

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BENİGN MEME DOKULARINDAN, İNVAZİV DUKTAL VE  
İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOMLARIN AYRIMINDA  
MAGE-A11 İMMÜNREAKTİVİTESİNİN YERİ.**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ahmet KILIÇARSLAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Mustafa AKIN**

**ELAZIĞ  
2014**

**DEKANLIK ONAYI**

**Prof. Dr. İrfan ORHAN**

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

**Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN**

**Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Yrd. Doç. Dr. M. Mustafa AKIN**

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

## TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimindeki katkılarından dolayı değerli hocam ve Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN'a, aynı zamanda Tez danışmanım olan Sayın Yrd. Doç. Dr. M. Mustafa AKIN'a, Yrd. Doç. Dr. Özlem ÜÇER'e ve tezimin yazımındaki katkılarından dolayı Dr. Gökhan ARTAŐ, Dr. Gökhan VARLI ve Dr. Sercan ŐİMŐEK'e, laboratuvarımızın tüm çalışanlarına ve eğitimimde çeşitli vesilelerle emeği olan herkese çok teŐekkÖr ediyorum. Elbette hayatıma anlam ve gÖzellik katan baŐta annem, babam ve kardeŐlerim ile sevgili eŐim GÖlhan KILIÇARSLAN ve biricik çocuklarım Şevval ile Hamza'ya kucak dolusu sevgiler gönderiyorum.

## ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malign tümördür ve kadınlarda görülen tüm kanserlerin %22'sini oluşturmaktadır. Mortalite riski %18 olup akciğer karsinomundan sonra ikinci sırada yer alır. Görüntüleme yöntemleri, sitolojik örneklemeler ve iğne biyopsi örnekleri radikal cerrahiler öncesinde fayda sağlamaktadır.

Meme karsinomları farklı histopatolojik özellikler gösterirler. Bunun nedeni tümörün genetik özelliklerinde aranmaya başlanmış ve tümörlerde gen ekspresyon paternleri ile ilgili araştırmalar artmıştır. Melanom ilişkili antijen (MAGE) ailesi sitotoksik T lenfosit olarak tanımlanan bir dizi antijenden oluşur. MAGE-A11, malign melanom, meme ve akciğer kanseri gibi tümörlerde salınır. Biz de çalışmamızda normal meme dokusunda ve invaziv duktal ile invaziv lobüler karsinomlarda MAGE-A11 salınımını araştırdık.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden, 50'şer adet normal meme dokusu, invaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom olgusu olmak üzere toplam 150 olgu değerlendirmeye alındı. Örneklerle immünohistokimyasal olarak MAGE-A11 uygulandı ve 50 normal meme dokusunun 33'ünde (%66), 50 invaziv duktal karsinomun 45'inde (%90) ve 50 invaziv lobüler karsinomun 35'inde (%70) pozitif boyanma bulundu. Normal meme dokusu ile malign lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Ancak İnvaziv duktal karsinomun, invaziv lobüler karsinoma oranla daha yüksek bir oranda MAGE-A11 ile boyandığı tespit edildi ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak; MAGE-A11 salınımı normal meme dokusu ile malign lezyonların ayırımında bir yarar sağlamamaktadır. Ancak Invaziv duktal karsinomda daha fazla salgılanan MAGE-A11'in İnvaziv lobüler karsinomdan ayırımında yarar sağlayabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** İnvaziv Duktal Karsinom, İnvaziv Lobüler Karsinom, Meme Kanseri, MAGE-A11, İmmünohistokimya.

## ABSTRACT

### THE VALUE OF MAGE–A11 AT THE DIFFERENTIATION OF INVASIVE DUCTAL AND INVASIVE LOBULAR CARCINOMAS FROM BENIGN BREAST LESIONS

Breast cancer is the most common cancer at women and about 22% of all cancers. Mortality rate is 18% and is the second most common cancer after lung cancer. Imaging technics, aspiration cytologies and core biopsies are usefull before radical surgeries and reduction surgery.

Breast carcinomas show different histopathologic features. This reason has been investigated with genetic futures and studies about tumor gen expression patterns have been increased. The melanoma-associated antigen (MAGE) family consists of a number of antigens recognized by cytotoxic T lymphocytes. MAGE–A11 is expressed in melanoma, breast and lung cancer. In this study we investigated MAGE–A11 expression in normal breast tissue, and invasive ductal and invasive lobular carcinomas.

A total of 150 cases as 50 normal breast tissue, 50 invasive ductal and 50 invasive lobular carcinoma were randomisely selected from Firat University Medical Faculty Pathology Department. MAGE–A11 was applied to the samples and MAGE–A11 expression was observed at 33 of normal 50 breast tissue (66%), 45 of 50 invasive ductal ( 90%) and 35 of 50 invasive lobular (70%) carcinomas. The difference between the normal breast tissue and carcinomas were not statistically significant ( $p>0,05$ ). However, MAGE–A11 expression was higher at invasive ductal carcinom than invasive lobular carcinoma ( $p<0,05$ ).

As a result; MAGE–A11 does not provide any benefit at differantiating normal and malign breast tissues. However, it was concluded that it's high expression at invasive ductal carcinomas can be usefull at differential diagnosis with invasive lobular carcinomas.

