimed to have a contribution to the literature for the future studies in terms of new target specific treatment strategies against Cdc42 and Arf6 expressions known to be effective in tumorigenesis in invasive breast cancer to improve prognosis and increase survival.

Key Words: Cdc42, Arf6, breast cancer

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen karsinom olup kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinin ardından 2.sırada yer almaktadır (1). Tümör çapı, histolojik tipi, histolojik grade, östrojen ve progestreron reseptörü (ER) (PR), C-erb B2 durumu, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu tutulumu sağkalımı etkileyen faktörlerdendir (2).

Cdc42 ve Arf6 küçük GTPaz ailesi üyeleri olup tümörün in situdan invazyona geçişindeki ve metastaz gelişimdeki basamaklarda görevlidir. Serviks karsinomu, meme karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, kolorektal adenokarsinom, malign melanom, testis kanserleri gibi birçok tümörlerde fazla eksprese olduğu gösterilmiştir (3,4).

Cdc42 ve Arf6'ya karşı geliştirilecek hedefe yönelik tedaviler ile invaziv kanser ve metastaz gelişimi engellenerek hasta prognozu, sağkalım arttırılmaya çalışılmaktadır.

Biz bu çalışmada, bölümümüzde tanı almış birkaç farklı tipteki invaziv meme karsinomlu hastalar ile aksiller ve uzak organda invaziv meme karsinom metastazı bulunan hastaların arşivimizde bulunan parafin bloklarından Cdc42 ve Arf6 proteinlerinin immünhistokimyasal ekspresyonlarını saptayarak prognostik parametrelerle karşılaştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ

Meme dokusu embriyolojik olarak gestasyonel hayatın 5. haftasında oluşmaya başlar. Fetusun ventral yüzündeki ektodermin kalınlaşması ile aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanan 2 ventral bant şeklinde izlenir. Süt çizgisi olarak da bilinen bu kalınlaşmalar 7. haftadan sonra pektoral bölgenin küçük bir alanı dışında geriler. Eğer gerilemede başarısızlık olursa; süt çizgisi hattı boyunca ektopik meme veya aksesuar meme dokusu görülebilir. Aksesuar memenin en çok görüldüğü bölge ise aksilladır.

Meme gelişiminin en erken evreleri seks steroid hormonlarından bağımsızdır. Gebeliğin 15. haftasından sonra gelişmekte olan meme, esas mezenkim üzerinde etkili olan testosterona geçici duyarlılık gösterir. Testosteronun etkisi altında mezenşim, göğüs duvarı üzerindeki bir epitelyal kol boyunca yoğunlaşır ve meme bezi gelişim bölgesi olan meme tomurcuğunu oluşturur (5). Bu tomurcuk da 15-20 adet ikincil tomurcuğun gelişimini başlatır. Bu ikincil tomurcuklardan epitelyal şeritler gelişir ve çevredeki meme dokusuna doğru uzanır (6). Memenin lobüloalveoler gelişimi 32 ile 40. haftalar arasında olur ve bu dönemde spesifik hormonal dalgalanmalardan kısmen bağımsızdır.

Doğuma yakın dönemde fetal meme dokusu maternal ve plasental steroidlerden ve prolaktinden etkilenir ve kolostrum sekresyonu oluşur. Doğumda maternal seks steroidleri ve prolaktinin çekilmesi ile bu sekretuvar aktivite hayatın ilk aylarında sona erer. Maternal steroidler ve prolaktin eksikliğinin devam etmesi ile glandlarda basit duktus organizasyonuna dönüş olur. Bundan sonra meme dokusunun gelişimi ve farklılaşması, steroid ve peptid hormonlara ve büyüme faktörlerine bağlıdır. Fetal memede nadir de olsa ekstramedüller hematopoez izlenebilmekte ve

doğumdan sonraki ilk 4 aya kadar bu durum devam edebilmektedir. Bu nedenle prepubertal dönemde bazen duktusların arasındaki stromada persistan mononükleer hematopoetik hücreler görülebilmektedir.

Ergenlik dönemindeki meme gelişimi pubertenin başlaması ile birlikte östrojen ve progesteronun siklik salgılanması sonucunda başlar (5).

2.2.MEMENİN ANATOMİSİ

Meme ön göğüs duvarında pektoralis majör kasının önünde vertikal aksta 2. ve 6. kostalar arasında, horizontal aksta midaksiller çizgi ve sternum arasında yer alır. Spense kuyruğu olarak bilinen meme dokusu aksillaya da uzanır. Yoğun fibroz doku demetleri olan, Cooper'in asıcı ligamanları deriden pektoral fasyaya uzanır ve memeye destek sağlar.

Normal matür bir kadın memesi 50-400 gram arasında değişiklik gösterir. Ortalama 10-12 cm uzunluğunda ve 5-8 cm kalınlığındadır (7,8).

Memenin ortasında meme başı ve areola bulunmaktadır. Bu bölge daha yoğun pigment içerdiğinden daha koyu renktedir (9).

2.2.1. Memenin Arterial Kanlanması

Memenin esas arteriyel dolaşımını internal mammarian arterin perforan dalları sağlar. Ayrıca lateral torasik arterler, torakoakromial, interkostal, subskapular ve torakodorsal arterlerin dalları da memenin kanlanmasına katkı sağlarlar (10).

2.2.2. Memenin Venöz Drenajı

Memenin venöz drenajı genellikle arterlerine paraleldir. Yüzeyel meme venleri bolca anastomozlaşıp areola etrafında Haller'in vasküler ağını oluştururlar. Bu damarlar ise memenin medial tarafındaki internal torasik vene drene olur.

Yüzeyel venöz sistemin az bir kısmı suprasternal çentiğe doğru seyredip boynun yüzeyel venlerine drene olur. Derin venöz drenaj çoğunlukla internal torasik venin perforan dalları yoluyla gerçekleşir. Aksiller venin dalları ve III-V. posterior interkostal venlerin perforan dalları da derin venöz drenaja katkıda bulunur (11).

Memedeki venöz drenaj metastaz açısından önemli bir yere sahiptir. İnterkostal venler ile vertebral pleksusun bağlantısı nedeniyle vertebral korpusa metastazlar görülebilir. Vena torasika internanın brakiosefalik vene, vena torasika lateralisin aksiller vene drenajıyla da akciğere metastazlar izlenebilir (12).

2.2.3. Memenin Lenfatik Drenajı

Memenin lenfatik drenajı dört yol ile oluşur: kutanöz, aksiller, internal torasik ve posterior interkostal lenfatikler.

Kutanöz lenfatik drenaj sistemi hem dermiste bulunan kanalların superfisyal pleksusundan hem de subareolar bölgede meme kanalları ile çalışan daha derin bir lenf kanalları ağından oluşur. Bu kutanöz kanalların çoğu ipsilateral aksillaya drene olur. Göğüsün alt kısmındaki kutanöz lenfatikler, epigastrik pleksusa ve nihayetinde karaciğerin lenfatik kanallarına ve intra-abdominal lenf nodlarına drene olabilir.

Meme parankiminde ise drenaj yolları üç tanedir. Memenin en önemli lenfatik drenaj yeri aksilladır. İnternal torakal lenfatik yol memeden gelen lenf akımının %10'undan daha azını taşır ve sonunda internal mammarian lenf düğümlerinde son bulur. Drenaj sonunda torakal kanal, alt servikal düğümler veya jugular sublavian etkisiyle büyük damarlara boşalır. Meme lenfatik drenajının üçüncü ve en az önemli rolü posterior interkostal lenfatik olup posterior interkostal lenf nodlarına drene olur.

Memenin lenfatik drenajının anlaşılması, sentinal lenf nodu biyopsi yapılmasının önemini daha iyi açıklar (5).

Metastatik yayılımı belirlemek için aksiller lenf nodları üç düzeye ayırılmıştır:

I (aşağı aksilla): Pektoralis minörün dış kenarına lateral yerleşmiş nodlar.

II (orta aksilla): Pektoralis minörün medial ve lateral kenarlarının arkasında ve arasındaki nodlar.

III (üst aksilla): Pektoralis minörün medial kenarının medialinde ve bu kasın superiorunda kalan nodlar. Bu nodlar subklaviküler, intraklaviküler veya apikal nodları da içerir (13).

2.2.4. Memenin İnnervasyonu

Memeyi 2-6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları innerve eder (14).

2.2.5. Meme başı-Areola Kompleksi

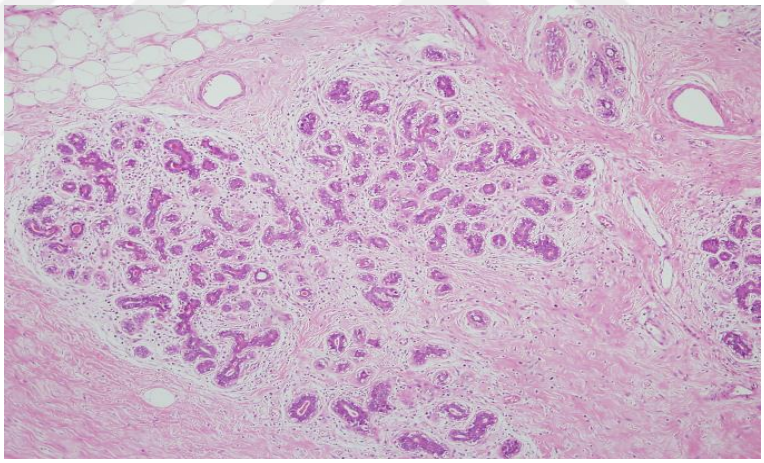
Meme başı; areola tarafından çevrelenmiş kompleksin ortasında yer alır. Stratifiye skuamöz epitel meme başı ve areolayı örter. Sitolojik atipi olmaksızın şeffaf hücreler yüzey epitelinde bulunur. Melanositlerden zengin olup tipik olarak meme derisinden daha koyu görünümünü verir. Areolar dermişte çok sayıda sebaseöz bez (Montgomery bezleri) ve apokrin bezler bulunur. Meme başı derisi ve subkutan doku radyal ve longitudinal dizilmiş düz kas lifleri içerir. Laktiferöz kanallar meme başı dermisi boyunca dizilir ve epidermise açılır. Kesitlerde 14-24 duktus görülebilir (7,15).

2.3.MEMENİN HİSTOLOJİSİ

Yetişkin kadın memesi, değişen oranlarda fibröz doku ve yağ dokudan oluşan stromaya gömülü, segmentler şeklinde düzenlenmiş bir dizi duktal-lobüler sistemden oluşur. Fibröz doku ile yağ dokunun oranları yaşa ve bireylere göre değişiklik gösterir.

Duktal-lobüler sistem asinusta son bulan dallanan duktus ve duktulilerden oluşur. Asinuslar da biraraya gelerek lobülleri oluşturur. Duktuslar ise meme başı altında genişleyip laktiferöz sinüsleri oluşturup sonunda meme başına açılır.

Lobül, terminal duktus ile birlikte terminal duktus-lobüler ünit (TDLU) olarak adlandırılır. Terminal duktuslar hem sekresyondan hem de sekresyonun duktal sistemin ekstralobüler kısmına taşınmasından sorumludur.



Resim 1. Küçük glandüler yapılardan oluşan asinuslar, lobüller, terminal duktuslar

Duktal-lobüler sistem iki sıra hücre ile döşelidir. İç (luminal) hücre tabakası ve dış (bazal) miyoepitelyal hücre tabakasından oluşmaktadır. Luminal epitelyal hücreler kübik kolumnar şekilli ve tipik olarak soluk eozinofilik sitoplazmalı, oval-yuvarlak nükleusludur. Bu epitelyal hücreler sitokeratin 7, 8, 18 ve 19 dahil çeşitli düşük molekül ağırlıklı keratinleri eksprese eder. Dış miyoepitelyal hücre tabakası ise basık nükleuslu, yassılaşmış ve zor ayırt edilen hücrelerden, geniş berrak

sitoplazmalı çok belirgin epiteloid hücrelere kadar değişen görünümdedir. İğsi hücreli ve yoğun eozinofilik sitoplazmaya sahip düz kas hücrelerini hatırlatan miyoid görünüme de sahip olabilirler. Bu hücreler S100, aktin, ağır zincir düz kas myozin, p63, CD10, CK5/6, CK14, CK17 dahil çeşitli imminohistokimyasal boyalar kullanılarak gösterilebilirler. Normal meme dokusunda hem glandüler epitel hem de miyoepitelyal hücrelere diferansiye olan, bazal CK5, CK14 pozitifliği gösteren, tek tek duktal lobüler sisteme dağılan, progenitör özellikte üçüncü bir hücre grubu daha tanımlanmıştır.

Meme duktusları, duktuli ve asinusları tip IV kollagen ve lamininden oluşan bazal membran ile çevrilidir (5,8,16-18).

2.4.MEMENİN FİZYOLOJİSİ

Memenin görevi yeni doğan için alveoller ve kör sonlanan laktiferöz duktuslardan oluşan sekretuar üniteden süt salgılamaktır. Sekretuar ünite ve süt salgısı östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonu gibi hormonların etkisi altındadır. Hormon salınımı ve histolojik değişiklikler gebelikte ve menstruel siklus boyunca görülür. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümoral kontrolündedir.

Östrogen; ERα ve ERβ olarak iki farklı gende kodlanıp nükleustaki reseptörlerine bağlanır ve memeyi stimüle eder. Memenin luminal hücresinde ERα %15-30 oranında eksprese olurken, ERβ ise miyoepitelyal hücrelerde ve stromal hücrelerde eksprese olur. Pubertede meme gelişimini stimüle eder.

Progesteron; Bir gen üzerinde kodlanan PRA ve PRB olarak 2 izofromu vardır. Reseptörü nükleustadır ve progesteron kompleksi DNA'ya bağlanır. Gebelikte duktal dallanma ve lobüler gelişimde görevlidir.

Prolaktin; Anterior hipofizden salınır ve laktasyonu sitimüle eder. Süt salınımı ve sentezi yanı sıra meme glandlarının büyümesini ve gelişmesini de sağlar.

Oksitosin; Hipotalamusdaki supraoptik ve paraventriküler nükleuslarındaki nöronlarından sentezlenen bir peptiddir. Aksonlar boyunca ilerleyerek posterior hipofize gelir ve kana salınır. Miyoepitel hücreler üzerindeki oksitosin reseptörlerini etkileyerek süt salınımına yardımcı olur. Oksitosin reseptörlerinin sayısı doğuma yakın artar.

Tam olarak rolleri anlaşılmasa da growth hormon, androjenler ve tiroid gibi birçok hormon da memenin fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkilidir (19).

Menstruel siklus; Meme dokusunda menstrüel döngüye bağlı değişiklikler endometriumdaki gibi belirgin ve uniform değildir. Bu değişiklikler 5 menstrüel safhaya ayırmıştır (20) :

1) Erken folliküler dönem (3-7. gün): Yoğun ve hücresel stroma içinde zor seçilen dar lümenli tek tip 2-3 kat epitelle döşeli asinüsler vardır. Epitel hücreleri küçük, poligonal, soluk eozinofilik sitoplazmalı, koyu boyanan santral nükleusludur.

2) Geç folliküler dönem (8-14.gün): Yoğun ama daha az hücresel stromada lümeni seçilen asinüsler 3 tip hücre ile döşelidir. Lümeni bazofilik sitoplazmalı koyu bazal nükleuslu hücreler döşer. Bazofili artan RNA ve ribozomlarla ilgilidir. Miyoepitel hücreleri şeffaf sitoplazmalı ve koyu küçük nükleusludur. Arada önceki dönemden kalan soluk eozinofilik sitoplazmalı intermediate hücreler bulunur.

3) Erken luteal dönem (15-20.gün): Gevşek stromada açık lümenli asinüsler vardır. Lümende az miktarda sekresyon görülebilir. Bu dönemin belirgin özelliği, miyoepitel tabakasında artan glikojen içeriği nedeniyle vakuolizasyon ve balonlaşma görülmesidir. Lobül boyutları ve asinüs sayılarında artış vardır.

4) Geç luteal (sekretuar) dönem (21-27.gün): Gevşek ve ödemli stromada büyük dolgun venüller izlenir. Asinüslerin açık lümenleri sekresyon ile doludur. Mitozun ve lobül boyutlarının en geniş, asinüs sayılarının en fazla olduğu dönemdir. Luminal epitelyal hücrelerde aktif protein sentezi için polizomlar, kaba endoplazmik

retikulum, büyük golgiler, sekretuar vakuoller vardır. Apikal yüzlerinde apokrin sekresyon izlenir. Miyoepitel hücreleri yine belirgin vakuollüdür. Arada soluk eozinofilik hücreler de vardır.

5) Menstruel dönem (28-32gün): Sellüler stromadaki asinüsler genişlemiş ve lümen sekresyon ile doludur. Luminal epitelyal hücrelerde sitoplazma az miktarda ve hafif bazofiliktir. Miyoepitelyal hücreler glikojen ile çok dolu olduğundan vakuolizasyon ve balonlaşma çok fazladır. Bu dönemde epitelyal dejenerasyon ve nekroz nedeniyle lobül boyutu ve asinüs sayıları azalmaya başlar. Stroma yoğun ve hücreden zengindir.

Menstrüel siklusta östrojen ve progesteron reseptör düzeyleri de değişkenlik gösterir. Östrojen reseptör düzeyi en çok erken folliküler dönemde, progesteron reseptör düzeyi en çok geç folliküler dönemde yüksek bulunmuştur. Ayrıca östrojen ve progesteron reseptör düzeyleri lobüller arasında da değişkenlik göstermektedir (21).

Gebelik ve laktasyon; Gebelik süresince meme boyutlarında büyüme ve areolada pigmentasyon artışı olur. Boyutlardaki büyüme ödem, vasküler artış, epitelyal hücre proliferasyonu ve tubuloalveolar diferansiasyona ikincil her lobülde lobül sayısı yanı sıra asiner birim sayısında da belirgin artış dolayısıyladır. Epitelyal hücre boyut ve hacmindeki artış nedeniyle miyoepitelyal hücreleri ayırt etmek güçleşir. Epitelyal hücrelerin sitoplazması vakuollü olur ve lümende sekresyon birikir. Doğumdan sonra epitel hücrelerin çoğu asini lümenlerine çıkıntı yapar ve iri başlı çivi görünümü kazanır. Laktasyon sona erdiğinde lobüller geriler ve normal görünümüne geri döner.

Menopoz; Östrojen ve progesteron geri çekilmesine bağlı olarak asinus boyut, dallanmalarında azalma ile birlikte terminal duktal-lobüler ünit atrofiye olur. Fibröz bağ doku azalır, yağ doku artar (8).