**Key words:** Invasive ductal carcinoma, invasive lobular carcinoma, Breast Cancer, MAGE–A11, Immunohistochemistry.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Epidemiyoloji	2
1.2. Memenin Anatomisi	3
1.3. Memenin Embriyolojisi	5
1.4. Memenin Histolojisi	6
1.1. Memenin Yapısını Etkileyen Hormonlar	8
1.2. Memenin İntraduktal Proliferatif Lezyonları	9
1.2.1 Atipisiz Duktal Hiperplazi	10
1.2.2 Flat Epitelyal Atipi	10
1.2.3 Atipili Duktal Hiperplazi	10
1.2.4 Duktal Karsinoma İnsitu	11
1.2.5 Lobüler Karsinoma İnsitu	18
1.3. Meme Kanserleri	19
1.3.1 Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırması	19
1.3.2 İnvaziv Duktal Karsinom, NOS	21
1.3.3 İnvaziv Lobüler Karsinom	24
1.3.4 Tübüler Karsinom	29
1.3.5 İnvaziv Kribriform Karsinom	29
1.3.6 Medüller Karsinom	30
1.3.7 Müsinöz Karsinom	31
1.3.8 Histolojik Derecelendirme	31
1.3.8.1 Histolojik Değerlendirme Metodolojisi	32
1.3.9 Meme Kanserlerinde Evreleme	35

1.3.10	Risk Faktörleri	35
1.3.11	Meme Kanserlerinde Prognostik Faktörler	38
1.3.12	Genetik Yatkınlık	43
1.3.13	Karsinogenez ve Tümör Progresyonu	44
1.4.	MAGE–A11	45
<b>2.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>47</b>
2.1.	Olguların Seçilmesi	47
2.2.	İmmünohistokimyasal Boyama	47
2.3.	İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi	48
2.4.	İstatistiksel İnceleme	48
<b>3.</b>	<b>BULGULAR</b>	<b>49</b>
<b>4.</b>	<b>TARTIŞMA</b>	<b>62</b>
<b>5.</b>	<b>KAYNAKLAR</b>	<b>67</b>
<b>6.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>77</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Türkiye'de, kadınlarda meme kanseri olgu sayıları.	3
<b>Tablo 2:</b> Atipili duktal hiperplazinin patolojik özellikleri.	11
<b>Tablo 3:</b> DCIS'nin histolojik özellikleri.	13
<b>Tablo 4:</b> Patoloji raporunda bildirilmesi gereken DCIS özellikleri.	15
<b>Tablo 5:</b> Düşük dereceli DCIS için minimal kriterler.	16
<b>Tablo 6:</b> Van Nuys Prognostik Skorlama Sistemi.	18
<b>Tablo 7:</b> Dünya sağlık örgütünün 2012 yılı meme tümörleri sınıflaması.	20
<b>Tablo 8:</b> IDC'de anahtar klinik özellikler.	21
<b>Tablo 9:</b> HER2 (C-erbB-2) yorumlanması.	24
<b>Tablo 10:</b> IDC'de ayırıcı tanı.	24
<b>Tablo 11:</b> IDC & ILC	28
<b>Tablo 12:</b> Nottingham Histolojik Skor.	35
<b>Tablo 13:</b> AJCC Evreleme Sistemi, 2010.	36
<b>Tablo 14:</b> AJCC-TNM sınıflamasına göre uzak metastaz durumu.	38
<b>Tablo 15:</b> AJCC-TNM sınıflamasına göre lenf düğümü metastaz durumu.	40
<b>Tablo 16:</b> Gruplara göre olguların yaş dağılımı.	49
<b>Tablo 17:</b> İmmünohistokimyasal boyanma sonuçları.	52
<b>Tablo 18:</b> NMD ve Malign Lezyonların karşılaştırılması.	58
<b>Tablo 19:</b> IDC ve ILC'nin MAGE-A11 değerlerinin karşılaştırılması.	59

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Kadın memesinin anterolateral ve saggital görüntüsü.	4
<b>Şekil 2:</b> Kadın memesinin ven ve lenfatikleri.	5
<b>Şekil 3:</b> Terminal Duktal Lobular Unit.	7
<b>Şekil 4:</b> Myoepitelyal hücreler ile glandüler epitel hücreleri.	9
<b>Şekil 5:</b> Normal meme dokusu.	49
<b>Şekil 6:</b> İnvaziv Duktal Karsinom.	50
<b>Şekil 7:</b> İnvaziv Lobüler Karsinom.	51
<b>Şekil 8:</b> İHK'sal Boyanma Sonuçları.	52
<b>Şekil 9:</b> NMD'de 1+ MAGE–A11 boyanması.	53
<b>Şekil 10:</b> NMD'de 2+ MAGE–A11 boyanması.	53
<b>Şekil 11:</b> NMD'de 3+ MAGE–A11 boyanması.	54
<b>Şekil 12:</b> IDC'de 1+ MAGE–A11 boyanması.	55
<b>Şekil 13:</b> IDC'de 2+ MAGE–A11 boyanması.	55
<b>Şekil 14:</b> IDC'de 3+ MAGE–A11 boyanması.	56
<b>Şekil 15:</b> ILC'de 1+ MAGE–A11 boyanması.	57
<b>Şekil 16:</b> ILC'de 2+ MAGE–A11 boyanması.	57
<b>Şekil 17:</b> ILC'de 3+ MAGE–A11 boyanması.	58
<b>Şekil 18:</b> Gruplar arası MAGE–A11 boyanma oranları.	59
<b>Şekil 19:</b> Tümöre komşu normal alanda MAGE–A11 boyanması	60
<b>Şekil 20:</b> NMD alanları ile tümöre komşu NMD alanlarının karşılaştırılması.	60
<b>Şekil 21:</b> Malign lezyonlarda derecelendirmeye göre olgu sayıları.	61