2.5.MEME KANSERİ

2.5.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen karsinom olup kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinin ardından 2.sırada yer almaktadır (1). Yine dünya çapında en sık görülen kanser olup 2017 yılı kanser istatistiklerine göre toplam kanser vakalarının % 30'unu, kanser ölümlerinin ise % 14'ünü oluşturmaktadır (22). Türkiye'de ise 1987-2008 yılları arasındaki 23000 kansere bağlı ölümleri inceleyen bir çalışmada meme kanserinden ölümler %11,9 bulunmuştur (23).

Meme karsinomlarının görülme sıklığı coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Japonya ve Afrikanın birçok ülkesinde meme kanseri sıklığı en düşük iken Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Kuzey Avrupa ülkelerinde meme kanseri sıklığı en yüksektir. Bu durum, beslenme alışkanlıkları ile birlikte endüstrileşmiş modern yaşamda kadınların mensturasyonun daha erken yaşta başlaması, daha ileri doğum yaşı, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi, menapoz yaşının gecikmesi, uzamış yaşam beklentisi gibi değişikliklerin etkisinde kalmasına bağlanmaktadır (24).

Türkiye'de de kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseridir. Tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Meme kanser insidansı, menopoza kadar yaşla birlikte lineer bir artış gösterir (25). Meme kanseri tanısı alan kadınların %45'i 50-69 yaş aralığında, %40'ı ise 25-49 yaş aralığındadır (26).

Meme kanseri insidansı artmasına rağmen hastalığa bağlı mortalite son 10-15 yılda düşmeye başlamıştır (27). Bu düşüş, meme kanseri tarama programları ile küçük fakat agresif tümörlerin erken saptanması ve daha etkili adjuvan tedavilerin uygulanmasına bağlanmıştır (28). Kanser tanısı konduktan 5 yıl sonra hala hayatta olmak uzun dönem sağkalım sonuçlarını değerlendirmek açısından önemlidir. Meme kanseri için rölatif 5 yıllık sağkalım oranları %88 olarak bildirilmiştir (29).

2.5.2. Etyoloji

Meme kanseri gelişimi demografik özellikler, reprodüktif öykü, ailesel/genetik ve çevresel özellikler gibi birçok faktörün etkisi altındadır.

a) Cinsiyet:

Kadın cinsiyet en büyük risk faktörüdür ve 100 kat artmış riski ifade eder (30).

b) Yaş:

En önemli risk faktörlerindendir. Yaş ilerledikçe meme kanseri insidansı artmaktadır. 25 yaş altında nadirken yaş ilerledikçe insidans artmaktadır. Meme kanser vakalarının %77'si 50 yaş üzerindedir. Ortalama tanı yaşı 64'dür (31).

c) Ailesel / genetik faktörler:

Aile öyküsü meme kanseri açısından önemli bir risk faktörüdür. Farklı kanserlerde yapılan aile çalışmaları hasta bireyin birinci ve ikinci derece yakınlarında kanser riskinin normal popülasyona göre artmış olduğunu göstermektedir (30). Bir adet birinci derecede akrabada meme kanseri olması riski 1,8 kat artırır. İki ve daha fazla birinci derecede akrabada kanser varlığında ise bu risk 3-4 kat artar (32). Genetik yatkınlık saptanan kişilerde en önemli genetik mutasyonlar başta BRCA1 ve BRCA2 olmak üzere PTEN, TP53, MLH1, MLH2 ve STK11 gen mutasyonlarını içerir (33).

BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu özellikleri en iyi belirlenmiş genetik risk faktörleri olup herediter meme/over kanseri sendromundan sorumludur. Bu genler, tümör supressör genlerdir ve DNA hasarının onarılması ile ilişkili rolleri vardır (31). BRCA1 mutasyonları yalnızca meme kanseri olan ailelerin %45'inde, meme ve over kanserini birlikte gösteren ailelerin %90'ında ve tüm meme kanseri olgularının %3,5-6'sında saptanmaktadır (34). Genel popülasyonda BRCA1 mutasyonu sıklığı ise 6/10.000'dir. BRCA1 pozitifliği olan bir kadında hayat boyu meme kanserine yakalanma riski %85, over kanserine yakalanma riski ise %40-60'dır (30). BRCA2 mutasyonları ise, yalnızca meme kanseri olan ailelerin %35'inde ve tüm meme kanseri olgularının %2-3,5'unda saptanmaktadır (35-37). Genel popülasyonda

BRCA2 mutasyonu sıklığı ise 2,2/10.000'dir. BRCA2 pozitifliği olan bir kadında hayat boyu meme kanserine yakalanma riski %40-45, over kanserine yakalanma riski ise %15'dir (30). BRCA1 gen mutasyonu ile ilişkili meme kanserleri sıklıkla hormon reseptör ve C-erb B2 negatif olup invaziv duktal karsinom tipindedirler. Yüksek mitotik oran tümör grade'i ve P53 mutasyonu özelliklerine sahiptirler. BRCA2 mutasyonla ilişkili meme kanserleri sporadik meme kanserlerine benzer oranda ER pozitiftir (38).

d) Reprodüktif öykü:

Östrojen hormonuna maruz kalınan sürede artış olması, meme kanseri gelişme riskinde artışla ilişkilidir (erken menarş, geç menopoz); östrojene maruz kalınan sürenin azalmasının ise koruyucu olduğu düşünülmektedir (39,40). Tam dönem gebelikle ilişkili olan meme epitelinin terminal diferansiasyonu da koruyucudur, dolayısıyla ilk canlı doğumun daha ileri yaşta yapılması ve hiç doğum yapmamış olmak, meme kanseri riskinde artışla ilişkilidir. Nulliparite, meme kanseri rölatif riskinde 1,2-1,7 artışa neden olur (41).

e) Sosyoekonomik Düzey:

Yüksek sosyoekonomik düzey meme kanseri gelişimi açısından 2 kat artmış riski ifade eder (30).

f) Radyasyona Maruz Kalma:

Özellikle 10-14 yaş arasında, memenin aktif olarak geliştiği dönemde, radyasyona maruz kalma, meme kanseri riskini artırmaktadır. Hayatın ilk 3 dekatında toraks bölgesine yapılan terapötik radyoterapi işlemi de aynı şekilde meme kanseri riskini artırmaktadır (30).

g) Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ve Oral Kontraseptif Kullanımı:

HRT alan kadınlarda meme kanserine yakalanma riskinin arttığı ortaya konmuştur (42,43).

h) Alkol Kullanımı:

Çalışmalar alkol tüketim miktar ve süresinin de meme kanseri riskinde artışla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Alkol tüketiminin östradiol serum düzeylerini yükselttiği bilinmektedir (30). Birçok çalışmada orta düzeyde alkol alımının (her gün 1-2 kadeh), meme kanseri insidansında %30-50 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir (44).

i) Beslenme Alışkanlığı:

Yağ içeriği yüksek yiyeceklerin uzun süreli tüketiminin de, serum östrojen düzeylerini yükselterek meme kanseri riskinde artışa katkıda bulunduğunu düşündüren bazı kanıtlar vardır. Haftada 5 kez kırmızı et yenilmesi ile meme kanseri riskinde artış olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (45). Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar, vitamin D'nin meme kanserine karşı koruyucu bir rolü olabileceğini ortaya koymuştur (46,47).

j) Vücut Kitle İndeksi (BMI):

Şişman kadınlarda (BMI>30kg/m2) postmenapozal meme kanseri daha sık görülmektedir (44). HRT kullanmayan postmenopozal kadınlar menopozdan sonra 10 kg veya daha fazla kilo verdiklerinde, kilo vermeyenlere oranla daha az risk taşırlar. Premenopozal aşırı kilolu kadınlarda ise, risk olmayanlara oranla daha düşüktür (30).

k) Proliferatif Meme Lezyonları (Atipi içermeyen ve içeren):

Non-proliferatif lezyonların tek başına varlığı (fibrokistik değişiklik, soliter papillom, fibroadenom) meme kanseri riskinii artırmaz. Birden çok sayıda non-proliferatif lezyon varlığında ise, meme kanseri riskinde hafif bir artış olur. Proliferatif meme lezyonlarından özellikle sitolojik atipi içerenler, hem non invaziv hem de invaziv meme kanseri için risk faktörüdürler. Atipi içermeyen bir proliferatif lezyonda (kompleks fibroadenom, orta düzeyde veya florid hiperplazi, sklerozan adenozis, intraduktal papillom) 1,5-2 kat artış söz konusu iken; atipi içeren proliferatif lezyonlarda risk 3-5 kat daha yüksektir (30).

l) Kişisel Meme Kanseri Öyküsü:

Kişisel invaziv veya in situ meme kanseri öyküsü kontralateral memede invaziv kanser gelişme riskini artırır. İn situ lezyonlarda kontralateral invaziv meme kanseri riski 10 yıllık %5'dir. İnvaziv meme kanseri olanlarda ise kontralateral meme kanseri gelişme riski premenopozal kadınlarda yıllık %1 ve postmenopozal kadınlarda yıllık %0,5 artar (30).

m) Yoğun Meme Yapısı:

Mamografi değerlendirmesini güçleştirmesinin yanı sıra, bağımsız bir faktör olarak artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalarda mamografik olarak dens meme yapısına sahip olan kadınlarda riskin 4-5 kat artmış olduğu saptanmıştır (30).

2.6.MEME TÜMÖRLERİ (WHO 2012)

Tüm dünyada yaygın olarak WHO sınıflaması kullanılmaktadır.

EPİTELYAL TÜMÖRLER

Mikroinvaziv karsinom

İnvaziv meme karsinomu:

Özel tipi olmayan invaziv karsinom-İnvaziv Duktal Karsinom (İDK), No Special Type (NST)

- Pleomorfik İDK.

- Osteoklastik stromal dev hücreli İDK.
- Koryokarsinomatöz özellikli İDK.
- Melanositik özellikli İDK.

İnvaziv lobüler karsinom

- Klasik lobüler karsinom
- Solid lobüler karsinom
- Alveolar lobüler karsinom
- Pleomorfik lobüler karsinom
- Tübülolobüler karsinom
- Mikst lobüler karsinom

Tübüler karsinom

Kribriform karsinom

Müsinöz Karsinom

Medüller özellikli karsinom

- Medüller karsinom
- Atipik medüller karsinom
- Medüller özellikli invaziv karsinom, NST

Apokrin diferansiasyon gösteren karsinom

Taşlı yüzük hücre diferansiasyonu gösteren karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom

Metaplastik karsinom NST

- Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom
- Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- İğsi hücreli karsinom
- Mezenkimal diferansiasyon gösteren metaplastik karsinom

Kondroid diferansiasyon

Osseöz diferansiasyon

Mezenkimal diferansiasyon gösteren diğer tipler

- Mikst metaplastik karsinom
- Miyoepitelyal karsinom

Nadir tipler

Nöroendokrin özellikli karsinom

- Nöroendokrin tümör, iyi diferansiye
- Nöroendokrin tümör, az diferansiye, (Küçük hücreli karsinom)
- Nöroendokrin diferansiasyon gösteren karsinom

Sekretuar karsinom

İnvaziv papiller karsinom

Asinik hücreli karsinom

Mukoepidermoid karsinom

Polimorfoz karsinom

Onkositik karsinom

Lipitten zengin karsinom

Glikojen zengin şeffaf hücreli karsinom

Sebaseöz karsinom

Tükrük bezi/ Deri eki tipi tümörler

- Silindroma
- Şeffaf hücreli hidroadenom

Epitelyal miyoepitelyal tümörler

Pleomorfik adenom

Adenomiyoepitelyoma

Adenoid kistik karsinom

Prekürsör lezyonlar

Duktal karsinoma insitu

Lobüler neoplazi

- Lobüler karsinoma insitu
- Klasik lobüler karsinoma insitu
- Pleomorfik lobüler karsinoma insitu
- Atipik lobüler hiperplazi

İntraduktal proliferatif lezyonlar

Basit duktal hiperplazi

Flat epitelyal atipi içeren kolumnar hücre değişikliği

Atipik duktal hiperplazi

Papiller lezyonlar

İntraduktal papillom

- Atipik hiperplazili intraduktal papillom
- Duktal karsinoma insitulu intraduktal papillom
- Lobüler karsinoma insitulu intraduktal papillom

İntraduktal papiller karsinom

Enkapsüle papiller karsinom

- İnvazyonlu enkapsüle papiller karsinom

Solid papiller karsinom

- İnsitu
- İnvaziv

Benign epitel proliferasyonları

Sklerozan adenozis

Apokrin adenozis

Mikroglandüler adenosiz

Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon

Adenomlar

- Tübüler adenom
- Laktasyon adenomu
- Apokrin adenom
- Duktal adenom

MEZENKİMAL TÜMÖRLER

Nodüler fasit

Miyofibroblastom

İnflamatuar miyofibroblastik tümör

Desmoid tip fibromatozis

Benign vasküler lezyonlar

- Hemanjiom
- Anjiomatosis
- Atipik vasküler lezyon

Psödoanjiomatöz stromal hiperplazi

Granüler hücreli tümör

Benign periferal sinir kılıfı tümörü

- Nörofibrom
- Schwannom

Lipoma

Anjiolipom

Liposarkom

Anjiosarkom

Rabdomiyosarkom

Osteosarkom

Leiomyom

Leiomyosarkom

FİBROEPİTELYAL TÜMÖRLER

Fibroadenom

Filloides tümör

- Benign
- Borderline
- Malign
- Periduktal stromal tümör, düşük dereceli

Hamartom

MEME BAŞI TÜMÖRLERİ

Nipple adenom

Syringomatöz tümör

Paget hastalığı

MALİGN LENFOMA

Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Burkitt lenfoma

T hücreli lenfoma

- Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif

Ekstranodal malt tipi marjinal zon B hücreli lenfoma

Folliküler lenfoma

METASTATİK TÜMÖRLER

ERKEK MEME TÜMÖRLERİ

Jinekomasti

Karsinom

- İnvaziv karsinom
- İnsitu karsinom

KLİNİK PATERNLER

İnflamatuar karsinom

Bilateral meme karsinomu

2.7. MEME KANSERİ EVRELEMESİ

Meme kanseri; tümör büyüklüğü (T), lenf nod metastazı olup olmaması (N) ve uzak organ metastazı varlığına (M) bakılarak TNM evreleme sistemine göre evrelendirilmektedir (48).

2.7.1. Meme Karsinomunda TNM Sınıflaması (WHO 2012)

T- Primer tumor:

Tx	Saptanamayan tümör.
T0	Primer tümöre ait bulgu yok.
Tis	Karsinoma in situ.
*Tis (*DCIS)	Duktal karsinoma in situ.
*Tis (*LCIS)	Lobüler karsinoma in situ.
Tis (Paget)	Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı.

Not: Tümörlü Paget hastalığı tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.

T1	Tümörün en büyük boyutu 2cm veya daha az.
T1mic	Mikroinvazyon. Tümör en büyük çapı 0,1cm veya daha az.*

T1a Tümörün en büyük boyutu 0,1cm'den büyük fakat 0,5cm'den küçük

T1b Tümörün en büyük boyutu 0,5cm'den büyük fakat T1cm'den küçük

T1c Tümörün en büyük boyutu 1cm'den büyük fakat 2cm'den küçük

T2 Tümörün en büyük boyutu 2cm'den büyük fakat 5cm'den küçük

T3 Tümörün en büyük boyutu 5cm'den büyük.

T4 Tümörün boyutuna bakmaksızın göğüs duvarına veya deriye direkt yayılımın bulunması.

Not: Göğüs duvarı tanımı, kaburgalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasını içerir, ancak pektoral kası içermez.

T4a Göğüs duvarına yayılım.

T4b Ödem (portakal kabuğu görünüm) veya meme derisinde ülserasyon veya aynı taraf memede satellit deri nodülleri.

T4c Yukarıda belirtilen 4a ve4b'nin birlikte görülmesi.

T4d İnflamatuar karsinom.**

Not: Mikroinvazyon: en büyük çapı 0,1cm'den buyuk bir odağı içermeyen kanser hücrelerinin bazal membranı aşarak çevre dokulara yayılmasıdır. Birden fazla mikroinvazyon odağı varsa, mikroinvazyonu sınıflamak için sadece en büyük odağın ölçüsü değerlendirilir (tüm odakların toplamı kullanılmaz). Birden çok mikroinvazyon odağı varsa, birden çok ve daha büyük invaziv karsinomlarla birlikte olabileceğinden belirtilmelidir.*

*Not:** Memenin inflamatuar karsinomu genellikle altta bir kitle olmaksızın meme derisinin erizipeloid sınırları olan diffuz belirgin lezyonu ile karekterlidir. Klinik olarak inflamatuar karsinomun patolojik evrelemesi sırasında (T4d),eğer deri biopsisisi negatifse ve lokalize ölcülebilir primer bir kanser yoksa T kategorisi evre

pTx kabul edilir. Evre T4b veT4d'de belirtilenler haric, meme başının retraksiyonu veya diğer deri değişiklikleri T1,T2,T3'de de sınıflamayı etkilemeksizin görülebilir.

N- Bölgesel Lenf Nodları:

Nx Bölgesel lenf nodları elde edilemiyor (örn: daha önce çıkartılmış).

N0 Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok.

N1 Aynı taraf level I, II fikse olmayan lenf nodları metastaz, hareketli.

N2 Birbirine yapışık veya fikse aynı taraf level I, II aksiler lenf nodlarında metastaz ya da klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilmiş* aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında metastaz

N2a Aynı taraf level I, II aksiller lenf nodlarında metastaz, fikse, birbirine veya diğer dokulara yapışık.

N2b Sadece aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak tespit edilmiş* metastaz.

N3 Level I, II aksiller lenf nodlarında tutulum olsun olmasın aynı taraf infraklaviküler lenf nodlarında metastaz (level III) veya klinik olarak level I, II aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak tespit edilmiş* aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında metastaz veya aksiller veya internal mamarian lenf nodu metastazı olsun olmasın aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz.

N3a Aynı taraf infraklavikuler lenf nodu (ları) metastazı.

N3b Aynı taraf internal mamarian ve aksiller lenf nodu metastazları.

N3c Aynı taraf supraklavikuler lenf nodu (ları) metastazı.

Not: Klinik olarak tespit edilmiş denildiğinde fizik muayene ya da radyolojik (lenfosintigrafi hariç) olarak tespit edilen lenf nodu olarak tarif edilmektedir. Lenf*

nodundan ince iğne aspirasyon biyopsisi ile sitolojik tetkik yapılabilir. Eğer eksizyon olmaksızın ince iğne ile metastatik hastalık tespit edildiyse (f) k›saltması kullanılır, cN3a (f) gibi

M- Uzak Metastaz

Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

M0 Uzak metastaz yok.

*M1*Uzak metastaz var.