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AJCC</b>	: Amerikan ortak kanser komitesi
<b>AMC</b>	: Atipik medüller karsinom
<b>BBA</b>	: Büyük büyütme alanı
<b>BS</b>	: Boyanma skoru
<b>CK</b>	: Sitokeratin
<b>CTA</b>	: Kanser-Testis antijenleri
<b>DCIS</b>	: Duktal karsinoma insitu
<b>ER</b>	: Östrojen
<b>FEA</b>	: Flat epitelyal atipi
<b>FISH</b>	: Floresan insitu hibridizasyon
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen Eozin
<b>HER2 (c-ErbB2)</b>	: Human epidermal büyüme faktörü reseptörü 2
<b>HMWK</b>	: Yüksek molekül ağırlıklı keratin
<b>HT</b>	: Hormon tedavisi
<b>ICC</b>	: İnvaziv kribriform karsinom
<b>IDC</b>	: İnvaziv duktal karsinom
<b>IHK</b>	: İmmünohistokimya
<b>ILC</b>	: İnvaziv lobüler karsinom
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LCIS</b>	: Lobüler karsinoma insitu
<b>LN</b>	: Lenf düğümü
<b>M</b>	: Metastaz
<b>MAGE</b>	: Melanom ilişkili antijen
<b>MC</b>	: Medüller karsinom
<b>NST</b>	: Non-spesifik tümör
<b>PR</b>	: Progesteron
<b>RT-PCR</b>	: Revers Transkriptaz - Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>SMA</b>	: Düz kas aktini
<b>TDLU</b>	: Terminal duktal lobüler ünite
<b>TNM</b>	: Tümör, Lenf düğümü, Metastaz

## 1. GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malign tümördür ve kadınlarda görülen tüm kanserlerin %22'sini oluşturmaktadır. Bu oran gelişmiş ülkelerde %26'dır. Dünyada 1,38 milyon, Amerikada ise 226 bin yeni hasta saptanmaktadır. Mortalite riski %18 olup akciğer karsinomundan sonra ikinci sırada yer alır (1–4).

Ülkemizde meme kanserleri konusundaki istatistiksel veriler yeterli olmamakla birlikte Türkiye Bilimsel Araştırma Kurumu'nun 1994 yılında sunduğu bilgilere göre meme kanseri 1985–1990 yılları arasında kadınlarda görülen kanserlerin %23,2'sini oluşturarak kadınlardaki en sık kanserdir. Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre 1999 yılında toplam 9919 hastaya kanser tanısı konmuştur ve kanser insidansı 100 binde 30,38 olarak belirlenmiştir (5).

Meme kanserlerindeki artış tarama ve gelişen görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılmasına bağlı, tanıdaki artışa ve toplumların yaşam sürelerinin uzamasıyla hastalığın ileri yaş grubunda daha sık görülmesiyle açıklanabilir (4).

Meme karsinomları; morfoloji, klinik, hormon reseptör düzeyi, tedaviye yanıtlarına göre farklı özellikleri olan, heterojen gruplara sahip tümörlerdir. Bu farklılığın sebebi: altta yatan hedef hücre (kanser hücresi) popülasyonundaki farklılık, farklı onkogen aktivasyonu ve/veya tümör supresor gen fonksiyon kayıplarındaki değişik kombinasyonlardır. Ancak güncel sınıflama morfoloji esaslıdır (6).

Meme kanserlerinin yaklaşık %50'si üst dış kadranda yerleşirler. Bunların %15'i üst iç, %10'u alt dış ve yaklaşık %5'i ise alt iç kadranda yerleşirler. Ayrıca %17'si santral bölgede yerleşim gösterirken, %3'ü diffüz tutulum gösterirler (7, 8).

Meme karsinomlarının çoğu İnvaziv Duktal Karsinom (IDC) tanısı almasına rağmen çok farklı semptomlar gösterebilmektedir. Histopatolojik özellikleri benzer gibi gözükse de farklı davranışların nedeni tümörün genetik özelliklerinde aranmaya başlanmış ve tümörlerde gen ekspresyon paternleri ile ilgili araştırmalar hız kazanmıştır. Melanom ilişkili antijen (MAGE) ailesi sitotoksik T lenfosit olarak tanımlanan bir dizi antijenden oluşur. MAGE genleri başlangıçta farklı tümör çeşitlerinde izole edilmiştir ve yetişkin dokularındaki tümöre spesifik salınımlarına dayanarak kanser immunoterapisinde bir hedef olarak kullanılmıştır. MAGE–A11, malign melanom, meme ve akciğer kanseri gibi çeşitli tümörlerde salınır (9–17).

Meme tümörlerinde görüntüleme yöntemleri yanı sıra sitolojik örneklemeler ve iğne biyopsi örnekleri ile radikal cerrahiler öncesinde tanı konulması ve tümör küçültücü tedaviler uygulanması birçok hastada fayda sağlamaktadır. Bu noktada iğne biyopsilerinde benign ve malign ayrımının yapılabilmesi ve tiplendirmeye gidilmesi ile tümör küçültmeye hatta yok etmeye yönelik çalışmalar büyük önem taşımaktadır. O nedenle biz de çalışmamızda normal meme dokusunda ve benign lezyonlardan memenin invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinomlarının ayrımında ve her iki kanserin birbirlerinden ayrımında MAGE-A11 immünohistokimyasal belirtecinin rolünü tespit etmeyi ve gerektiğinde rutin pratiğimizde uygulamayı amaçladık.

### **1.1. Epidemiyoloji**

Meme kanseri kadınlarda özellikle sanayileşmiş ülkelerde akciğer kanseri ile birlikte en sık görülen ve ölüme en sık sebep olan kanser türüdür (18). Dünya genelinde 2008 yılı verilerine göre tanı almış vaka sayısı tüm kanserlerin %23'nü oluşturmakta ve kadınlardaki en sık görülen kanser olma özelliğini korumaktadır. Meme kanseri, kadınlarda deri kanserlerinden (melanom dışı) sonra en sık tanı konulan ve akciğer kanserinden sonra da ölüme en sık neden olan kanserdir (19). Meme kanseri tarihte bilinen en eski kanserlerden biridir. Bilinen en eski açıklama Mısır'da, milattan önce 1600 yıllarına dayanan bilgilerdir (18).

Meme kanseri 2008 verilerine göre her bölgede 690.000 yeni olgu sayısı ile hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda en sık görülen kanserdir. Gelişmiş ülkelerde meme kanseri hastalarında daha iyi sağkalım olması nedeniyle mortalite oranı daha düşüktür (6–19/100.000). Meme kanseri, kanser nedeniyle ölümlerde 5. sırada yer alır (458.000). Ancak hem gelişmekte olan (269.000 ölüm) hem de gelişmiş bölgelerde hala en sık kanser ölümü nedenlerinden biri olup, yaklaşık 189.000 ölüm ile akciğer kanserine bağlı ölümlerle (188.000) neredeyse eşittir.

Ülkemizin batı kesimlerindeki meme kanseri insidansı (50/100.000) doğu kesimlerinin insidansından (20/100.000) iki kattan daha fazladır. Menarş, geç menapoz, ilk doğum yaşının 30'dan büyük olması, emzirme sıklığının azalması gibi batılı yaşam tarzına uyan durumlar bu durumun nedeni olarak gösterilmektedir. Sağlık Bakanlığı'nın 2007–2012 yılları arasındaki verilerine göre kadınlardaki her 4

kanserden biri memede görülmekte olup meme kanseri kanserden en sık ölüm sebebidir (Tablo 1) (20).

Meme kanseri gelişiminde birçok risk faktörü bilinmektedir. Ancak meme kanserine neden olan spesifik durumu kadınların büyük kısmında tespit etmek mümkün değildir (21–22). Bilinen risk faktörleri; doğum yeri ve çevresel faktörler, aile hikâyesi, endometrium ya da over kanseri öyküsü, menstrüel etkenler (erken menarş, geç menapoz), epitelyal hiperplaziler, kontraseptif kullanılması, alkol ve radyasyon gibi birçok etken yanı sıra genetik yatkınlıktır (7, 23–31).

**Tablo 1:** Türkiye'de, kadınlarda meme kanseri olgu sayıları (82).

<b>Yıl</b>	<b>Meme Kanseri Olgu Sayısı</b>
<b>2007</b>	44.253
<b>2008</b>	45.696
<b>2009</b>	47.205
<b>2010</b>	48.809
<b>2011</b>	50.399
<b>2012</b>	51.990

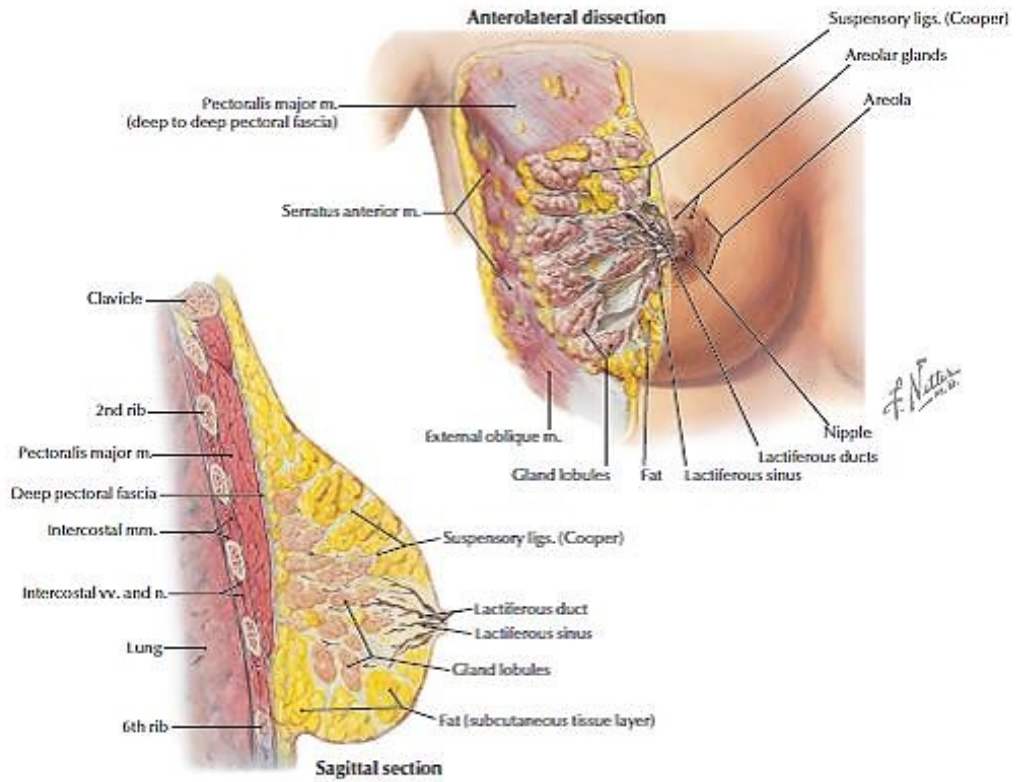
Meme kanserlerindeki artış, tarama ve gelişen görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılmasına bağlı, tanıdaki artışa ve toplumların yaşam sürelerinin uzamasıyla hastalığın ileri yaş grubunda daha sık görülmesiyle açıklanabilir (4).

Meme kanseri gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmalar ise halen tam olarak anlaşılamamaktadır. Bununla birlikte genel kanı, kanser başlangıcının birikmiş olan genetik hasarların; protoonkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ile sonuçlanan genetik değişikliklere yol açması yönündedir. Bu gelişmeleri kontrolsüz hücre proliferasyonu ve/veya programlı hücre ölümü takip eder (32).