Patolojik Evreleme

pT- Primer Tümör

Primer kanserin patolojik sınıflaması için rezeksiyon sınırlarında makroskobik olarak tümör hücresi görülmemelidir. Cerrahi sınırlarda sadece mikroskobik boyutlarda tümör varsa bu olgu pT olarak sınıflanabilir.

pN- Bölgesel lenf nodları

pNx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (daha önce çıkartılmış veya hiç çıkartılmamış).

pN0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok.*

pN1 mi Mikrometastazlar (0,2mm'den büyük ve/veya 200 hücreden çok fakat hiçbiri en büyük boyutunda 2mm'den büyük değil).

pN1 Aynı taraf 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak tespit edilemeyen, ancak sentinel lenf nodu arastırılmasında internal mamaryal lenf nodlarında mikroskobik metastaz.**

pN1a En azından bir tanesinin en geniş boyutu 2mm'den büyük, 1-3 aksiller lenf bezinde metastaz.

pN1b Klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz.

pN1c 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu incelemesinde tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikroskobik metastaz.

pN2 Aynı taraf aksiller 4-9 lenf nodu metastazı ve/veya aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın, aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında klinik olarak tespit edilmis.

pN2a 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en az bir tanesinde çap 2mm'den büyük.

pN2b Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak tespit edilebilen internal mamaryal lenf nodlarında metastaz.

pN3 Aynı taraf 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu veya infraklaviküler lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf internal mamaryal lenf nodu metastazı ve bununla birlikte bir veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya 3'den daha fazla aksiller lenf nodu metastazı ve bununla birlikte klinik olarak tespit edilememiş, ancak internal mamaryal lenf nodlarında metastaz veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

pN3a Aksiller 10 veya daha fazla lenf nodunda metastaz (en az bir tanesi 2mm'den büyük) veya infraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

pN3b Klinik olarak tespit edilmiş internal mamaryal lenf nodu metastazı ve bununla birlikte bir veya daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliği veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilmemiş ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş internal mamaryal lenf nodunda metastaz.

pN3c Supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

Not: İzole tümör hücreleri rutin H&E ve immunhistokimyasal çalışmalarla tespit edilebilen 0,2mm'den daha küçük çapa sahip tek tümör hücresi veya küçük hücre kümeleridir. Tek histolojik kesitte 200 hücreden az hücre kümesi bulunması da İTH ek kriteridir. İTH'leri tipik olarak metastatik aktivite kanıtı göstermezler.*

*Not:** 'Klinik olarak tespit etmek' lenfanjiografi hariç diğer görüntüleme çalışmaları ile veya klinik çalışmalar ile malignite açısından yüksek riske sahip olduğu düşünülen veya iğne biyopsisi ile sitolojik incelemede patolojik makrometastaz kabul edilen, lenf nodunun tespitini tanımlamaktadır.*

pM- Uzak metastaz

pM kategorileri diğer M kategorileri ile aynıdır.

2.7.2 Meme Kanseri Tümör Evrelemesi (WHO 2012) (Tablo 1)

Tablo 1. WHO 2012 meme kanserinin evrelere göre sınıflaması

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0,1	N1mi	M0
Evre IIA	T0,1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0,1,2	N2	M0
	T3	N1,2	M0

2.8.MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK PARAMETRELER

Meme kanserinin davranışı, hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Aynı tümör çapına sahip hastaların bazılarında tümör nüksü çok kısa zamanda ortaya çıkarken diğerleri sağlıklı yaşamaya devam etmektedir. Meme kanseri olan hastalarda bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır.

Tümör çapı:

Özellikle lenf düğümü negatif hastalarda tümör çapı önemli bir parametredir. Meme kanserinin rekürrens riskini belirlemede, adjuvan tedavi seçimi sırasında önemli ve güvenilir bir belirteçtir. Tümör çapı arttıkça aksiler lenf nodu metastazı riski de artar (49).

LN tutulumu olmayan tümör çapının 2 cm ya da daha küçük olduğu olgularda prognoz belirgin olarak daha iyidir. Karsinom alanının çapı 1 cm'den az olan hastaların 10 yıllık sağkalım oranı %90'nın üzerindeyken 2 cm'in üstündeki tümöre sahip olanlarda bu oran %77'ye düşer (50).

Histolojik tümör tipi ve histolojik grade:

Evreden bağımsız prognostik önemi vardır. Histolojik grade ile prognoz arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Histolojik grade'lemede en yaygın olarak kullanılan derecelendirme sistemi Modifiye Scarf Bloom Richardson olup buna göre tübül formasyonu, nükleer grade ve mitoz sayısı kullanılmaktadır. Bu parametrelerin toplamına göre sonuç grade verilmektedir.

Tübül formasyonu;

Tümörün %75'den fazlasında tübül oluşumu…….1

Tümörün %10-75'inde tübül oluşumu…….....2

Tümörün %10'dan azında tübül oluşumu……...3

Nükleer derece;

Küçük düzenli uniform nükleus, benign epitel hücre nükleusunun 1,5 katından daha küçük ….....1

Orta büyüklükte ve değişken nükleus, benign epitel hücre nükleusunun 1,5-2 katı büyüklükte.....2

Belirgin varyasyon, benign epitel hücre nükleusunun 2 katından daha fazla büyüklükte…....3

Mitoz derecesi;

10 büyük büyütme sahasında mitoz sayılır. Her mikroskobun büyütme alanına göre 1, 2, 3 olarak skorlanır.

Sonuç derecesi:

Grade 1: Total skor 3-5

Grade 2: Total skor: 6-7

Grade 3: Total skor: 8-9

Grade 1 tümörlerin daha iyi bir sağkalıma sahip olduğu bildirilmektedir (51).

İyi prognoza sahip olanlar;

- Tübüler karsinom
- İnvaziv kribriform karsinom
- Müsinöz karsinom
- Sekretuar karsinom

Kötü prognoza sahip olanlar;

- Metaplastik karsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- İnflamatuar meme karsinomu
- Lipitten zengin karsinom
- Medüller karsinom

Hormon reseptörleri:

İmmünohistokimyasal (IHK) yöntemlerle ER ve PR reseptörleri tespit edilir. ER, östrojen hormonu tarafından aktive edilen bir nükleer transkripsiyon faktörüdür ve normal meme epitel hücrelerinin gelişimini stimule eder.

Klinik olarak ER ve PR pozitifliği %1 ve daha fazla tümör hücresinde nükleer boyanmanın görülmesini ifade eder. PR ekspresyonunu ER düzenler. Bu nedenle PR varlığı östrojen-ER yolağının intakt ve fonksiyonel olduğunu gösterir.

ER ve PR pozitif tümörler daha iyi prognoz gösterirler. Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i ve meme karsinom metastazlarının da yaklaşık %45-55'i ER pozitiftir. ER ve PR birlikte pozitif olan vakalarda %75-80, yalnızca ER pozitif tümörlerde %55-60, ER negatif tümörlerde %8-10 oranında hormon

tedavisine yanıt görülmektedir. ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktördür (52).

Tümör proliferasyon hızı:

Tümör proliferasyon hızı, nüks ya da metastaz riski yüksek olan ve adjuvan tedavi alması gereken (nod negatif) meme kanserli hastaların belirlenmesinde ve erken ya da ileri evre meme kanserli hastaların prognozunun tahmin edilmesinde yardımcı olabilir. Bunlar mitoz sayısı, timidin işaretleme indeksi, S-faz reaksiyonu, İHK işaretleyicileridir (Cyclin A, Ki-67) (52).

Moleküler prognostik faktörler:

Onkogenler protoonkogenlerden derivedirler. Protoonkogenlerin retroviral transfeksiyonla ya da in situ davranışlarını değiştiren ve böylece onları hücresel onkogenlere çeviren etkilerle onkojenik hale geldiği kabul edilmiştir. Kanserin kontrolsüz bir biçimde daha önce var olan normal dokunun çoğalması ve çevreye yayılması olduğu temelinden hareketle, çoğalmayı ve diferansiasyonu kontrol eden protoonkogenlerin anormal ekspresyonunun kanser hücrelerinde bulunduğu ve karsinogenezisde rol oynadığı kaçınılmazdır. Sellüler transformasyon, tümör büyümesi veya yayılımında yer alan onkogenlerin aşırı yapımı meme tümörlerinin önemli bir bölümünde gösterilmiştir. Bunlar içerisinde en yaygın olarak çalışılanı neu onkogen C-erb B2'dir.

C-erb B2 onkoproteini yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktör (EGF) reseptörüne benzerlik gösteren protein ürünü olup tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Yapılmış olan çalışmalar neu onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiasyonunun önemli bir mediyatörü olduğunu göstermiştir. Bu gen 17.kromozomda lokalizedir. C-erb B2 pozitifliği yüksek histolojik derece, ER ve PR negatif, lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır. Genel olarak sağkalım oranında azalma ile C-erb B2

pozitifliği arasında bir ilişki mevcuttur. Spesifik hasta gruplarında çalışılmış ancak ilişki saptanmamış çalışmalar da mevcuttur. Yine de C-erb B2 'nin amplifikasyonu ya da ekspresyonunun agresif meme kanserlerinde daha sık görüldüğü söylenmektedir. Bu arada konservatif tedaviden sonra gelişen lokal nüks ile C-erb B2 ilişkisi araştırılmış, lokal nüks oranının C-erb B2 pozitif tümörlerde negatiflere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. C-erb B2 durumunu gösterebilmek için moleküler ve immünhistokimyasal yöntemler kullanılmaktadır.

FISH (fluresence in situ hybridization), probu (ticari olarak üretilmiş ve baz dizisi bilinen florokrom işaretli DNA parçaları) ile hastaya ait DNA'nın kendi ortamında, kromozom yapısı bozulmadan hibridizasyonu temeline dayanan moleküler sitogenetik bir yöntemdir. İHK yönteminde; parafin bloklardan hazırlanan kesitler, C-erb B2 ile muamele edildikten sonra özel kitler kullanılarak saptanabilmektedir. Bu sistem ile C-erb B2 ekspresyonu 0'dan 3'e kadar belirlenmektedir (Tablo 2).

Tablo 2.C-erb B2 İHK skorlaması (ASCO/CAP2013)

Skor 0: Membran boyanması yok veya %10'dan az hücrede zar zor seçilebilen sitoplazmik membranı tümüyle çevrelemeyen boyanma
Skor 1: İnvaziv karsinom hücrelerinde %10'dan fazla hücrede zar zor seçilebilen sitoplazmik membranı tümüyle çevrelemeyen boyanma
Skor 2: İnvaziv karsinom hücrelerinin en az %10'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen zayıf-orta şiddette boyanma ya da %10'dan az hücrede sitoplazmik memebranı tümüyle çevreleyen boyanma
Skor 3: İnvaziv karsinom hücrelerinin en az %10'unda tüm sitoplazmik membranı çevreleyen uniform tarzda kuvvetli immun boyanma.

Bu skorlama sonuçlarına göre;

Skor 0 ve 1: C-erb B2 negatiftir, in situ hibridizasyon önerilmez.

Skor 2: C-erb B2 şüpheli pozitiftir, in situ hibridizasyon ile doğrulanmalıdır.

Skor 3: C-erb B2 kuvvetli pozitiftir, in situ hibridizasyon önerilmez.

İn situ hibridizasyonda (dual probe) hedeflenen 20 interfaz nükleusuna sahip tümör hücresinde total HER-2/neu nun 17. kromozom sentromer (CEP-17) sinyallerine oranı saptanır. HER-2/CEP-17 oranı 2'nin üzerinde ise amplifikasyon mevcut anlamına gelmektedir (49).

Aksiller lenf nodu tutulumu:

Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör, aksiler lenf nod tutulumu varlığı ve eğer mevcutsa metastatik lenf nodu sayısıdır. Hastaların yaşam süreleri ile tutulan nod sayısı arasında sıkı bir ilişki vardır. Tutulan nod sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir.

Aksiler lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 10 yıllık hastalıksız yaşam %70-80 iken, aksiler lenf nodu metastazı varlığında bu oran yaklaşık %30'lara kadar düşmektedir. Tutulan lenf nodu sayısı ile sistemik metastaz riski ve klinik seyir arasında paralellik vardır (49).

Lenfovasküler invazyon (LVİ):

Artmış LN metastazı olasılığı ile ilişkili olup kötü bir prognostik faktördür. Tümör periferinde görülmesi anlamlıdır (50). Sadece H&E kesitlerle değerlendirme yapıldığında invaziv karsinomların %15'inde lenfatik tümör embolisi görülmektedir.

Bunların çoğu aksiller metastazla gitmekle birlikte LN tutulumu negatif olguların %5-10'unda da lenfatik invazyon görülebilmektedir. Kan damarı invazyonu görülme sıklığı daha az olup HE boyalı kesitlerde birbirinden ayrılmaları zor olduğu için, bazı araştırmacılar lenfatik ve kan damarı invazyonunu ''lenfovasküler invazyon'' olarak birlikte değerlendirmektedir (11).

Nekroz:

İnvaziv meme karsinomlarında santral ve yaygın nekroz, tümörün hızlı büyüme oranını yansıttığı için prognostik olarak olumsuz bir özellik olarak kabul edilmektedir (53).

İnflamatuar hücre infiltrasyonu:

Medüller karsinomun iyi prognozu lenfoplazmositik infiltrasyona atfedilse de aynı bulgunun doğruluğu diğer invaziv karsinomlar için çelişkilidir.

Meme bası ve deri invazyonu:

Meme başının tümör hücreleri ile tutulumu aksiller lenf bezi metastaz riskini artırırken; meme derisine invazyon sağ kalım oranlarını azaltmaktadır (11).

Neoadjuvan tedavi cevabı:

Neoadjuvan tedavi hastanın cerrahiden önce tedavi edildiği alternatif bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım yaşam süresini artırmamakla birlikte, tümörün kemoterapiye cevap derecesi güçlü bir prognostik faktördür. Tedaviye en iyi yanıt veren kanserler kötü diferansiye, ER negatif ve nekroz alanlarına sahip olanlardır. Patolojik tam yanıt veren (meme veya LN'lerinde rezidüel kanserin saptanmadığı)

hasta alt grubu, grubun tümünde gözlenen kötü prognozun aksine, %95'den fazla uzun dönem yaşam süresine sahiptir.

Gen ekspresyon profili (GEP):

GEP'nin çıkarılmasının yaşam süresi, rekürrenssiz dönemi öngördüğü gösterilmiştir ve hatta çeşitli KT uygulamalarından fayda görebilecek hastaları da tanımlamaktadır. Hızlı dondurulmuş doku gerektiren yöntemlerin klinik pratikte uygulanması zordur. Ancak formalin ile fikse edilmiş, parafine gömülü dokuları kullanan alternatif yaklaşımlar, klinik uygulamaya girmeye başlamaktadır (50).

2.9. MEME KARSİNOMUNDA MOLEKÜLER ALT TİPLER

Meme kanseri; morfolojik, prognostik ve tedaviye cevap açısından oldukça heterojen bir hastalık olup bu heterojenite nedeni olarak tümörün köken aldığı hücrelerdeki farklılık, farklı onkogen aktivasyonu ve/veya tümör supresor gen fonksiyon kayıplarındaki değişik kombinasyonlar suçlanmaktadır.

Son 10 yılda moleküler çalışmalar hız kazanmış cDNA mikroarray yöntemi ile binlerce genin eş zamanlı olarak değerlendirilmesi imkanı doğmuştur. Tümör dokusu örneklerinden GEP çıkarılarak meme kanserlerinde yeni moleküler klasifikasyona gidilmiştir.

Sporadik meme kanserleri arasında gen ekspresyon farklılıklarını belirleyen ilk kapsamlı ve çığır açan girişim, 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilerek meme tümörleri dört ana gruba ayrıldı: 1) Lüminal hücre benzeri, 2) Bazal hücre benzeri, 3)Normal epitel benzeri, 4) C-erb B2 pozitif grup (54).

Sonraki çalışmalarda lüminal hücre benzeri grup içinde lüminal A ve lüminal B olmak üzere 2 alt grup daha tanımlandı (55,56). Gen ekspresyon çalışmalarının sonucunda tanımlanan diğer meme kanser alt tipleri moleküler apokrin tip, claudin-düşük tiptir (57).

Luminal A;

- ER/PR + /C-erb B2 -
- CK 8,18 +
- ER ile ilişkili genleri içerir (LIV1, GATA3,HNF3A,X-bax binding protein 1)
- En sık görülen tiptir.
- Rekürrens oranı düşüktür.
- Sadece hormonoterapi yeterlidir.
- Prognoz çok iyidir (58).

Luminal B;

- ER/PR luminal A ya göre daha düşük oranda pozitiftir.
- CK8,18 değişken oranda pozitiftir.
- Daha nadirdir.
- Proliferasyon ilişkili genleri eksprese eder.
- HER 1 (EGFR), C-erb B2, Cyclin E (+)
- Rekürrens hızı daha yüksektir.
- Tedavide hormonoterapi ve kemoterapi kullanılır (59,60).

C-erb B2 pozitif;

- ER- /PR-/C-erb B2+
- Yüksek grade'li tümör morfolojisine sahiptir.

- Yüksek oranda (%40-80) p53 mutasyonu gösterirler.
- Luminal A tümörlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla grade 3 tümör bu grupta yer alır.
- Daha sık aksiller lenf nodu metastazı izlenir (60).

Bazal hücre benzeri;

- ER-/PR-/C-erb B2-
- İnvaziv meme kanserlerinde %10-15 oranında görülür.
- Yüksek dereceli tümör morfolojisine sahiptir.
- Genç kadınlarda daha sık (<50 yaş) görülür.
- Pre-menopozal Afrikalılarda daha sık izlenir.
- BRCA1 ilişkili tümörlerdir.
- Rekürrens en sık 1-3. yıllar arasındadır (61-63).

2.10. İNVAZİV MEME KARSİNOMU, NST (İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM)

Meme karsinomlarının en sık görülen tipidir. İnvaziv meme karsinomlarının yaklaşık %47-75'ini oluşturur (64).

Genellikle palpe edilebilen kitle veya mammografik olarak sıklıkla mikrokalsifikasyonlu ve mikrokalsifikasyonsuz kitle tespit edilir.

Makroskobik olarak tipik vakalar sarımsı-gri renkte, kumsu görünümde, çevre meme dokusuna ışınsal uzanımlar gösteren bir kitle şeklindedir. Histolojik olarak herhangi bir spesifik tümör tipini düşündürecek yeterli bulgu içermez. Tümör; kordonlar, solid hücre yuvaları, tubulüsler, bez yapıları, anastamoz yapan anaplastik duktus epitel hücrelerinden oluşmuştur. Tümörü oluşturan hücrelerin nükleusları değişken boyutta olup hiperkromatik veya veziküler olarak izlenir. Nükleol belirginliği görülebilir. Mitoz oranı değişkendir. Tümör hücreleri infiltrasyonu fibröz bir stroma içine de dağılmıştır. Kollajenöz veya elastik liflerden zengin fibröz stromanın miktarı tümörden tümöre ve aynı tümörde bir alandan diğerine değişme gösterir. Bazıları duktal karsinoma insitu (DCIS) içermezken, bazılarında dominant komponent DCIS olabilir. Tümör kitlesinin çevresine uyan bölümlerde tümör hücrelerinin stromaya ve çevre yağ dokusuna infiltre olduğu izlenir. T lenfositlerden zengin yoğun lenfositer infiltrasyon görülebilir. Ayrıca sıklıkla lenfatik damarlara, perivasküler ve perinöral alanlara invazyon gözlenir. Bir çalışmaya göre perinöral invazyon %28, lenf damarı invazyonu %33, kan damarı invazyonu %5 oranında bulunmuştur (65). Damar invazyonu açısından hematoksilen–eozin boyamasında şüpheli vakalarda endotelyal immünmarkerlar (CD31, CD34, Fli-1,D2-40, Faktör VIIIa) yardımcı olabilir.