## **1.2. Memenin Anatomisi**

Aksesuar bir ter bezi olan memenin asıl görevi yeni doğana süt temin etmektir (33–34). Ağırlığı 30 gramdan az veya 500 gramdan fazla olabilir. Memenin ağırlığı ve şekli, içeriğinin büyük çoğunluğunu oluşturan yağ dokusuna bağlıdır (Şekil 1) (35).

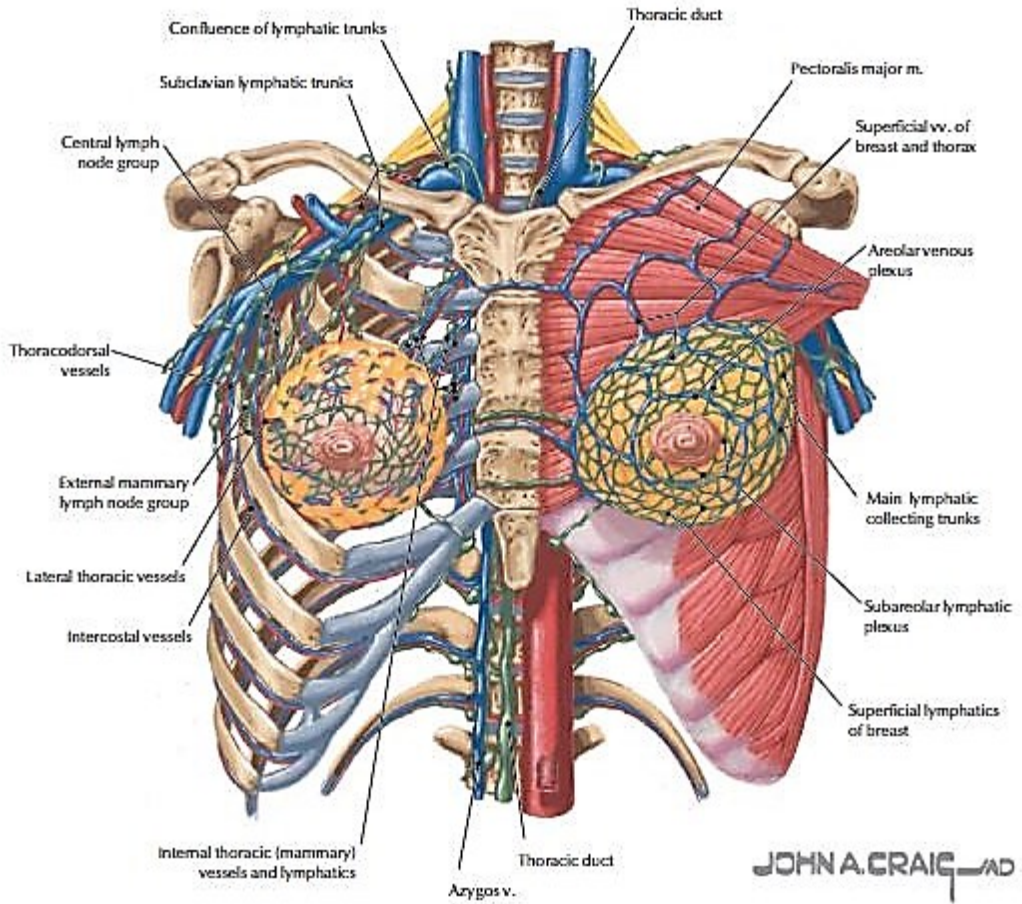
Meme dikey ekseninde 2. ve 6. kostalar arasında, sternumun lateral kenarı ile orta aksiller hat arasında yer alır. Yaklaşık 3/4'ü Pektoralis majör, kalan kısmı ise Serratus anterior kası üzerinde bulunur. Meme dokusu yüzeyindeki deriye Cooper asıci bağları ile tutunur (36). Meme başı, ortasında yaklaşık olarak 6. interkostal aralıkta bulunur ve çevresinde pigmentli görünümde areola izlenir (33). Meme arteria mammaria interna, arteria mammaria eksterna ve arteria interkostalisler ile beslenirken venöz drenajı vena mammaria interna ve vena interkostalisler ile aksillaya doğru olur (7, 36). Nöral innervasyonu ise 2. ve 6. interkostal sinirler ile sağlanır (36).



**Şekil 1:** Kadın memesinin anterolateral ve saggital görüntüsü (77).

Kutanöz, aksiller, internal torasik ve posterior interkostal lenfatikler olmak üzere dört ana drenaj yolu vardır. Kutanöz lenfatikler, memenin süperior, medial ve inferior kutanöz lenfatiklerinin çoğu, subareolar pleksus da dâhil olmak üzere aksillanın lateraline drene olur. Lenfatik akım memenin alt sınırından rektus abdominalis kılıfındaki epigastrik pleksusa buradan subdiafragmatik ve subperitoneal lenfatik pleksusa da boşalabilir. Akım daha sonra karaciğere doğru karın içindeki lenfatiklerle devam edebilir ve bu yolla meme kanseri karaciğer metastazı yapabilir

(36–37). Memenin lenfatik akımının %75–97 kadarını alan aksiller lenfatik drenaj, laktiferöz duktuslar ve interlobüler septumdan başlar. Akım daha sonra meme başı altında subareolar pleksusa ulaşır ve burada meme santralini örten deriden gelen lenfatiklerle de birleşerek aksilladaki nodi lenfatiki pektoralise ulaşır. Aksilladaki lenf nodülleri 6 gruptur ve hepsi kostokorokoid fasianın altında yer alır. İnternal torasik lenfatikler, meme lenf akımının %3–25'ini taşır. Bu bölgeye ait lenfatik damarlar içe dönerek pektoralis major kasını ve interkostal kasları delip internal meme nodüllerine ulaşırlar (36–37). Posterior interkostal lenfatikler, toraks içinde, kosta ve vertebraların birleşim yerlerinin önündeki posterior interkostal lenf nodüllerine açılır (Şekil 2) (37).