Prognozu belirlemek için günümüzde yagın olarak ER, PR ve C-erb B2 immünohistokimyasal çalışmaları kullanılmaktadır. İnvaziv duktal meme karsinomlarının % 70-80'inde ER pozitifliği, %60-70'inde PR pozitifliği, %10-15'inde C-erb B2 protein over ekspresyonu ve gen amplifikasyonu vardır (66-68).

2.11. İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOM

Küçük hücrelerin lineer büyüme paterni şeklinde karakterize olan invaziv lobüler karsinom (ILK), tüm invaziv meme kanserlerinin %0,7-14'ünü oluşturmaktadır. ILK, genellikle 26-86 yaşları arasında görülür ve ortalama yaş 45-57'dir (30).

Diğer meme kanseri tiplerinde olduğu gibi, büyük çoğunluğunda palpabl kitle mevcuttur. Daha geniş tümörler üzerindeki deriyi infiltre edebilir veya meme başı retrakte olabilir. Tümör diffüz büyüme paterni nedeniyle bazen iyi sınırlı bir kitle oluşturmayabilir ve saptanması güç olabilir. Vakaların %6-28'i bilateraldir. Sonradan kontralateral memede karsinom gelişimi vakaların %9-14'ünde gözlenir, bunların %50'si ise invazivdir (30). Bazı çalışmalarda ise bu tümörün yüksek oranda multisentrik olduğu bildirilmiştir (69).

Makroskopik olarak; düzensiz, infiltre veya iyi sınırlı bir kitle şeklinde görülmesinin yanısıra, lezyon bazen çıplak gözle görülemeyebilir. Mikroskobik olarak ise, klasik patern; koheziv ve genellikle küçük hücrelerin stromayı diffüz olarak infiltrasyonu ile karakterlidir. Tümör hücreleri, yuvarlak, çentikli veya ovoid nükleuslu, dar sitoplazmalı, intrasitoplazmik lümen barındırabilen özelliktedir. Tümör hücreleri, duktusların çevresinde girdapvari (targetoid) büyüme paterni gösterebilir. ILK'un sonradan tanımlanan diğer paternleri ise solid, alveoler, pleomorfik ve bunların karışımından oluşan mikst paternlerdir. Bu paternlerde %40-60 oranında lenf nodu metastazı ile birliktelik tanımlanmıştır. Pleomorfik paternin prognozu daha kötü olup hormon reseptör negatifliği, C-erb B2 over ekspresyonu ve e-cadherin pozitifliği gösterilebilmektedir (68).

2.12. EKSTENSİF İNTRADUKTAL KOMPONENT İÇEREN İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM

Bu karsinom tipinde intraduktal komponent ister tümör içinde, ister tümör çevresinde olsun çok belirgindir. Bu tümörler, pür invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoza sahiptir ve daha az nodal metastaz gösterir; ancak arada stromal invazyon odakları da izlenir. Bu tanıyı koymak için intraduktal karsinom komponentinin tümörün %25'inden fazla olması gerekmektedir (68).

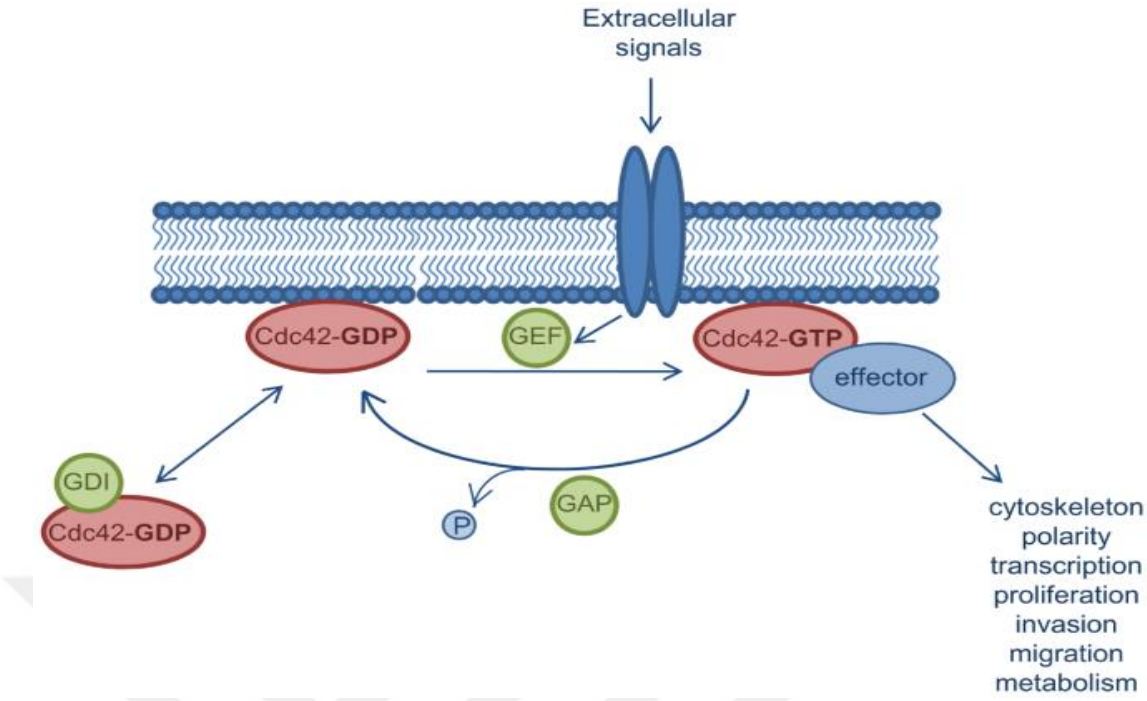
2.13. NÖROENDOKRİN DİFERANSİASYON GÖSTEREN İNVAZİV MEME KARSİNOMU

Bu tümör, rozet yapıları içeren ya da içermeyen insüler patern, trabeküler patern, spindle hücreli patern gibi karsinoidde tanımlanan gelişim paternlerine benzer paternler gösterir. İmmunhistokimyasal olarak kromogranin, sinaptofizin, S100 ve nöron spesifik enolaz ile kuvvetli pozitif boyanır. Memeye metastaz yapan karsinoid tümörlerin ayırıcı tanısında, tümör içinde ya da çevresinde duktal karsinoma in situ odaklarının olup olmaması ve klinik bulgular yardımcı olur (68).

2.14. CDC42 (HÜCRE BÖLÜNME SİKLUS 42)

Ras ile ilişkili GTPaz süper ailesinde, önemli hücresel proçeslerde yer alan yaklaşık 150 üyelik küçük monomerik guanin nükleotid bağlama proteinleri bulunur. Bu proteinler beş ana alt sınıf'a ayrılabilir: Rho, Ras, Rab, Arf / Sar ve Ran (70). Cdc42 ise, Rho ailesinin üyesi olup, çeşitli sinyallere yanıt olarak inaktif GDP'ye bağlı formdan aktif GTP'ye bağlı bir forma geçiş yapan küçük GTPazdır ve moleküler anahtar olarak işlev görmektedir (71).

Cdc42'nin aktivasyon durumu, guanin nükleotid değişim faktörleri (GEFler), GTPaz aktive edici proteinler (GAPs) ve guanin nükleotid ayrılma engelleyicileri (GDI'lar) gibi çeşitli etkileşen proteinler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir (Şekil 1). Tirozin kinaz reseptörleri, G protein bağlı reseptörler, sitokin reseptörleri ve integrinler gibi hücre yüzeyi moleküllerinin uyarılması üzerine, GEFler, Cdc42 aktivasyonuyla sonuçlanan GDP'nin GTP'ye değişimine aracılık eder. Aktif olduğunda, yani GTP'ye bağlı formda, Cdc42 efektör moleküllere bağlanır ve proliferasyon, hayatta kalma, invazyon ve göç gibi hücresel işlemleri düzenleyen çeşitli sinyal yollarının aktivasyonuna yol açar. GAP proteinleri, Cdc42'nin intrinsik GTPaz aktivitesini arttırarak, GTP hidrolizi ve Cdc42'nin inaktivasyonu ile sonuçlanır. Cdc42 aktivitesi, Cdc42'yi hücre membranlarından ayıran GDI'lar tarafından önlenir (72).



Şekil 1.Cdc42 aktivitesinin biyokimyasal olarak düzenlenmesi (72).

Cdc42'nin artmış aktivasyonunun Ras ve epidermal büyüme faktör resepör (EGFR) de dahil olmak üzere diğer onkoproteinleri indükleyebildiğini göstermiştir. Cdc42 çeşitli tümörlerde bir onkoprotein gibi aşırı eksprese halde bulunur. Primer tümörlerde aktive edici bir Cdc42 mutasyonu saptanmamasına rağmen, Cdc42'yi aktive eden GEF'lerin uygun olmayan şekilde aktivasyonu, tümör oluşumu ile ilişkili olup; buna karşın, Cdc42 aktivitesinin, GAP'lerin ve GDI'ların negatif düzenleyicileri, tümörogeneziyi bastırabilir. Ek olarak p53, PTEN veya NF1 gibi tümör süpresörlerinin, tümör baskılayıcı etkisininin kaybına neden olabilir (72).

Cdc42'nin normal hücre adezyonu, hücre göçü ve hatta transformasyonun temelini oluşturan dinamik aktin sitoskelet montajı ve yeniden düzenlenmesinin merkezinde yer aldığı iyi bilinmektedir (73). Cdc42 aktivasyonu, tümör hücresindeki hücre dışı matrisi parçalayan dinamik aktin-zengin membran çıkıntıları olan invadopodia oluşumuna katkı sağlayarak invazyona neden olur. Buna ek olarak, invadopodia uçlarında matriks metaloproteinazların birikimini düzenleyerek hücre dışı matriks bozunmasını kolaylaştırır (72).

Cdc42'nin, mayalardan memelilere sayısız organizmada çeşitli sinyal olaylarını ve hücresel süreçleri etkilediği bulunmuştur (74). Cdc42'nin aktivasyonu hücre polaritesi, hücre iskelet sistemi yenilemesi, proliferasyon, göç, adhezyon, membran trafiği ve transkripsiyon dahil olmak üzere hücresel süreçlerde değişikliklere neden olan çeşitli sinyal olaylarını harekete geçirir (75,76). Bu hücresel proçeslerin Cdc42 tarafından sıkı düzenlenmesinin normal hücre fonksiyonu için önem taşıdığı ve bunların serbestleşmesinin çeşitli patolojik koşullarla ilişkili olduğu açıktır (77,78). Fare modellerinde yapılan yeni gen hedefleme çalışmaları, fizyolojik koşullar altında muhtemelen uyarıcı ve doku hücre tipine özgü olan Cdc42'nin karmaşık sinyal verme rollerini ortaya çıkarmıştır.

Farelerde bazı doku hücre tiplerinde Cdc42'nin kaybedilmesi veya kazanılması, holoprozensefali, miyeloproliferatif hastalık, lenfopeni, anemi ve erken yaşlanma gibi hastalık durumlarını taklit eden patolojik fenotipleri gösterebilir (79). Aynı şekilde Cdc42'nin düzenlenmesi, birçok insan hastalık durumu ve / veya gelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Örneğin, kısa boy ve kraniyofasiyal anormalliklerle karakterize, kalıtsal X bağlantılı bir hastalık olan fasiogenital displazi, Cdc42 GEF, FGD1'in mutasyonları sonucu ortaya çıkar (80). Birtakım hematolojik anormalliklerle karakterize edilen genetik bir bozukluk olan Fanconi Anemisinde, bozulmuş hematopoietik kök / progenitör hücre yapışması ve homing kusurları kısmen Cdc42 aktivitesinin düzenlenmesi ile ilişkilendirilir (81).

Sürekli olarak, insan kanseri modellerinde yapılan çalışmalar Cdc42'yi invazyonun ve metastazın önemli bir regülatörü olarak tanımlamıştır. Serviks karsinomu, meme karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, kolorektal adenokarsinom, malign melanom, testis kanserleri, baş boyun skuamöz hücreli karsinomları, glial tümör gibi tümörlerde Cdc42 nin fazla eksprese olduğu gösterilmiştir (3,72,78,82-85).

2.15. ARF6 (ADP-RİBOZİLASYON FAKTÖRÜ 6)

ADP-ribozilasyon faktörü (Arf), 1980'lerin ortasında heterotrimerik G protein G'nin alfa-altbiriminin kolera toksini ile katalize edilen ADP-ribosilasyonunu destekleyen bir kofaktör olarak tanımlandı. Şimdi Arf, çok çeşitli hücresel olayları düzenleyen bir sinyal molekülü olarak tanınmaktadır (4).

Ras ile ilişkili GTPaz süper ailesi üyesi olan Arf6, plazma zarına ve çeşitli endozomlara lokalize olur ve bu endositoz, ekzositoz ve endozomal geri dönüşüm gibi hücresel kompartmanlar arasındaki membran trafiğinde önemli rol oynar. Buna ek olarak Arf6, membranda dalgalanma oluşumu, hücre göçü ve kanser hücresi invazyonu gibi membran dinamikleri ile ilgili hücresel olaylara karışarak, plazma membranının altındaki aktin sitoskeleton yeniden düzenlenmesini sağlayıp invadopodia oluşumunu düzenler. Ayrıca invadopodia uçlarında matriks metaloproteinazların birikimini düzenleyerek hücre dışı matriks bozunmasını kolaylaştırır. Tümör anjiogenezinde de anahtar rol oynağını düşünülmektedir (86). Ayrıca hücre yüzeyinde E-cadherin kaybına neden olarak hücrelerin birbirleriyle bağlantısını kaybetmesine yol açıp tümör hücresinin invazivliğini ve metastazını kolaylaştırmaktadır (87).

Hücredeki EGFR aktivasyonuyla, çeşitli adaptör proteinler vasıtasıyla Arf6'nın aktivasyonu gerçeleşebilmekte ve bu durum da karsinogenezde rol almaktadır (88). Arf6'nın aynı zamanda Cdc42'nin regülasyonunda ve hücre polaritesinde de etkisi olduğu bildirilmektedir (89).

Arf6'nın fizyolojik ve kanser gelişimi gibi patolojik durumlarda önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Arf6'nın ekspresyon seviyesinin çeşitli kanser türlerinde yüksek olduğu bildirilmiştir (4). Arf6 ekspresyonunun meme karsinomu, malign melanom, glial tümör, prostat karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu ve skuamöz hücreli karsinom gibi kanser türlerinde yüksek olduğu bildirilmiştir (86,89-93). Arf6'nın meme kanserinde invazyonu ve metastazı desteklediğini belirtilmektedir (94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'ne gönderilmiş, Nisan 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında, eksizyonel biyopsi, lumpektomi ve mastektomi materyallerinden 70 adet invaziv meme karsinomu, NST; 8 adet invaziv lobüler karsinom; 3 adet nöroendokrin diferansiasyon gösteren invaziv meme karsinomu; 3 adet ekstansif intraduktal komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı olmak üzere toplamda 84 adet meme karsinomu vakası ile bu hastalara ait aksiller lenf nodu metastazı bulanan toplamda 39 adet lenf nodu metastazı çalışmaya alındı. Ayrıca Nisan 2016-Mart 2017 tarihleri arasında tanı alan 4 adet karaciğerde, 3 adet beyinde, 1 adet plevrada, 1 adet deride, 1 adet kemikte olmak üzere toplam 10 adet invaziv meme karsinomu metastazı da çalışmaya dahil edildi.

Bu vakalara ait patoloji raporları ile hematoksilen-eozin (HE) boyalı tümör içeren preparatları ve parafin blokları arşivden çıkarıldı. Her olgu Scarff-Bloom Richardson histolojik gradeleme sistemine göre tekrardan gradelenip tümör tipi, mikroskopik tümör boyutu, in situ varlığı, LVİ, aksiller lenf nodu metastazı ile ekstrakapsüler yayılımı, perinöral invazyon, multifokalite varlığı, TIL, ER, PR, C-erb B2, Ki67 İHK sonuçları, moleküler alt tip gibi prognostik parametreler açısından yeniden değerlendirildi. Hastanın yaşı, cinsiyeti, lokalizasyonu, tanı anında uzak metastaz varlığı ve uzak metastazın yeri, TNM sistemine göre verilen sonuç evresi gibi klinik bilgilere sisteme kayıtlı klinik notlardan ulaşıldı. Tümörü infiltre eden lenfositler (TIL) yok, hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirildi (95). Moleküler alt tipler Luminal A, Luminal B, C-erb B2 pozitif ve bazal hücre benzeri olarak gruplandı (96).

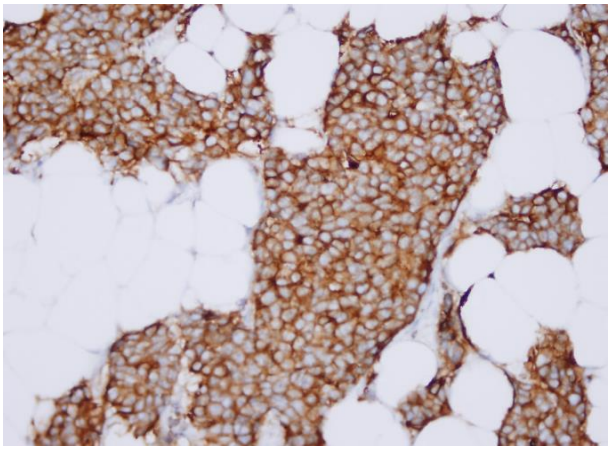
HE boyalı preparatlar yardımıyla invaziv tümör ve buna eşlik eden in situ karsinom, varsa LVİ, perinöral invazyon ve normal meme parankiminin izlendiği bir parafin blok İHK çalışmak için seçildi.

Doku bloklarından elde edilen 2-4 μm kalınlıktaki ardışık 2 kesit pozitif yüklü Poli-L-lizinli lamlara alındı. Lamlar gece boyu 42 derecede 16 saat etüvde deparafinize edildikten sonra, immünhistokimyasal boyama aşamaları, Ventana Benchmark Ultra otomatik boyama sisteminde gerçekleştirildi.

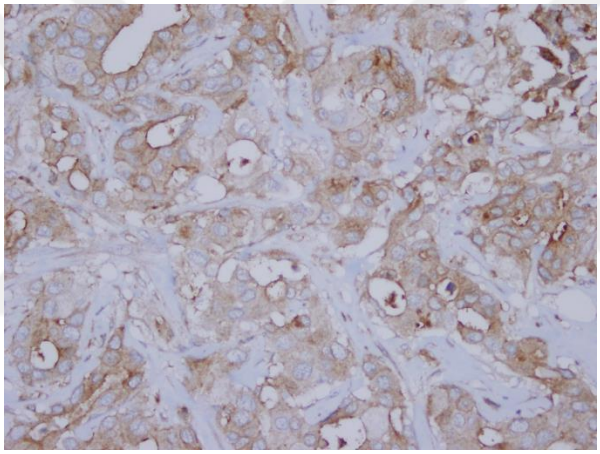
Anti-Cdc42 ([EPR15620] ab187643) tavşan monoklonal antikoru 1/200 oranında dilüe edildi. 96 derecede 64 dakika antijen geri kazanımı sağlandı. Antijen geri kazanımı aşamasından sonra 37 derecede 40 dakika inkübasyon, tavşan amplifikasyonu uygulandı. Roche diagnostics Ultraview Universal DAB Detection Kiti kullanılarak inkübasyonları yapıldı. Hematoksilen ile 12 dakika arka plan boyama işlemi yapıldı. Boyama işlemi sonunda kesitler kalıcı olarak balzamla kapatıldı.

Anti-Arf6 (ab81650) tavşan poliklonal antikoru 1/150 oranında dilüe edildi. 96 derecede 92 dakika antijen geri kazanımı sağlandı. Antijen geri kazanımı aşamasından sonra 37 derecede 60 dakika inkübasyon, tavşan amplifikasyonu uygulandı. Roche diagnostics Ultraview Universal DAB Detection Kiti kullanılarak inkübasyonları yapıldı. Hematoksilen ile 12 dakika arka plan boyama işlemi yapıldı. Boyama işlemi sonunda kesitler kalıcı olarak balzamla kapatıldı.

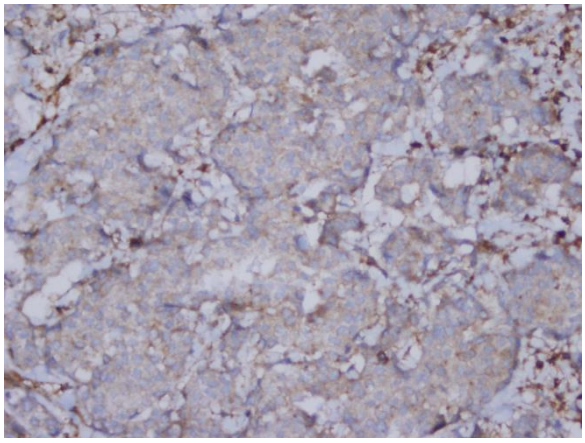
Cdc42 ve Arf6 İHK çalışma preparatları ışık mikroskobu (Olympus CX31RTSF, Olympus Optical Co. LTD.) altında incelendi. Pozitif kontrol olarak normal meme parankimi kullanıldı. Ayrıca iltihabi hücrelerin de pozitif boyandığı dikkati çekti. Membranöz ve sitoplazmik boyanmalar değerlendirmeye alındı. Boyanma yoğunluğu sırasıyla negatif, zayıf, orta ve güçlü olmak üzere 0, 1, 2 veya 3 olarak skorlandı. Bu skorlar, boyanma şiddetinin yüzdesiyle çarpılarak 0'dan 300'e kadar değişen bir H skoru olarak sonuçlandı (Resim 2-7).



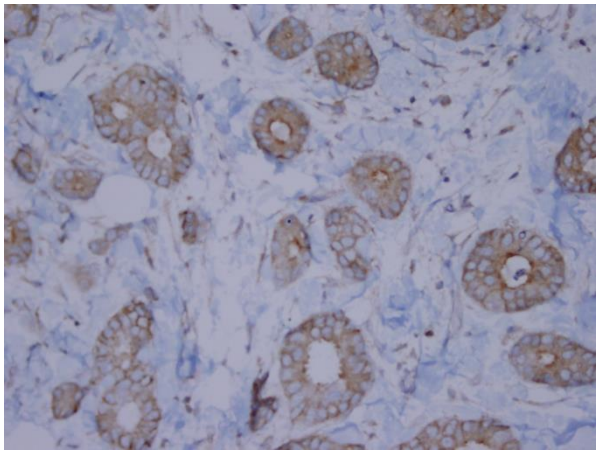
Resim 2. Cdc42'nin kuvvetli boyanması (Cdc42, x400).



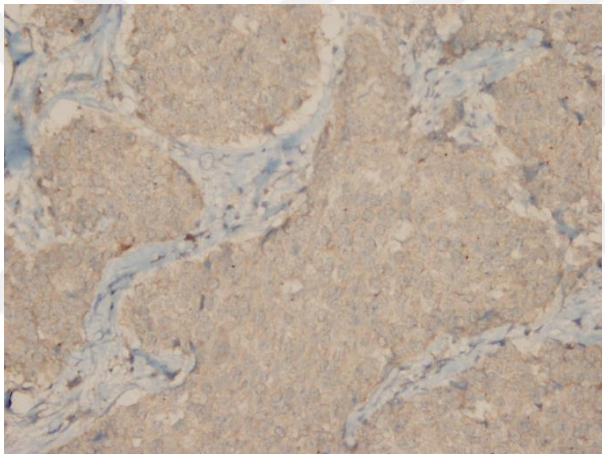
Resim 3. Cdc42'nin orta şiddette boyanması (Cdc42, x400).



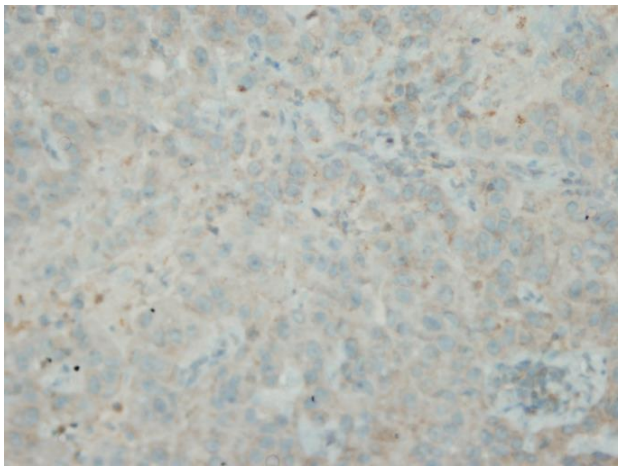
Resim 4. Cdc42'nin hafif şiddette boyanması (Cdc42, x400).



Resim 5. Arf6'nın kuvvetli boyanması (Arf6, x400).



Resim 6. Arf6'nın orta şiddette boyanması (Arf6, x400).



Resim 7. Arf6'nın hafif şiddette boyanması (Arf6, x400).

Çalışılan Cdc42 ve Arf6 boyalı preparat incelendiğinde aynı preparatta eğer mevcutsa normal meme dokusu, in situ karsinom, vasküler yapı içerisindeki tümör hücreleri, perinöral invazyon yapmış tümör hücreleri ile aksiller lenf nodu metastazı yapmış ve eksrakapsüler yayılım yapmış tümör hücre grupları saptanıp bunlar ile asıl tümör arasındaki boyanma farkları değerlendirildi.

Dış merkezden konsültasyon için gelen, doku takibinin optimal olmadığı, neoadjuvan kemoterapi veya radyoterapi alan olgular, tru cut biyopsi örnekleri ile erkek meme karsinomları çalışmaya dahil edilmedi. 14 adet invaziv meme karsinomu, NST; 1 adet invaziv lobüler karsinom; 2 adet ekstansif intraduktal komponent içeren invaziv duktal karsinom; 17 adet aksiller lenf nodu metastazına ait ARF6 immünohistokimya çalışması teknik nedenlerden dolayı değerlendirilemeyip çalışmadan çıkarıldı. 6 adet hastanın uzak metastazının olup olmadığı bilgisine ulaşılamadı.

Verilerin analizi SPSS 22 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenler için normallik testi olarak Shapiro Wilk Testi kullanıldı. Bağımsız iki grup ortalaması karşılaştırmasında Student's t Testi, ikiden fazla bağımsız grup ortalaması karşılaştırmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve post hoc test olarak da Tukey Testi'nden yararlanıldı. Doğrusal ilişki için Pearson korelasyon katsayısı (r) hesaplandı. Ordinal yapıdaki veriler için ilişki analizinde ise Spearman's rho katsayısı hesaplandı. Bütün analizlerde istatistiksel anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. CDC42

İnvaziv meme karsinomlarında normal meme dokusuna göre Cdc42 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0,001$) (Tablo 3).

İn situ karsinom ile invaziv karsinom arasında Cdc42 ekspresyonu açısından fark saptanmadı ($p=0,094$) (Tablo 3).

İnvaziv meme karsinomunun uzak organ metastazındaki Cdc42 ekspresyonu invaziv meme karsinomundaki Cdc42 ekspresyonuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,006$) (Tablo 3).

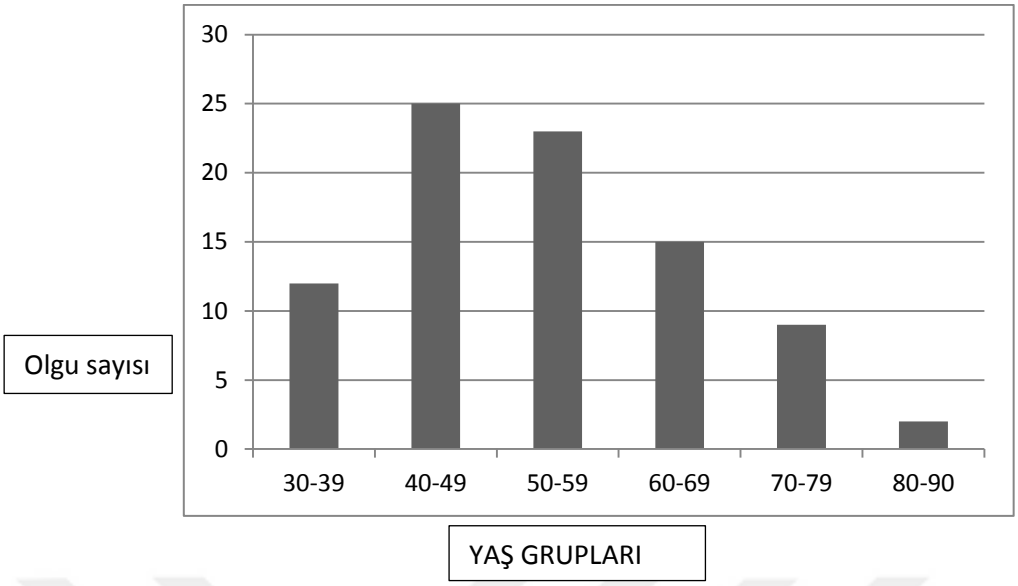
Vasküler yapı içerisindeki tümör hücre gruplarının, perinöral invazyon yapan hücre gruplarının, aksiller lenf nodundaki tümör hücre kümesi ile ekstrakapsüler yayılım yapan tümör hücrelerindeki Cdc42 ekspresyonlarının invaziv tümördeki ekspresyondan farklı olmadığı görüldü ($p=0,284$) ($p=0,249$) ($p=0,368$) ($p=0,368$) (Tablo 3).

Tablo 3. Normal meme dokusu, in situ karsinom, uzak organ metastazı, invaziv tümör, LVİ, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılımda Cdc42 immünohistokimya sonuçlarının karşılaştırılması

	Cdc42			
	N	Ortalama (min-maks H skoru)	Standart sapma	p
Normal meme dokusu	84	115,83 (10-300)	61,04	**<0,001**
İn situ karsinom	60	186,50 (10-300)	74,35	0,094
İnvaziv tümör	84	162,62 (10-300)	84,94	
Uzak organ metastazı	10	162,62 (110-300)	61,28	**0,006**
LVİ	7	200,00 (100-300)	57,74	0,284
Perinöral invazyon	3	223,33 (200-270)	40,41	0,249
Aksiller LN metastazı	39	179,23 (10-300)	104,56	0,368
Ekstrakapsüler yayılım	17	179,23 (10-300)	104,56	0,368

Hastaların 70 tanesi invaziv meme karsinomu, NST; 8 tanesi invaziv lobüler karsinom; 3 tanesi nöroendokrin diferansiasyon gösteren invaziv meme karsinomu; 3 tanesi ekstansif intraduktal komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı idi. Bu tümör tipleri ile Cdc42 boyanması açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,726) (Tablo 4) .

Hastaların yaşları 30 ile 90 arasında değişmekteydi (Şekil 2). 44 tanesinde tümör sağ memede iken 10 hastanın tümörü multifokaldi. Hasta yaşı, lokalizasyon ve multifokalite açısından Cdc42 ekspresyonu farkı tespit edilmedi (p=0,317) (p=0,750) (p=0,626) (Tablo 4).



Şekil 2. Cdc42 çalışılan hastaların yaş dağılımı

Olguların 39 tanesinde aksiller lenf nodu metastazı olup bunların 17 tanesinde ekstrakapsüler yayılım bulunmaktaydı. 3 tanesinde ise uzak organ metastazı vardı. Tümördeki Cdc42 ekspresyonu ile hastada aksiller lenf nodu veya uzak organ metastazı olup olamaması açısından fark saptanmadı (p=0,402) (p=0,168). Lenf nodundaki tümör metastazının ekstrakapsüler yayılım yapıp yapmamasının Cdc42 ekspresyonunu etkilemediği görüldü (p=0,556) (Tablo 4).

Çoğu tümör grade 2 ve 3 morfolojisinde olup grade ile Cdc42 ekspresyonu arasında ilişki izlenmedi (p=0,813) (Tablo 4).

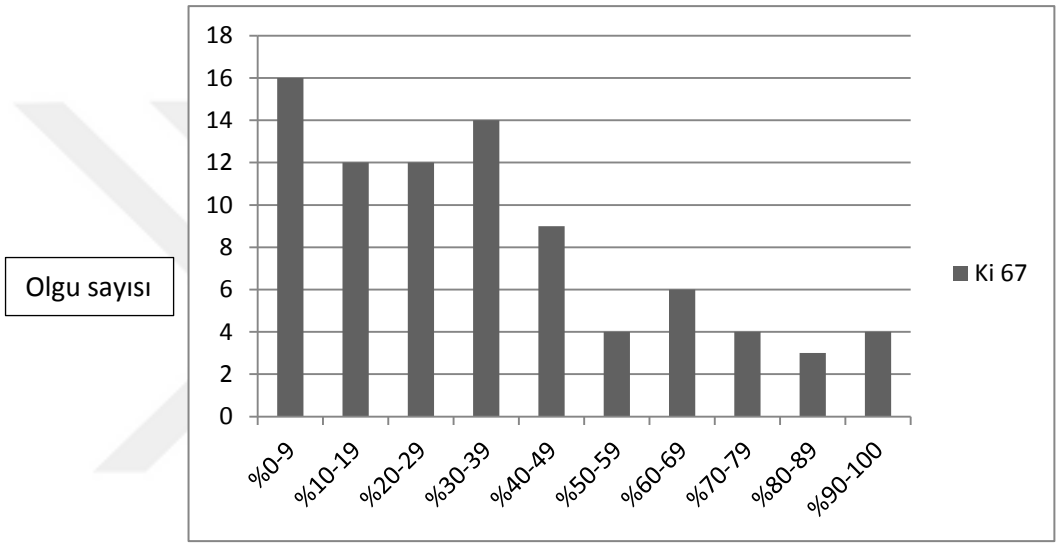
Çoğu tümör boyutu 2-5 cm arasında (pT2) idi. % 46,4 olguda aksiller lenf nodu metastazı olup metastatik lenf nodu sayısı 4-9 arasında değişmekteydi. Çoğu hastanın (%41,6) TNM sonuç evresi ise 2 idi. pT, pN ve sonuç evresi ile Cdc42 ekspresyonu açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0,146) (p=0,353) (p=0,382) (Tablo 4).

Tablo 4. Cdc42 immünohistokimya sonuçlarının klinik ve histopatolojik özellikler ile karşılaştırılması (1)

		Cdc42			
		n (%)	Ortalama (H skoru)	Standart sapma	p
Yaş			53.9		0,317
Lokalizasyon	Sağ	44 (52,4)	159,77	77,83	0,750
	Sol	40 (47,6)	165,75	93,04	
Multifokalite	Var	10 (12)	175,00	82,76	0,626
	Yok	74 (88)	160,95	85,64	
Tümör tipi	IDK	70 (83,3)	159,86	83,95	0,726
	ILK	8 (9,5)	191,25	94,63	
	NED	3 (3,6)	176,67	100,17	
	EKST	3 (3,6)	136,67	100,17	
Aksiller LN metastazı	Var	39 (46,4)	171,03	89,14	0,402
	Yok	45 (53,6)	155,33	81,42	
Ekstrakapsüler yayılım	Var	17 (20,2)	173,53	93,74	0,556
	Yok	67 (79,8)	159,85	83,09	
Uzak organ metastazı	Var	3 (3,9)	233,33	40,41	0,168
	Yok	75 (96,1)	162,27	87,56	
Grade	1	14 (16,7)	163,57	81,49	0,813
	2	33 (39,3)	169,39	88,49	
	3	37 (44)	156,22	84,80	
T evre	1	31 (36,9)	145,48	83,82	0,146
	2	49 (58,3)	168,98	84,54	
	3	2 (2,4)	280,00	14,14	
	4	2 (2,4)	155,00	77,78	
N evre	0	46 (54,8)	154,13	80,93	0,353
	1	14 (16,7)	188,57	80,66	
	2	17 (20,2)	150,00	98,17	
	3	7 (8,3)	197,14	83,21	
Evre	1	24 (28,6)	142,92	82,01	0,382
	2	35 (41,6)	174,00	80,67	
	3	25 (29,8)	165,60	93,28	

Tümörlerin çoğu ER, PR pozitif olup C-erb B2 negatifti. Cdc42 ekspresyonu ile tümörün ER, PR, C-erb B2 durumu arasında ilişki saptanmadı (p=0,317) (p=0,884) (p=0,587) (Tablo 5).

Tümörlerin Ki67 proliferasyon aktiviteleri %1 ile %90 arasında değişmekte olup ortalama %33 idi. Cdc42 ekspresyonu ile Ki67 proliferasyon aktivitesi arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,643) (Şekil 3) (Tablo 5).



Şekil 3. Cdc42 çalışılan olguların Ki67 yüzdelerine göre dağılımı

Tümörlerin yarısı moleküler alt tip olarak Luminal B grubunda olup moleküler alt tipler arasında Cdc42 ekspresyonu açısından fark bulunmadı (p=0,552) (Tablo 5).