**Şekil 2:** Kadın memesinin ven ve lenfatikleri (77).

### 1.3. Memenin Embriyolojisi

Primitif süt çizgisi ilk olarak gestasyonun 6. haftasında, aksiller bölgeden inguinal bölgeye uzanan epidermal bir kalınlaşma olarak belirir (37). Dokuzuncu haftada kaudal kısımdaki kalınlaşma gerilerken, pektoral bölgede birbirinden fibröz

septa ile ayrılmış 15–25 lob meydana gelir. Bu yapılar laktiferöz duktusların öncülüdürler ve meme başını oluşturacak olan küçük epitelyal çıkıntıya açılırlar (33).

Fetal hayatın erken evrelerinde memenin gelişimi seks steroid hormonlarından bağımsızdır. Onbeşinci haftada geçici olarak testosterona duyarlı hale gelir. Parankimi hedef alan testosteron epitelyal sap etrafında yoğunlaşan mezenkimi uyararak meme tomurcuğunun deri altında izole olmasını sağlar aynı zamanda da alveolar duktal sistemin gelişimini önler.

Süt duktusları 20–32. haftalar arasında oluşur. Memenin lobüloalveolar gelişimi 32–40. dönemler arasında ve spesifik hormonal değişikliklerden kısmen daha bağımsızdır. Doğum yaklaştıkça fetal meme dokusu maternal, plasental steroidlerden ve prolaktinden etkilenir ve kolostrum sekresyonu oluşur. Doğumda maternal seks steroidleri ve prolaktinin çekilmesi ile sekretuar aktivite 1–2 ay içerisinde son bulur. Maternal steroidler ve prolaktinin yokluğunda glandlar basit duktuslara dönüşür. Bu noktadan sonra memenin gelişimi ve diferansiasyonu steroid hormonlar, peptit hormonlar ve büyüme faktörlerine bağlıdır (38).

Pubertede memenin esas gelişimini sağlayan testosteronun relatif yokluğudur. Meme tam anlamıyla gelişikten sonra menstrüel siklularda ve gebelik dönemlerinde bir takım değişiklikler gösterir. Bu durum menapoza kadar devam eder ve menapozla birlikte parankimal lobüloalveolar yapıların gerilemesi ile involüsyonel değişiklikler gerçekleşir (6, 39–41).