Çoğu tümöre karşı gelişen lenfosit cevabı hafif derecede bulundu. Ancak tümöre karşı gelişen lenfositik cevapla Cdc42 ekspresyonu açısından ilişki saptanmadı (p=0,592) (Tablo 5).

Tablo 5. Cdc42 immünohistokimya sonuçlarının klinik ve histopatolojik özellikler ile karşılaştırılması (2)

		Cdc42			
		n (%)	Ortalama (H skoru)	Standart sapma	P
ER	Negatif	10 (12)	188,00	92,59	0,317
	Pozitif	74 (88)	159,19	83,94	
PR	Negatif	18 (21,4)	160,00	88,98	0,884
	Pozitif	66 (78,6)	163,33	84,50	
C-erb B2	Negatif	62 (73,9)	165,65	86,00	0,587
	Pozitif	22 (26,1)	154,09	83,25	
Ki67			33		0,643
Moleküler alt tip	Luminal A	32 (38,1)	170,31	88,26	0,552
	Luminal B	42 (50)	150,71	80,53	
	C-erb B2 +	6 (7,1)	196,67	96,68	
	Bazal hücre benzeri	4 (4,8)	175,00	98,83	
TIL	0	15 (17,8)	149,33	73,24	0,592
	1	43 (51,2)	159,77	88,36	
	2	20 (23,8)	166,00	54,13	
	3	6 (7,2)	205,00	97,31	

10 adet invaziv meme karsinomlu uzak organ metastazı bulunan hastaların metastazları değerlendirildi. Bu metastazların 4 tanesi karaciğer, 3 tanesi beyin, 1 tanesi kemik, 1 tanesi plevra, 1 tanesi ise derideydi. Tüm tümör metastazları Cdc42 eksprese etmekteydi.

Uzak organ metastazlarında Cdc42 ekspresyonları ile PR, C-erb B2 ekspresyonları ve hasta yaşları açısından fark saptanmadı (p=0,421) (p=0,472) (p=0,880) (Tablo 6). ER negatif hasta 1 tane olduğundan ER ile ilişkisi değerlendirilemedi.

Tablo 6. Uzak organ metastazlarında Cdc42 immünohistokimya sonuçları

		Cdc42			
		n (%)	Ortalama (H skoru)	Standart sapma	P
ER	Pozitif	9 (90)	254,44	43,33	*
	Negatif	1 (10)	110,00	.	
PR	Pozitif	8 (80)	256,25	45,96	0,421
	Negatif	2 (20)	175,00	91,92	
C-erb B2	Pozitif	2 (20)	270,00	42,43	0,472
	Negatif	8 (80)	232,50	65,19	
Yaş			63,5		0,880

4.2. ARF6

İnvaziv meme karsinomunda normal meme dokusuna göre Arf6 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (p=0,011) (Tablo 7).

Perinöral invazyon yapan hücre gruplarındaki Arf6 ekspresyonu ile asıl tümördeki Arf6 ekspresyonu arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0,043) (Tablo 7).

İn situ karsinom ile invaziv karsinom arasında Arf6 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,953) (Tablo 7).

İnvaziv meme karsinomunun uzak organ metastazındaki Arf6 ekspresyonu ile invaziv meme karsinomundaki Arf6 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,854) (Tablo 7).

Vasküler yapı içerisindeki tümör hücre gruplarının, aksiller lenf nodundaki tümör hücre kümesi ile ekstrakapsüler yayılım yapan tümör hücrelerindeki Arf6 ekspresyonlarının ile asıl tümördeki ekspresyondan farklı olmadığı görüldü (p=0,417) (p=0,896) (p=0,896) (Tablo 7) .

Tablo 7. Normal meme dokusu, in situ karsinom, uzak organ metastazı, invaziv tümör, LVİ, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılımda Arf6 immünohistokimya sonuçlarının karşılaştırılması

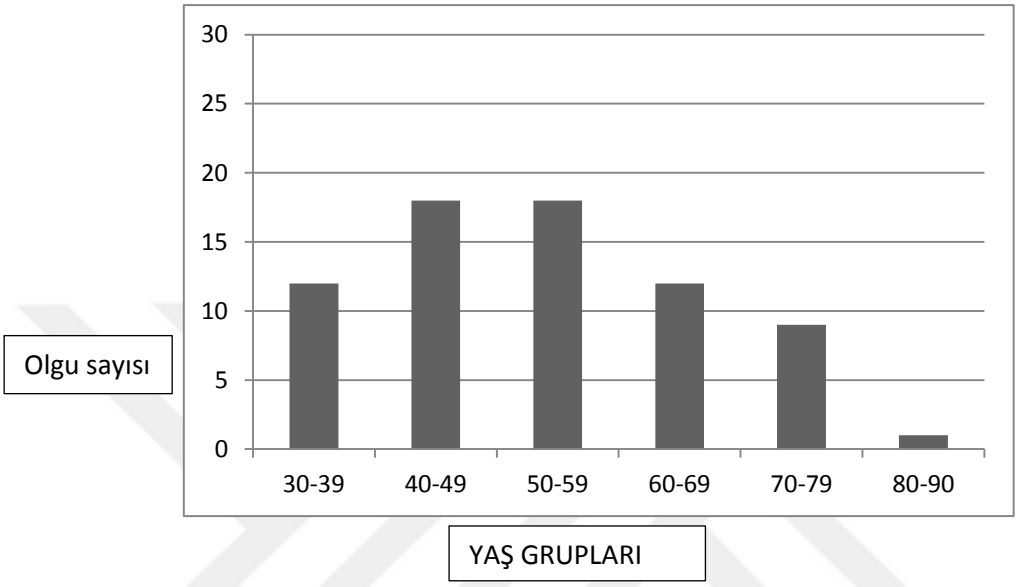
	Arf6			
	n	Ortalama (min-maks H skoru)	Standart sapma	P
Normal meme dokusu	67	134,49 (10-300)	68,18	**0,011**
İn situ karsinom	48	171,67 (10-300)	78,61	0,953
İnvaziv tümör	67	172,54 (10-300)	77,99	
Uzak organ metastazı	10	160,00 (0-300)	122,38	0,854
LVİ	6	200,00 (100-300)	89,44	0,417
Perinöral invazyon	3	266,67 (200-300)	57,74	**0,043**
Aksiller LN metastazı	31	170,32 (20-300)	78,55	0,896
Ekstrakapsüler yayılım	15	170,32 (20-300)	78,55	0,896

Hastaların 56 tanesi invaziv meme karsinomu, NST; 7 tanesi invaziv lobüler karsinom; 3 tanesi nöroendokrin diferansiasyon gösteren invaziv meme karsinomu; 1 tanesi ekstansif intraduktal komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı idi. Tümörün tipi ile Arf6 boyanması açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,377) (Tablo 8).

Hastaların 6 tanesindeki tümör multifokal olup Arf6 ekspresyonu ile tümörün multifokalitesi arasında ilişki olduğu görüldü (p=0,003) (Tablo 8).

Tümörlerin büyük bir kısmı grade 2 ve 3 morfolojisindeydi. Grade 3 tümörlerde diğer grade'li tümörlere göre Arf6 ekspresyonunun daha az olduğu saptandı (p=0,001) (Tablo 8).

Hastaların yaşları 30 ile 90 arasında değişmekteydi (Şekil 4). 36 tanesinde tümör sol memede idi. Hasta yaşı, lokalizasyon açısından Arf6 ekspresyonu farkı tespit edilmedi (Tablo 8).



Şekil 4. Arf6 çalışılan hastaların yaş dağılımı

Olguların 32 tanesinde aksiller lenf nodu metastazı olup bunların 16 tanesinde ekstrakapsüler yayılım bulunmaktaydı. 3 tanesinde ise uzak organ metastazı vardı. Tümörde Arf6 ekspresyonu ile hastada aksiller lenf nodu veya uzak organ metastazı olup olmaması açısından fark bulunmadı (p=0,997) (p=0,634). Lenf nodundaki tümör metastazının ekstrakapsüler yayılım yapıp yapmamasının Arf6 ekspresyonunu etkilemediği görüldü (p=0,383) (Tablo 8).

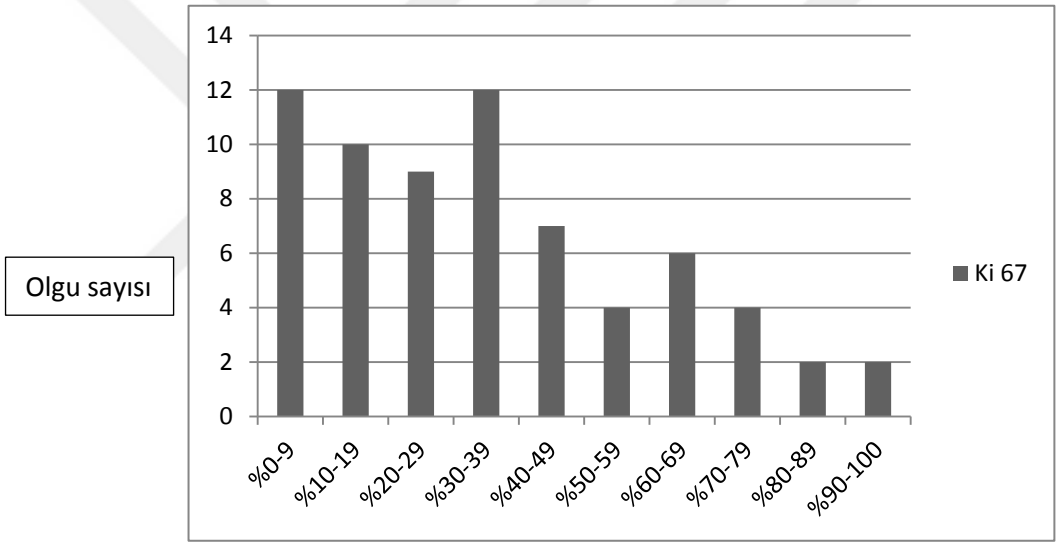
Tümörlerin çoğunun boyutu 2-5 cm arasında olup (pT2); aksiller lenf nodu metastazı yoktu. Çoğu hastanın TNM sonuç evresi ise 2 idi. pT, pN ve sonuç evresi ile Arf6 ekspresyonu açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0,067) (p=0,936) (p=0,442) (Tablo 8).

Tablo 8. Arf6 immünohistokimya sonuçlarının klinik ve histopatolojik özellikler ile karşılaştırılması (1)

		Arf6			
		n (%)	Ortalama (H skoru)	Standart sapma	P
Yaş			53.8		0,766
Lokalizasyon	Sağ	31 (46,3)	181,94	77,52	0,364
	Sol	36 (53,7)	164,44	78,57	
Multifokalite	Var	6 (8,9)	111,67	36,01	**0,003**
	Yok	61 (91,1)	178,52	78,59	
Tümör tipi	IDK	56 (83,6)	166,25	73,18	0,377
	ILK	7 (10,4)	204,29	204,29	
	NED	3 (4,5)	226,67	118,46	
	EKST	1 (1,5)	140,00	.	
Aksiller LN metastazı	Var	32 (47,8)	172,50	90,02	0,997
	Yok	35 (52,2)	172,57	66,48	
Ekstrakapsüler yayılım	Var	16 (23,9)	187,50	91,98	0,383
	Yok	51 (76,1)	167,84	73,47	
Uzak organ metastazı	Var	3 (4,8)	193,33	77,67	0,634
	Yok	59 (95,2)	171,02	78,78	
Grade	1	9 (13,4)	228,89	75,24	**0,001**
	2	29 (43,3)	192,76	77,45	
	3	29 (43,3)	134,83	61,68	
T evre	1	21 (31,3)	154,76	82,68	0,067
	2	42 (62,7)	177,14	73,56	
	3	2 (3)	300,00	0,00	
	4	2 (3)	135,00	7,07	
N evre	0	36 (53,8)	170,28	66,95	0,936
	1	12 (18)	165,83	91,00	
	2	14 (20,8)	184,29	106,17	
	3	5 (7,4)	172,00	32,71	
Evre	1	16 (23,9)	150,63	70,85	0,442
	2	31 (46,3)	180,00	73,53	
	3	20 (29,8)	178,50	89,99	

Tümörlerin çoğu ER, PR pozitif olup C-erb B2 negatifti. PR ekspresyonu ile Arf6 ekspresyonu arasında ilişki dikkati çekmiş olup Arf6 ekspresyonun tümördeki ER, C-erb B2 durumu ile ilişkisi saptanmadı (p=0,032) (p=0,196) (p=0,288) (Tablo 9).

Tümörlerin Ki 67 proliferasyon aktiviteleri %1 ile %90 arasında değişmekte olup ortalama %33 idi. Arf6 ekspresyonu ile Ki 67 proliferasyon aktivitesi arasında negatif yönlü zayıf ve doğrusal bir ilişki bulundu. İstatistiksel olarak Ki 67 proliferasyon aktivitesi arttıkça Arf6 ekspresyonu azalmaktaydı (p=0,004, r=-0,346) (Şekil 5) (Tablo 9).



Şekil 5. Arf6 çalışılan olguların Ki67 yüzdelerine göre dağılımı

Tümörlerin çoğunluğu moleküler alt tip olarak Luminal B grubunda olup moleküler alt tipler arasında Arf6 ekspresyonu açısından fark bulunmadı (p=0,136) (Tablo 9).

Çoğu tümöre karşı hafif ve orta şiddette lenfosit cevabı bulunmaktaydı. Ancak tümöre karşı gelişen lenfosit cevabı farklı olan tümörlerde Arf6 ekspresyonları arasında ilişki bulunmadı (p=0,285) (Tablo 9).

Tablo 9. Arf6 immünohistokimya sonuçlarının klinik ve histopatolojik özellikler ile karşılaştırılması (2)

		Arf6			
		n (%)	Ortalama (H skor)	Standart sapma	p
ER	Negatif	10 (14,9)	143,00	47,62	0,196
	Pozitif	57 (85,1)	177,72	81,37	
PR	Negatif	17 (25,4)	144,12	51,73	**0,032**
	Pozitif	50 (74,6)	182,20	83,33	
C-erb B2	Negatif	48 (71,6)	178,96	82,42	0,288
	Pozitif	19 (28,3)	156,32	64,65	
Ki67			33		**0,004 (r = -0,346)**
Moleküler alt tip	Luminal A	25 (37,3)	198,80	84,62	0,136
	Luminal B	32 (47,8)	161,25	76,02	
	C-erb B2 +	6 (8,9)	158,33	49,16	
	Bazal hücre benzeri	4 (6)	120,00	40,00	
TIL	0	8 (11,9)	205,00	71,31	0,285
	1	37 (55,2)	179,19	84,47	
	2	17 (25,4)	154,12	71,51	
	3	5 (7,5)	134,00	31,30	

10 adet invaziv meme karsinomu uzak organ metastazı bulunan hastaların metastazları değerlendirildi. Bu metastazların 4 tanesi karaciğer, 3 tanesi beyin, 1 tanesi kemik, 1 tanesi plevra, 1 tanesi ise derideydi. Karaciğere metastaz yapmış 1 tane tümör hariç diğer tümör metastazları Arf6 eksprese etmekteydi.

Meme karsinomunun uzak organ metastazlarında Arf6 ekspresyonları ile PR ekspresyonları arasında ilişki saptanmış olup C-erb B2 ve hasta yaşları açısından fark bulunmadı (p=0,044) (p=0,463) (p=0,492) (Tablo 10). ER negatif 1 tane hasta olduğundan ER ile ilişkisi değerlendirilemedi.

Tablo 10. Uzak organ metastazlarında Arf6 immünohistokimya sonuçları

		Arf6			
		n (%)	Ortalama (H skor)	Standart sapma	P
ER	Pozitif	9 (90)	176,67	117,15	*
	Negatif	1 (10)	10,00	.	
PR	Pozitif	8 (80)	256,25	45,96	**0,044**
	Negatif	2 (20)	10,00	0,00	
C-erb B2	Pozitif	2 (20)	235,00	77,78	0,463
	Negatif	8 (80)	161,43	123,75	
Yaş			63,5		0,492

5. TARTIŞMA

Meme kanseri dünyada ve kadınlar arasında en sık görülen kanser olup kanser nedenli ölümlerin başta gelen nedenlerindendir (23). Tümör çapı, histolojik tümör tipi, histolojik grade, ER, PR, C-erb B2 durumu, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu tutulumu sağkalımı etkileyen faktörlerdendir (2). Tümörlerde in situ dan invazyona geçişi ve metastaz kapasitesi birçok moleküler yolak tarafından düzenlenmektedir. Tümör göçü; in situ tümör hücresinin ekstraselüler matriks ve çevre dokuların bazal membranına yapışması; bazal membranı ve ekstraselüler matriksi ayrıştırması; lenfovasküler sistem aracılığıyla tümör metastazının güçlendirilmesi şeklinde oluşmaktadır (97). Cdc42 ve Arf6 bu basamaklarda görevli olup tümör gelişimi ve metastaz oluşumunda etkilidir.

Biz meme karsinomlarında Cdc42 ve Arf6'nın immünohistokimyasal protein ekspresyonlarını klinik ve patolojik özellikler ile karşılaştırdık.

5.1. CDC42

Rho GTPaz ailesinin üyesi olan Cdc42 hücre adezyonunu, polarizasyonu, proliferasyonu, bölünmeyi, invazyonu, metastazı gibi önemli hücresel fonksiyonları düzenleyen bir proteindir (98). Ayrıca tümörlerdeki EGFR artışı ile de ilişkilidir (99).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Cdc42'nin küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, kolorektal adenokarsinom, malign melanom, testis kanserleri, baş boyun skuamöz hücreli karsinomları, glial tümör gibi birçok malign tümörün hem primerinde hem de metastazında aşırı derecede eksprese edildiği ve tümörogenez, invazyon ve metastaz ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (3,72,78,82-85).

Bhattacharya ve ark yaptığı çalışmada Cdc42 ekspresyonunun meme tümörlerinde arttığını ve kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmişleridir (100).

Bizim çalışmamızda da tüm primer meme tümörleri, meme tümörlerinin aksiller lenf nodu ve uzak organ metastazlarında da Cdc42 ekspresyonu izlendi. Cdc42'nin normal meme dokusuna göre invaziv meme karsinomunda; memedeki

invaziv tümöre göre ise meme tümörünün uzak organ metastazında artmış ekspresyonu saptandı. Bu bulgu tümörogenezis ve metastaz gelişimde Cdc42'nin rolünü destekler niteliktedir.

Tüm uzak organ metastazlarındaki meme karsinomlarında Cdc42 ekspresyonu izlense de bu ekspresyonların hasta yaşı ve ER, PR, C-erb B2 gibi prognostik faktörler ile ilişkisi saptanmadı.

Hongnan Ye ve ark yaptığı çalışmada servikal intraepitelyal neoplazi I den servikal intraepitelyal neoplazi II ye ve servikal karsinoma geçiş aşamalarında hem IHK hem de Western blot yöntemiyle Cdc42 ekspresyonunda artış olduğunu göstermişlerdir (98). Yine bu çalışmada immünoflorasan incelemede intraepitelyal neoplaziden invaziv karsinoma geçişte tümör hücrelerinin daha büyük ve kalın invadopodia oluşturup ekstraselüler matrikse geçmesine neden olduğunu saptamışlardır.

Hongnan Ye ve ark serviks kanserinde in situdan invazyona geçişi değerlendirirken biz çalışmamızda meme kanserinde in situdan invazyona geçişi inceledik. Ancak bizim çalışmamız sadece IHK yöntemle değerlendirilmiş olup in situ tümörle invaziv tümör arasında Cdc42 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Yapılan her iki IHK çalışmasında da antikorlar aynı oranda dilüe edilmiş olmasına rağmen bu çalışmada yazarlar antikorun klonu hakkında bilgi vermemişlerdir. Aynı antijene karşı geliştirilmiş farklı antikor klonları bulunmakta ve bu durum sorun oluşturabilmektedir. Farklı klonların aynı tümörde aynı sonucu vermeyebileceği gösterilmiştir. Bizim farklı sonuç almamızın nedeninin klon farkı olabileceğini düşündük. IHK yöntemine ek olarak yapılacak daha spesifik moleküler düzeydeki yeni çalışmalarda Cdc42 nin meme karsinomunda in situ dan invazyona geçişindeki etkisi daha iyi değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Tümörün metastazında etkili olduğu bilinen Cdc42'nin bizim çalışmamızda aksiller lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı olan tümörlerdeki ekspresyonunun olmayan tümörlere göre farkı saptanmadı. Cdc42'nin tümördeki ekspresyonu ile lenf nodu metastazında, ekstrakapsüler yayılım, lenfovasküler boşluk ve perinöral invazyon alanındaki tümör hücrelerine göre ekspresyon farkı bulunmadı. Değerlendirilen lenfovasküler boşluk içerisindeki ve perinöral invazyon alanındaki

tümör hücre kümelerinin küçüklüğü ve bunların incelendiği vaka sayısı azlığı nedeniyle de ekspresyon farkı bulunamamış olabilir. Moleküler düzeyde yapılacak yeni çalışmalarla metastaz yeteneği kazanmış tümör hücrelerindeki Cdc42'nin artmış ekspresyonunun gösterilebileceğini düşünmekteyiz.

Shi ve ark yaptığı çalışmada 147 glial tümör vakasında IHK olarak tümör grade'i arttıkça Cdc42 ekspresyonunun arttığını göstermiş olup Cdc42 ekspresyonunun glial tümörler için prognostik önemi olduğunu belirtmişlerdir (85).

Azios ve ark hücre kültüründe yaptığı çalışmada ER'nin Cdc42 üzerinden invadopodia formasyonunu etkileyerek hücre migrasyonuna neden olduğunu ve antiöstrojenik etkiyle metastazı azaltabileceklerini bildirmişlerdir (101).

Johnson ve ark yaptığı çalışmada C-erb B2 aşırı ekspresyonunun, göçün kritik bir modülatörü olan küçük GTPaz Cdc42'yi p120 yolağı üzerinden aktive ettiğini bildirmişlerdir (102).

Chrysanthou ve ark IHK kullanarak meme karsinomlarında yaptığı çalışmada invaziv duktal karsinomlarda invaziv lobüler karsinomlara göre Cdc42 ekspresyonunun daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Tümör boyutu, tümör grade'i ve Ki67 yüzdesi arttıkça Cdc42 ekspresyonunun arttığını saptamışlardır. Yine aynı çalışmada ER, PR, C-erb B2 ve moleküler alt tip ile Cdc42 ekspresyonu arasında ilişkisi saptamamışlardır (103).

Bizim çalışmamızda da aynı şekilde ER, PR, C-erb B2 ve moleküler alt tip ile Cdc42 ekspresyonu arasında ilişkisi saptanmadı. Ayrıca bizim çalışmamızda invaziv meme tümör tipleri, tümör boyutu, tümör grade'i ve Ki67 proliferatif aktivitesi ile Cdc42 ekspresyonu arasında da istatistiksel olarak ilişki bulunamadı. Rakamsal olarak ekstansif intraduktal komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı olguların Cdc42 ekspresyon ortalamaları diğer tiplere göre daha düşüktü. Diğer tiplerin Cdc42 ekspresyon ortalamaları benzerdi. Ancak vaka sayısı kısıtlılığı istatistiksel anlamlılık olmamasının nedeni olabilir. Bu konuda literatürde yayınlanan tek çalışma bu olup daha fazla sayıda olgu içeren, farklı immünohistokimyasal yöntemler, antikor klonları ve dilüasyon oranları ile yapılacak yeni çalışmalarla daha doğru sonuçlar elde edilebilir.

Kamai Takao ve ark testis karsinomlarında yaptıkları çalışmada Western Blot yöntemiyle yaptığı çalışmada ileri evre hastalardaki tümörde düşük evredekilere göre Cdc42 ekspresyon seviyesinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (82).

Qing-Yong Chen ve ark akciğer karsinomlarında IHK, RT-PCR ve Western Blot yöntemleriyle yaptığı çalışmada Cdc42 ekspresyonunun TNM evre ve lenf nodu metastazı ile ilişkisi olduğunu göstermiş olup klinik verilerle ilişkisini saptamamışlardır. Bizim çalışmamız immunohistokimyasal bir çalışma olup meme tümörleri değerlendirilmiş tümör boyutu (T evresi), lenf nodu metastaz varlığı ve sayısı (N evresi), hastaların evresi ile Cdc42 ekspresyonu arasında ilişki izlenmemiştir. Çalışmamızda hasta yaşı, tümörün lokalizasyonu gibi faktörler Cdc42 ekspresyonundan bağımsızdı (83).

TIL derecesi ve multifokalite ile Cdc42 ekspresyonu arasında ilişki saptanmadı.

Artmış Cdc42 protein seviyesinin negatif hasta surveyi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (72). Cdc42 protein seviyesinin azaltılması EGFR protein düzeyini azalttığından onkojenik düzeyde tümör hücre proliferasyonunu engellediği düşünülmektedir (99). Farklı tümör tiplerinde yapılan çeşitli çalışmalarda Cdc42 inhibisyonu hedeflenerek tümörün invazyona geçişi ve metastaz yapması engellenerek hastaların prognozu ve yaşam süresi arttırılmaya çalışılmaktadır. KRAS mutasyonu olan kolorektal kanserlerde Cdc42 inhibisyon tedavisi ile tümörlü hücrelerin invazyona geçişi ve göçü engellenerek yaşam süresi uzatılmıştır (104). Meme kanserli hastalarda Cdc42 inhibisyonuyla vasküler yapılara invazyon ve akciğer metastazında azalma sağlanmıştır (105). Yine Cdc42 inaktivasyonu hedeflenerek meme kanserli hastalardaki erken relaps oranlarının azaltıldığı gösterilmiştir (73,106).

Yapılacak gen ekspresyon analizlerini içeren yeni ve daha kapsamlı çalışmalar sonucunda meme kanserinde tümöral hücre invazyonu ve metastazında görev yapan Cdc42 aktivasyonuna karşı geliştirilen hedefe yönelik tedaviler ile invaziv tümör gelişimi ve metastazı azaltılıp sağkalım arttırılabilir.

5.2. ARF6

Küçük GTPaz üyesi olan Arf6 fizyolojik ve kanser gelişimi gibi patolojik durumlarda önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Arf6 ekspresyonunun meme karsinomu, malign melanom, glial tümör, prostat karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu ve skuamöz hücreli karsinom gibi kanser türlerinde yüksek olduğu bildirilmiştir (86,89-93).

Marchesin ve ark insan kanser hücre dizesinde yaptığı çalışmada İHKsal olarak meme tümörlerinde normal dokuya göre Arf6 ekspresyonunun arttığını ancak invaziv tümör ile in situ tümör arasında ekspresyon farkı bulunmadığını saptamışlardır (107).

Bizim çalışmamızda da Marchesin ve ark çalışmasıyla benzer şekilde normal dokuya göre invaziv tümörde Arf6 ekspresyonunun arttığı invaziv tümör ile in situ tümör arasında Arf6 protein ekspresyonu açısından anlamlı fark bulunmadığı görüldü. Ancak yine de bu proteinle yapılan kısıtlı sayıda çalışma mevcut olup daha geniş kapsamlı ve moleküler düzeydeki yeni çalışmalar ile daha kesin sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

Eades ve ark yapmış olduğu çalışmada hem meme karsinomunda hem de meme karsinom metastazlarında Arf6 düzeyinin arttığını saptamışlardır (87). Bizim çalışmamızda da tüm primer meme tümörleri ve bu meme tümörlerinin aksiller lenf nodu metastazlarında Arf6 ekspresyonu izlendi. Ancak meme karsinomunun uzak organ metastazında invaziv meme karsinomuna göre Arf6 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Hem uzak organ metastazlı vaka sayısı azlığı hem de bazı vakaların tespit ve takip işlemlerindeki aksaklıklar nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmadığını düşünmekteyiz. Bu vakalar haricindeki meme karsinomunun uzak organ metastazlarında görsel olarak Arf6 ekspresyonlarının invaziv meme karsinomuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu dikkatimizi çekti.

Yine Marchesin ve ark yaptığı çalışmada Arf6 ekspresyonunun özellikle triple negatif ve high grade tümörlerde arttığı gösterilmiştir (107). Eades ve ark yapmış olduğu çalışmada triple negatif meme karsinomlarında Arf6 düzeyinin

arttığını saptamışlardır (87). Özellikle triple negatif meme karsinomlarında tedavi kısıtlılığı nedeniyle yeni tedavi arayışları açısından yapılan bu çalışmalarda sadece triple negatif meme tümörleri çalışmaya alınmış ve bu tümörlerdeki Arf6 ekspresyonları incelenmiştir. Bizim yaptımız çalışmada ise tümördeki hem pozitif hem de negatif olan ER, PR, C-erb B2 durumu Arf6 ekspresyonları kıyaslandı. Arf6 ekspresyonunun hem primer meme tümöründe hem de tümörünün uzak organ metastazında ER, C-erb B2 ve moleküler alt tipleri arasında ilişkisi saptanmadı. Ancak sadece PR eksresyonunun hem tümörde hem de tümörün uzak organ metastazında Arf6 ekspresyonu ile ilişkisi dikkati çekti. PR pozitifliği arttıkça Arf6 ekspresyon düzeyinin arttığı gözlendi. PR, ER ile benzer yolağa sahip olsada Arf6 ile ilişkili henüz bilemediğimiz mekanizmalar bu duruma sebep oluyor olabilir.

Yine Eades ve ark yapmış olduğu çalışmada tümörün lenf nodu metastazındaki Arf düzeyinin asıl tümöre göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (87). Bizim çalışmamızda ise tümördeki Arf6 düzeyi ile tümörün lenf nodu metastazındaki ARF düzeyi arasında fark gözlenmedi. Ayrıca ekstrakapsüler yayılım alanında ve LVİ içerisindeki düzeyleri arasında da fark izlenmedi.

Ancak Eades ve ark yaptığı çalışma da İHK yöntemi ile yapılmış olmasına rağmen antikor dilüsyonu ve klon farkı mevcuttur. Yapılacak daha fazla sayıdaki tümör ve IHK yöntemine göre daha spesifik metodlarla literatüre katkı sağlayacak daha uygun sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

Prognostik faktörler olan tümörün grade'i ve Ki67 proliferatif aktivitesi ile Arf6 ekspresyonu arasında ters ilişki olduğu bulundu. Grade'i ve Ki67 proliferatif aktivitesi yüksek olan tümörlerde Arf6 ekspresyon düzeyinin azaldığı gözlendi. Arf6 yolağının değişik aşamalarında henüz bilmediğimiz faktörlerin olması ve bu faktörlerin bir kısmının bu etkiyi negatif şekilde düzenlemekle görev alıyor olması buna neden olarak gösterilebilir.

Oka ve ark akciğer adenokarsinomlarında IHKsal olarak yaptığı çalışmada tek başına Arf6 ekspresyonunun hastaların prognozuna etkisi olmadığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada Arf6 ekspresyonunun yaş, grade, PTN evresi, LVİ gibi klinikopatolojik özelliklerle ilgisini saptamamışlardır (108). Bizim

çalışmamızda da meme karsinomlarında hasta yaşı, tümör lokalizasyonu, TNM evre, TIL derecesi gibi prognostik ve klinikopatolojik özelliklerle Arf6 ekspresyonu arasında ilişki saptanmadı.

Tümörün invazyona geçişinde ve metastazında görev alan Arf6 düzeyinin bizim çalışmamızda multifokal olan tümörlerde daha fazla olduğu görüldü. Yine tümör ile perinöral invazyon alanındaki tümör hücreleri arasında anlamlı fark olduğu saptandı. Siniri infiltre eden tümör hücrelerinde Arf6 ekspresyonunun asıl tümöre göre daha fazla olduğu bulundu. Bu bulgular Arf6'nın tümör gelişiminde ve yayılımındaki görevlerini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda da Arf6 ekspresyonunun tümör tipleriyle ilişkisi saptanmamıştır. Ancak literatürde meme karsinomu tipleriyle Arf6 arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Yapılan birçok çalışmada Arf6 inhibisyonuyla tümör hücre invazyonunun ve metastazının azaldığını bildirmişlerdir (107). Bu konu ile ilgili daha çok çalışma yapılarak meme karsinom gelişimi ve metastazı azaltılarak hastaların sağkalımı arttırılabilir.

6. SONUÇLAR

- Cdc42 ekspresyonun saptanması için 84 adet meme karsinomlu hasta ile 10 adet uzak organa meme karsinom metastazı bulunan hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 39 tanesinde aksillada meme karsinom metastazı bulunmaktaydı.
- Arf6 ekspresyonun saptanması için 67 adet meme karsinomlu hasta ile 10 adet uzak organa meme karsinom metastazı bulunan hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 32 tanesinde aksillada meme karsinom metastazı bulunmaktaydı.
- Meme karsinomlarında normal meme dokusuna göre Cdc42 ve Arf6 ekspresyonlarının arttığı saptandı.
- Meme karsinomunun uzak organ metastazlarında Cdc42 ekspresyonunun invaziv meme karsinomuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu izlendi. Arf6 ekspresyonu açısından fark görülmedi.
- Multifokal olan tümörlerde Arf6 ekspresyonlarının daha yüksek olduğu saptandı.
- Tümörün grade'i arttıkça Arf6 ekspresyonunun azaldığı bulundu.
- Arf6 ekspresyonunun hem memedeki tümörde hem de meme tümörünün uzak organ metastazında PR ekspresyonuyla ilişkili olduğu dikkati çekti.
- Tümörlerin Ki67 proliferasyon aktivitesi ile Arf6 ekspresyonu arasında negatif yönlü zayıf ve doğrusal bir ilişki bulundu.
- Perinöral invazyon yapan hücre gruplarındaki Arf6 ekspresyonu ile tümördeki ekspresyonu arasında ilişki saptandı. İn situ karsinom, vasküler yapı içerisindeki tümör hücre grupları, aksiller lenf nodu metastazındaki tümör hücre kümesi ve ekstrakapsüler yayılım yapan tümör hücrelerindeki Arf6 ekspresyonları ile memedeki invaziv tümördeki ekspresyonları arasında fark olmadığı görüldü.
- Tümör grade'i, multifokalite, PR ekspresyonu ve Ki67 proliferasyon aktivitesi ile Cdc42 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.
- İn situ karsinom, vasküler yapı içerisindeki tümör hücre grupları, perinöral invazyon yapan hücre grupları, aksiller lenf nodu metastazındaki tümör hücre

kümesi ve ekstrakapsüler yayılım yapan tümör hücrelerindeki Cdc42 ekspresyonları ile memedeki invaziv tümördeki ekspresyonları arasında fark olmadığı görüldü.

- Cdc42 ve Arf6 ekspresyonun tümörün ER, C-erb B2 durumu ve moleküler alt tipler ile ilişkisinin olmadığı görüldü.
- Tümör tipleri ile Cdc42 ve Arf6 ekspresyonları açısından anlamlı fark bulunmadı.
- Hasta yaşı, lokalizasyon, tümör boyutu, hastanın evresinin Cdc42 ve Arf6 ekspresyonundan bağımsız olduğu görüldü.
- Tümörde Cdc42 ve Arf6 ekspresyonu açısından hastada aksiller lenf nodu veya uzak organ metastazı olup olmaması açısından fark bulunmadı. Lenf nodundaki tümör metastazının ekstrakapsüler yayılım yapmasının Cdc42 ve Arf6 ekspresyonunu etkilemediği görüldü.
- Çoğu tümöre karşı gelişen lenfosit cevabı hafif şiddette olup tümöre karşı gelişen lenfositik cevapla Cdc42 ve Arf6 ekspresyonu açısından ilişki saptanmadı.
- Meme karsinomunun uzak organ metastazlarında ER, C-erb B2 ve hasta yaşı ile Cdc42 ve Arf6 seviyeleri ile ilişkisiz olduğu görüldü. PR ekspresyonuyla Arf6 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken Cdc42 ekspresyonu arasında fark saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal, Ahmedin, et al. "Cancer statistics, 2010." *CA: a cancer journal for clinicians* 60.5 (2010): 277-300.

2. Elston, Christopher W., and Ian O. Ellis. "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 19.5 (1991): 403-410 .

3. Ellenbroek, Saskia IJ, and John G. Collard. "Rho GTPases: functions and association with cancer." *Clinical & experimental metastasis* 24.8 (2007): 657-672.

4. Hongu, Tsunaki, et al. "Pathological functions of the small GTPase Arf6 in cancer progression: Tumor angiogenesis and metastasis." Small GTPases 7.2 (2016) : 47-53.

5. Histology for pathologist, Editors: Mills Stacey E, Lippincott Williams & Wilkins, 4th, 2012, Breast: 67-79.

6. Bland KI, Romrell LJ: Congenital and acquired disturbances of breast development and growth, in Bland KI, Copeland EM III (eds):The Breast:Comprehensive Management of Benign Malignant Diseases. Philadelphia:WB Saunders, (1998):214 .

7. Essential of diagnostic breast pathology, Farid Moinfar, Springer, 2007: 2-7.

8. Biopsy Interpretation of the Breast, Stuart J. Schnitt, Laura C. Collins,2013 Normal Anatomy and Histology, 1-24.

9. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel cerrahi cilt 1. Türkiye, İstanbul: Nobel, 2002:537-42.

10. De la Pared Torácica, Anatomía, and Axila y Mama. "Anatomy of the thoracic wall, axilla and breast." *Int. J. Morphol* 24.4 (2006): 691-704.

11. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. 3 ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009.