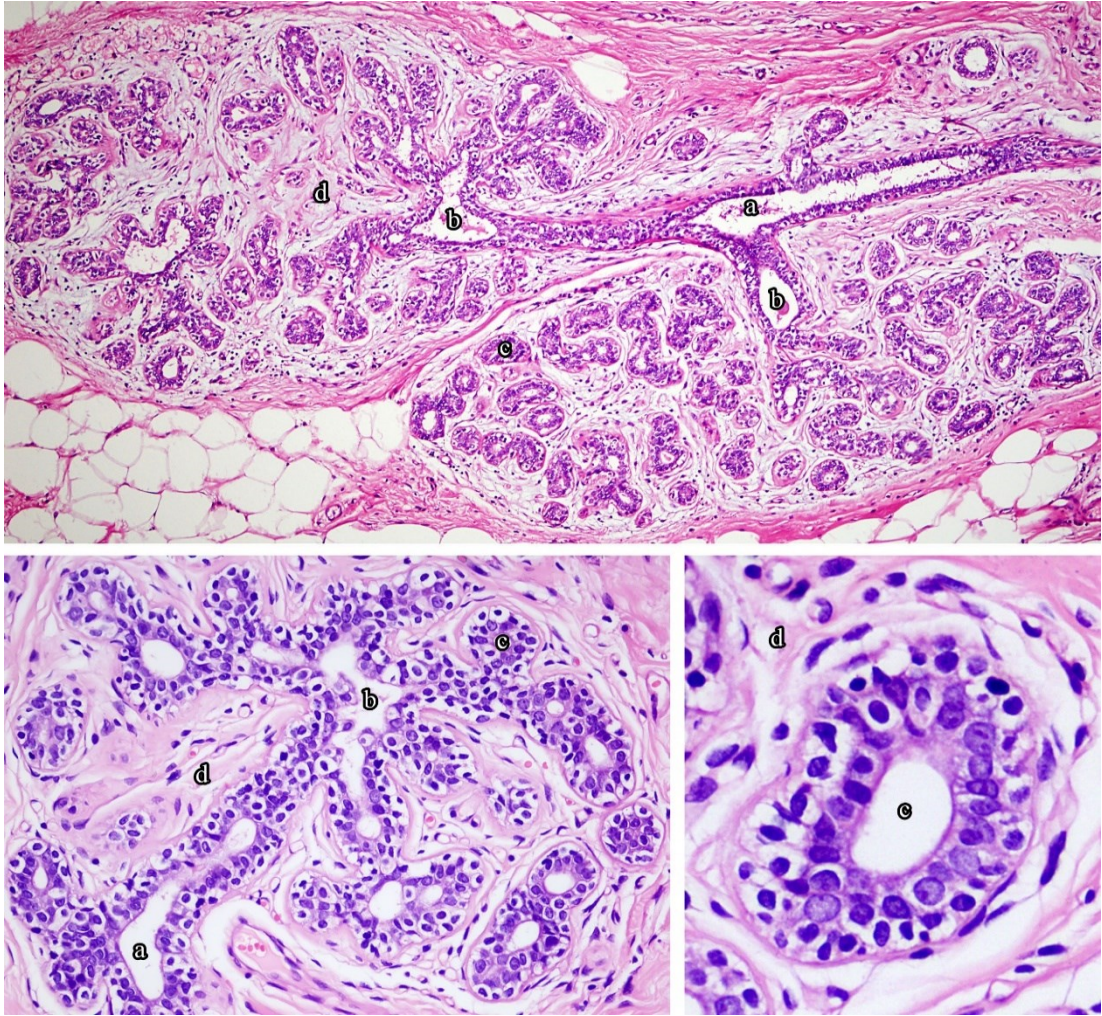
#### **1.4. Memenin Histolojisi**

Meme dokusu 15–25 adet düzensiz lob, sayısı 6 ile 10 arasında değişen ana duktus sistemi ve stromadan oluşur. Büyük duktuslar terminal duktusları, terminal duktuslar da dallanarak lobülleri oluştururlar (42).

Terminal duktuslar, asinuslar ve özelleşmiş destekleyici stroma lobülleri oluşturur, bu bölüm terminal duktal lobüler ünit (TDLÜ) adını alır (Şekil 3). Burası patolojik lezyonların çoğunluğunun geliştiği bölgedir. Özelleşmiş lobüler stromadaki yerleşim yerlerine göre terminal duktuslar ekstralobüler veya intralobüler olabilir. Lobüllerin içindeki stroma ince kollajen fibriller, yoğun retikülin ve çok sayıda küçük damar içeriği sayesinde özelleşmiş bir yapıya sahiptir. İnterlobüler stromadan daha fazla hücrelidir. Nicelik ve nitelik olarak intralobüler stroma periduktal stromadan çok daha belirgindir. Ayrıca intralobüler stroma sıklıkla mukoid karakterdedir (alcian

blue ile pozitif boyanır). Meme duktusları elastik doku ile çevrili olup, lobüllerde elastik doku bulunmamaktadır (43–47).

Lobüller ve duktuslar arası boşluğu bağ ve yağ dokusu doldurmaktadır. Memede süt salgılayan bölüm olan lobüller, duktuslar ile meme başına açılırlar. Lobüllerin birleşmesiyle loblar (matür memede 15–25 adet) oluşur. Meme başı çevresinde bulunan areola; dairesel görünümde pigmente bir alan olup, epitelinde küçük tüyler, yağ ve ter bezleri ile aksesuar meme bezleri bulunur. Ayrıca areola çevresinde çok sayıda sebace bez (Montgomery bezleri) bulunmaktadır. Bu bezler gebelikte daha belirgin olup meme başının yağlı olmasını sağlar (35, 48).



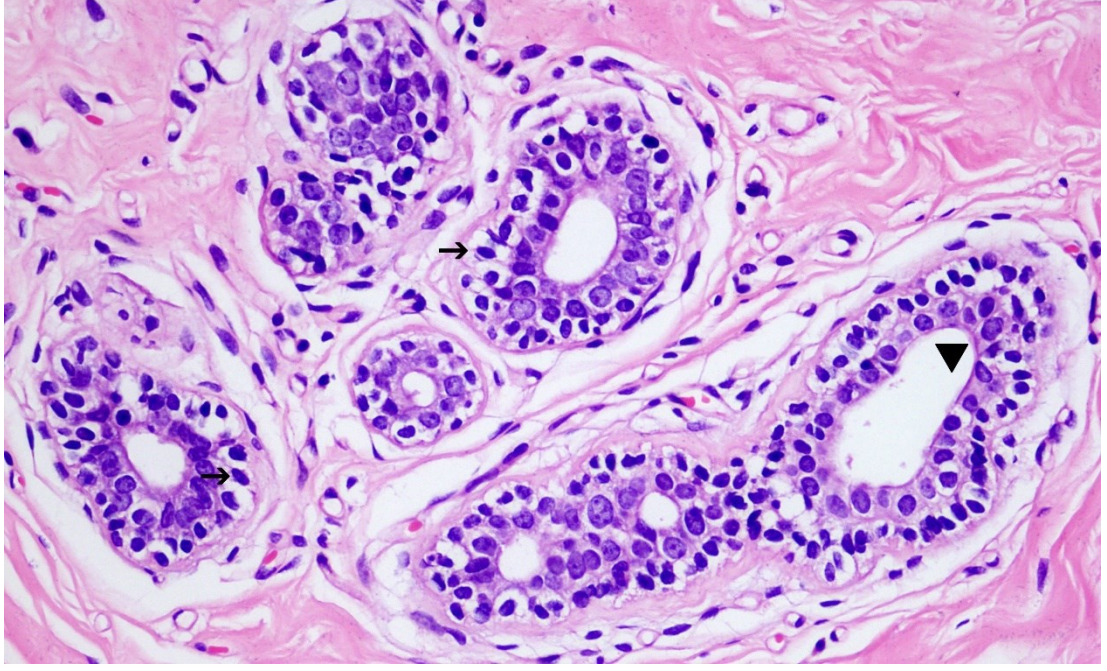
**Şekil 3:** Terminal Duktal Lobular Unit. a) Laktiferöz duktus, b) İnterlobüler toplayıcı kanal, c) Terminal asiniler, d) İntralobüler stroma.

Meme başı ve areola çok katlı yassı epitelyum ile döşelidir. Epitelin yüzeyinde sitolojik atipi göstermeyen berrak hücreler görülebilir. Laktifer duktuslar meme başı dermisi boyunca ilerler ve epidermise açılır. Meme başına yapılan bir kesitte 14–24 adet duktus izlenebilir. Meme başlarının %15’inde lobüller de görülebilmektedir (44, 45, 47, 49).