12. Human Anatomy, Sam Jacob, Churchill Livingstone,The Breast, 2008: 227-2299.

13. Breast Disease, Adam I. Rike,Springer, Anatomy of the axilla, breast and chest wall, 2015: 1-22.

14. Lippincott's Concise Illustrated Anatomy: Thorax, Abdomen & Pelvis, Campter 1,Mammary gland,2012:14-18. .

15. Gray's Anatomy for Students, Richard Drake, A. Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchel,Thorax, 2015:123-255.

16. Boecker W, Weigel S, Handel W, Stute P. The normal breast. In: Boecker W, ed. Preneoplasia of the Breast: A New Conceptual Approach to Proliferative Breast Disease. Munich: Elsevier; 2006:2-27.

17. Barsky SH, Siegal GP, Jannotta F, Liotta LA. Loss of basement membrane components by invasive tumors but not by their benign counterparts. Lab Invest. 1983;49(2):140-147.

18. Böcker, Werner, et al. "An immunohistochemical study of the breast using antibodies to basal and luminal keratins, alpha-smooth muscle actin, vimentin, collagen IV and laminin." Virchows Archiv 421.4 (1992): 315-322.

19. Management of Breast Diseases,Ismail Jatoi,Manfred Kaufman, Springer, Anatomy and physiology of the breast, 2010:1-36.

20. McCarty KS, Nath M. Breast. In: Sternberg SS, ed. Histology for Pathologists. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997:71–82.

21. The Correlation of Histologic Changes in the Human Breast With the Menstrual Cycle, P. M. Vogel, N.G. Georgiade, B. F. Fetter, F. S. Vogel, K. S. Mccarty, Am J Pathol 1981; 104: 23-4.

22. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30.

23. N. Dogan, D. Toprak, Female Breast Cancer Mortality Rates in Turkey, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 15, 2014.

24. Hortobagyi GN, Esserman L, Buchholz TA. Neoplasm of the breast. In: Holland JF, Frei E (Eds.). Cancer medicine. 7thed. London: BC Decker Inc; 2006: 1584-1643.

25. Dünya Kanser Raporu 2008, Editörler: Peter Boyle ve Bernard Levin,Meme kanseri, 2008:412-418.

26. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, Türkiye Kanser İstatistikleri (2013). http://www.kanser.gov.tr/daire faaliyetleri/kanser istatistikleri, Son erişim tarihi: 20.11.2016.

27. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. Eur J Cancer 2003;39:1718–29.

28. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures (2005 2006).Availablefrom:http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/breastcancerfactsfigures/index. Last accessed: Feb 15,2013.

29. ACS: Cancer facts and figures (2005). Atlanta, 2005.

30. Meme Hastalıkları Kitabı, Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF),editörler;V. Özmen, Z. Cantürk, N. Güler, M. Kapkaç, A. Koyuncu, M. Müslümanoğlu, Z. Utkan, Güneş kitabevi,2012:151-156.

31. Robins and Cotran, Pathologic Basis of Disease, Kumar V,Abbas AK,Fausto N,7th edition, Elsevier,Chapter 23:Breast, 2005:1119-1155.

32. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet. Oct 27 2.

33. Fodor FH, Weston A, Bleiweiss IJ, McCurdy LD, Walsh MM, Tartter PI et al Frequency and Carrier Risk Associated with Common BRCA1 and BRCA2 Mutations in Ashkenazi Jewish Breast Cancer Patients, Am. J. Hum. Genet.1998 : 45–51.

34. Welsch MA, Cohen LA, Welsch CW. Inhibition of growth of human breast carcinoma xenografts by energy expenditure via voluntary exercise in athymic mice fed a high fat diet. Nutr Cancer 1995; 23:309-318.

35. Welsch CW. Interrelationship between dietary lipids and calories and experimental mammary gland tumorigenesis. Cancer 1994; 74: 1055-1062.

36. Cohen LA, Thompson DO, Chio K, Karmali RA, Rose DP. Dietary fat and mammary cancer. II. Modulation of serum and lipid tumor composition and tumor prostaglandin by different dietary fats: Association with tumor incidence patterns. J Natl Cancer Inst 1986 .

37. Trichopoulous A, Toupadaki N, Tzonou A, Katsouyanni K, Manousos O, Kada E, et al. The macronutrient composition of the Greek diet: Estimates derived from six case control studies. Eur J Clin Nutr 1993; 47:549-558.

38. Garber J. Risk Factors. in: Silva EO, Zumda S (Eds.). Breast cancer. 3dh ed. Oxford: Elsevier Saunders, 2005:26-53.

39. Colditz GA, Willet WC, Hunter DJ, et al. Family history, age and risk of breast cancer. JAMA 1993; 270:338. VE Spicer DV, Pike MC. Sex steroids and breast cancer prevention. Monogr Natl Cancer Inst 1994; 16:139-147.

40. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. The menopause and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst.1972; 48:605-613.

41. Ries LAG, Eisner MP, Kasary CL (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999 Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2002.

42. Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz G, Manson JE, Spiegelman D, et al. Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. An 8 year follows up. JAMA 1992; 268:2037-2044.

43. Goldin BR, Woods MN, Spiegelman DL, Longcope C, Morrill-LaBrode A, Dwyer JT, et al. The effect of dietary fat and fiber on serum estrogen concentrations in premenopausal women under controlled dietary conditions. Cancer 1994; 74:1125-1131.

44. Bala DV, Patel DD, Duff SW, Cherman S, Patel PS, Trivedi J, et al. Role of dietary intake and biomarkers in risk of breast cancer: A case control study. Asian Pac J Cancer Prev 2001; 2:123-130.

45. Wasserman L, Flatt SW, Natarajan L, Laughlin G, Matusalem M, Faerber S, et al. Correlates of obesity in postmenopausal women with breast cancer: Comparison of genetic, demographic, disease-related, life history and dietary factors. Int J Obes Relat Metab.

46. Willet WC. Dietary fat and breast cancer. Toxicol Sci 1999; 52:127-146.

47. Calle EE, Rodriquez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. N Eng J Med 2003; 348:1625-1638.

48. World Health Organition Classification of Tumours of the Breast, Lakhani SR. Ellis İO,Schnitt SJ, Tan PH, Vijyer MJ., Lyon, IARC Press, 2012,TNM classification of tumours of the breast;10-11.

49. Meme Hastalıkları Kitabı, Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF),editörler;V. Özmen, Z. Cantürk, N. Güler, M. Kapkaç, A. Koyuncu, M. Müslümanoğlu, Z. Utkan, Güneş kitabevi,2012, Meme kanserinde prognostik faktörler,:297-306.

50. Lester SC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, eds. Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010:1065-95.

51. World Health Organition Classification of Tumours of the Breast, Lakhani SR. Ellis İO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijyer MJ. Lyon, IARC Press, 2012, Caphter 1, İnvazive breast carcinoma: introduction and general feauture:13-31.

52. Wolff, Antonio C., et al. "Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update." Journal of clinical oncology 31.31 (2013): 3997-4013.

53. Jimenez RE, Wallis T, Visscher DW. Centrally necrotizing carcinomas of the breast: a distinct histologic subtype with aggressive clinical behavior. Am J SurgPathol. 2001 Mar;25(3):331-7.

54. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000 Aug 17;406(6797):747-52.

55. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A 2003 Jul 8;100(14):8418-23.

56. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A 2001 Sep 11;98(19):10869-74.

57. Jones, Robin L., Anastasia Constantinidou, and Jorge S. Reis-Filho. "Molecular classification of breast cancer." *Surgical pathology clinics*5.3 (2012): 701-717.

58. Pracella, Danae, et al. "Are breast cancer molecular classes predictive of survival in patients with long follow-up?." Disease markers 35.6 (2013): 595-605.

59. Falck, Anna-Karin, et al. "St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases-aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumours: results from a prospective randomised trial." *BMC cancer* 13.1 (2013): 558.

60. Jia W, Jia H, Feng H, Yang Y, Chen K, Su F, HER2-enriched Tumors Have the Highest Risk of Local Recurrence in Chinese Patients Treated with Breast Conservation Therapy, Asian Pac J Cancer Prev, 15 (1), 315-320.

61. Pala EE, Bayol Ü, Cumurcu S, Keskin E, Triple-Negatif/Bazal Benzeri Meme Kanserinin İmmünohistokimyasal Özellikleri, Turk Patoloji Dergisi 2012,28:238-244.

62. Çakabay B, Triple-Negative Breast Cancer: Frequency, Molecular Subtypes, and Therapeutic Options, Eur J Surg Sci 2011;2 (3):57-61.

63. Gogia, A., et al. "Triple-negative breast cancer: An institutional analysis." *Indian journal of cancer* 51.2 (2014): 163.

64. Tavassoli FA. Pathology of the breast. 2nd edi. Stamford Connecticut, Appleton-Lange, 1999:373-436.

65. Fisher, Edwin R., et al. "The pathology of invasive breast cancer a syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol no. 4)." *Cancer* 36.1 (1975): 1-85.

66. In Juan Rosai: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 10th edition, Elsevier, Breast, 2011:1660-1733.

67. Biopsy Interpretation of the Breast, Stuart J. Schnitt, Laura C. Collins, 2013,invazive breast carcinoma:282-362.

68. Meme Hastalıkları Kitabı, Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF),editörler;V. Özmen, Z. Cantürk, N. Güler, M. Kapkaç, A. Koyuncu, M. Müslümanoğlu, Z. Utkan, Güneş kitabevi,2012, 233-253.

69. DiCostanzo, Damian, et al. "Prognosis in Infiltrating Lobular Carcinoma: An Analysis of" Classical" and Variant Tumors." The American journal of surgical pathology 14.1 (1990): 12-23.

70. Arias-Romero, Luis E., and Jonathan Chernoff. "Targeting Cdc42 in cancer." Expert opinion on therapeutic targets 17.11 (2013): 1263-1273.

71. Sinha, Soniya, and Wannian Yang. "Cellular signaling for activation of Rho GTPase Cdc42." *Cellular signalling* 20.11 (2008): 1927-1934.

72. Stengel, Kristy, and Yi Zheng. "Cdc42 in oncogenic transformation, invasion, and tumori-genesis." Cellular signalling 23.9 (2011): 1415-1423.

73. Guo, Yuna, et al. "R-ketorolac targets Cdc42 and Rac1 and alters ovarian cancer cell behaviors critical for invasion and metastasis." Molecular cancer therapeutics 14.10 (2015): 2215-2227.

74. Johnson, Douglas I. "Cdc42: an essential Rho-type GTPase controlling eukaryotic cell polarity." *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 63.1 (1999): 54-105.

75. Cerione, Richard A. "Cdc42: new roads to travel." *Trends in cell biology* 14.3 (2004): 127-132.

76. Aznar, Salvador, and Juan Carlos Lacal. "Rho signals to cell growth and apoptosis." *Cancer letters* 165.1 (2001): 1-10 .

77. Sahai, Erik, and Christopher J. Marshall. "RHO-GTPases and cancer." *Nature Reviews Cancer* 2.2 (2002): 133-143.

78. Vega, Francisco M., and Anne J. Ridley. "Rho GTPases in cancer cell biology." *FEBS letters* 582.14 (2008): 2093-2101.

79. Melendez, Jaime, Matthew Grogg, and Yi Zheng. "Signaling role of Cdc42 in regulating mammalian physiology." *Journal of Biological Chemistry* 286.4 (2011): 2375-2381.

80. Zheng, Yi, et al. "The faciogenital dysplasia gene product FGD1 functions as a Cdc42Hs-specific guanine-nucleotide exchange factor." *Journal of Biological Chemistry* 271.52 (1996): 33169-33172.

81. Zhang, Xiaoling, et al. "Defective homing is associated with altered Cdc42 activity in cells from patients with Fanconi anemia group A." *Blood* 112.5 (2008): 1683-1686.

82. Kamai, Takao, et al. "Overexpression of RhoA, Rac1, and Cdc42 GTPases is associated with progression in testicular cancer." Clinical cancer research 10.14 (2004): 4799-4805.

83. Chen, Qing-Yong, et al. "Expression analysis of Cdc42 in lung cancer and modulation of its expression by curcumin in lung cancer cell lines." International journal of oncology 40.5 (2012): 1561-1568.

84. Abraham MT, Kuriakose MA, Sacks PG, et al: Motility-related proteins as markers for head and neck squamous cell cancer.Laryngoscope 111: 1285-1289, 2001.

85. Shi, Cuijuan, et al. "miR-29a/b/c function as invasion suppressors for gliomas by targeting CDC42 and predict the prognosis of patients." British Journal of Cancer (2017).

86. Hongu, Tsunaki, et al. "Pathological functions of the small GTPase Arf6 in cancer progression: Tumor angiogenesis and metastasis." Small GTPases 7.2 (2016): 47-53.

87. Eades, Gabriel, et al. "lincRNA-RoR and miR-145 regulate invasion in triple-negative breast cancer via targeting ARF6." Molecular Cancer Research 13.2 (2015): 330-338.

88. Haines, Eric, Caroline Saucier, and Audrey Claing. "The adaptor proteins p66Shc and Grb2 regulate the activation of the GTPases ARF1 and ARF6 in invasive breast cancer cells." Journal of Biological Chemistry 289.9 (2014): 5687-5703.

89. Osmani, Naël, et al. "Cdc42 localization and cell polarity depend on membrane traffic." The Journal of cell biology 191.7 (2010): 1261-1269.

90. Hu, Zhenzhen, et al. "GEP100 regulates epidermal growth factor-induced MDA-MB-231 breast cancer cell invasion through the activation of Arf6/ERK/uPAR signaling pathway." Experimental cell research 319.13 (2013): 1932-1941.

91. Hashimoto, S., Y. Onodera, A. Hashimoto, M. Tanaka, M. Hamaguchi, A. Yamada, and H. Sabe. 2004. Requirement for Arf6 in breast cancer invasive activities. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 101:6647–6652. http ://dx.doi .org /10 .1073 /pnas .0401753101.

92. Tague, S.E., V. Muralidharan, and C. D'Souza-Schorey. 2004. ADP-ribosylation factor 6 regulates tumor cell invasion through the activation of the MEK/ ERK signaling pathway. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 101:9671–9676. http://dx .doi .org /10 .1073 /pnas .0.

93. Hu, Bo, et al. "ADP-ribosylation factor 6 regulates glioma cell invasion through the IQ-domain GTPase-activating protein 1-Rac1–mediated pathway." *Cancer research* 69.3 (2009): 794-801.

94. Sabe, Hisataka, et al. "The EGFR-GEP100-Arf6-AMAP1 Signaling Pathway Specific to Breast Cancer Invasion and Metastasis." Traffic 10.8 (2009): 982-993.

95. Kashiwagi, Shinichiro, et al. "Use of Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) to predict the treatment response to eribulin chemotherapy in breast cancer." PloS one 12.2 (2017): e0170634.

96. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009;101:736-750.

97. Lagunas-Martinez A, Madrid-Marina V and Gariglio P: Modulation of apoptosis by early human papillomavirus proteins in cervical cancer. Biochim Biophys Acta 1805: 6-16, 2010.

98. Ye, Hongnan, et al. "Cdc42 expression in cervical cancer and its effects on cervical tumor invasion and migration." International journal of oncology 46.2 (2015): 757-763.

99. Hirsch, Dianne S., Yi Shen, and Wen Jin Wu. "Growth and motility inhibition of breast cancer cells by epidermal growth factor receptor degradation is correlated with inactivation of Cdc42." Cancer research 66.7 (2006): 3523-3530.

100. Bhattacharya, Rittwika, et al. "Frequent alterations of SLIT2–ROBO1–CDC42 signalling pathway in breast cancer: clinicopathological correlation." Journal of genetics 95.3 (2016): 551-563.

101. Azios, Nicolas G., et al. "Estrogen and resveratrol regulate Rac and Cdc42 signaling to the actin cytoskeleton of metastatic breast cancer cells." Neoplasia9.2 (2007): 147-158.

102. Johnson, Emhonta, et al. "HER2/ErbB2-induced breast cancer cell migration and invasion require p120 catenin activation of Rac1 and Cdc42." Journal of Biological Chemistry 285.38 (2010): 29491-29501.

103. Chrysanthou, Eleni, et al. "Phenotypic characterisation of breast cancer: the role of CDC42." Breast Cancer Research and Treatment (2017): 1-9.

104. Zins, Karin, et al. "Targeting Cdc42 with the small molecule drug AZA197 suppresses primary colon cancer growth and prolongs survival in a preclinical mouse xenograft model by downregulation of PAK1 activity." Journal of translational medicine 11.1 (2013).

105. Bouzahzah B, Albanese C, Ahmed F, et al: Rho family GTPases regulate mammary epithelium cell growth and metastasis through distinguishable pathways. Mol Med 2001;7: 816-830.

106. Retsky M, Rogers R, Demicheli R, Hrushesky WJ, Gukas I, Vaidya JS, et al. NSAID analgesic ketorolac used perioperatively may suppress early breast cancer relapse: particular relevance to triple negative subgroup. Breast Cancer Res Treat 2012;134:881–8.

107. Marchesin, Valentina, et al. "ARF6–JIP3/4 regulate endosomal tubules for MT1-MMP exocytosis in cancer invasion." J Cell Biol 211.2 2015: 339-358.

108. Oka S, Uramoto H, Shimokawa H, Yamada S, Tanaka F.Epidermal growth factor receptor-GEP100-Arf6 axis affects the prognosis of lung adenocarcinoma. Oncology 2014; 86:263-70.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Müjde KARADENİZ KÜÇÜK

Doğum yeri ve tarihi: Trabzon/11.09.1989

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Kliniği 05336518970

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Kliniği

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

Trabzon Yomra Fen Lisesi

Trabzon İskenderpaşa İÖO

III- Ünvanları

Asistan doktor; Ocak 2014-halen devam ediyor

Pratisyen hekim; Eylül 2013- Ocak 2014

IV- Mesleki Deneyimi

T.C. Sağlık bilimleri üniversitesi, dr. abdurrahman yurtaslan onkoloji sağlık uygulama ve araştırma merkezi tıbbi patoloji kliniği asistan hekim

Trabzon Fatih Devlet Hastanesi pratisyen hekim

Trabzon Of Devlet Hastanesi pratisyen hekim

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Ankara Patoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Alkan, B. I., Bozdogan, O., Karadeniz, M., & Bozdoğan, N. (2017). Two Different Cell Populations Is an Important Clue for Diagnosis of Primary Cutaneous Adenoid Cystic Carcinoma: Immunohistochemical Study. *Case reports in pathology*, *2017*.

Bozdogan, N., Dilek, G. B., Benzer, E., Karadeniz, M., & Bozdogan, O. (2017). Transducing-Like Enhancer of Split 1: A Potential Immunohistochemical Marker for Glomus Tumor. *The American Journal of Dermatopathology*, *39*(7), 524-527.

Glioblastom morfolojisi ile kendini gösteren taklitçi tümör, malign melanom, Banu İnce Alkan, Müjde Karadeniz, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Ankara