Memenin duktuslarını ve lobüllerini 2 hücre tipi döşemektedir; iç kısımda yer alan alçak silindirik veya kolumnar tek katlı luminal / glandüler epitel hücreleri ve dışta bazal membranın üzerinde bulunan myoepitelyal hücreler. Myoepitelyal hücreler genellikle oval – uzun “bipolar” dens nukleusa ve küçük sitoplazmaya sahiptir. Siklusun luteal fazında ise glikojen birikimi nedeniyle, hematoksilen ve eozin (H&E) kesitlerde sitoplazmaları berrak, vakuolize ve balonlaşmış görünür (Şekil 4) (44–45, 47, 49). Epitel hücreleri çeşitli immünohistokimyasal (İHK) belirteçlerle (Sitokeratin (CK) 7, CK 8/18, Epitelyal membran antijeni, östrojen, progesteron) reaksiyon gösterirken; myoepitelyal hücreler düz kas aktini (SMA), p63 ve bazal sitokeratinleri (CK 5, CK 5/6, CK 14, CK 17) exprese etmektedirler (6, 39, 42, 50). Myoepitelyal hücreler dışında TDLU’daki bir grup luminal hücre de myoid farklılaşma göstererek bazal sitokeratinler ile reaksiyon gösterebilir. Bu nedenle memede bazal hücre dendiğinde hem myoepitelyal hücreler hem de bazal belirteçleri exprese eden luminal hücreler kastedilmektedir (6, 40).

### **1.1. Memenin Yapısını Etkileyen Hormonlar**

Duktal sistemin gelişmesinde ve dallanmasında östrojenler etkili iken lobüller gelişmeyi progesteron tetikler. Duktal sistemin gelişmesinde büyüme hormonu, adrenal glikokortikoidler, prolaktin yanı sıra insülinin de rolü bulunur. Gebe kadınlarda 5. haftadan itibaren prolaktin salınmaya başlar ve bu salınım doğuma kadar giderek artarak doğum esnasında normalin 10 katına çıkar. Bu artış östrojen ve progesteronun baskılayıcı etkilerini azaltır ve süt salınımını başlatır. Arka hipofizden salınan oksitosin ise birtakım nörojenik ve hormonal refleksler ile süt enjeksiyonunun gerçekleşmesine sebep olur (35, 51).



**Şekil 4:** Luteal dönemde görülen glikojenize, balonlaşmış görünümde myoepitelyal hücreler (ok) ile glandüler epitel hücreleri (ok başı) (H&E, x400).

## 1.2. Memenin İntraduktal Proliferatif Lezyonları

Proliferatif lezyonların büyük kısmı TDLU'dan köken alırken küçük bir kısmı daha büyük duktuslar veya laktiferöz duktuslardan köken alırlar. Duktal karsinoma insitu (DCIS) köken aldığı TDLU'dan meme başına doğru ve duktal sistemin aynı segmenti içerisinde komşu dallara doğru ilerleme gösterir. Laktiferöz duktus kaynaklı nadir lezyonlar meme başında Paget hastalığına sebep olacak şekilde veya komşu dallara doğru ilerler (38).

İntraduktal proliferatif lezyonlar genellikle morfolojik özelliklerine göre üç kategoriye ayrılır: Atipisiz duktal hiperplazi, atipili duktal hiperplazi ve DCIS (38).

Bu lezyonların invaziv kansere ilerleme riski normale göre atipisiz duktal hiperplazide 1,5 kat, atipili hiperplazide 4-5 kat ve DCIS'da 8-10 kat daha fazla bildirilmiştir. Flat epitelial atipili (FEA) bazı lezyonlar ise neoplastiktir (25, 52).

Klinik özelliklerine bakıldığında yaş aralığı adolesan dönemden 7-8. dekadlara kadar olan geniş bir süreyi kapsar. DCIS'nin ortalama yaş aralığı 50-59'dur. Çoğu tek taraflı olsa da diğer memede %22 oranında DCIS veya invaziv karsinom bulunabilir (38, 53).

Mamografide tanımlanmış olan birçok lezyon makroskopik olarak görülemez. Yüksek dereceli DCIS kumlu bir görünüm oluşturan kitle veya nekroz alanları içerebilir (38, 53).

### **1.2.1 Atipisiz Duktal Hiperplazi**

Benign bir duktal proliferasyon olup santrale doğru proliferen olan hücreler ve sekonder lümen oluşumu ile karakterizedir. Prekürsör bir lezyon olmamasına rağmen uzun süreli çalışmalarda invaziv karsinoma dönüşme riskinin hafif oranda arttığı bildirilmiştir (38, 53).

Mikrokalsifikasyon varlığı dışında mamografide tespiti mümkün değildir. Sıklıkla periferik yerleşimli, düzensiz şekilli ve çaplarda izlenir. Bazı olgularda sekonder lümenler olmaz ve solid patern izlenebilir. Hücresel düzeyde, sınırları belirsiz, nükleus boyutları ve şekli değişkenlik gösteren lezyonlardır. Epitelyal, myoepitelyal ve apokrin metaplazi gösteren hücreler sık olarak eşlik edebilir. Mikrokalsifikasyon veya nekrozun varlığı da yokluğu da tanıyı etkilemez. Nekroz nadir görülen bir bulgu olup olgunun DCIS tanısı almasına neden olabilir. Bu yüzden tanı sitolojik özellikler dikkate alınarak verilmelidir (25, 38).

### **1.2.2 Flat Epitelyal Atipi**

Epitelyal hücrelerin yerini, tek veya birkaç sıralı, orta dereceli atipi gösteren hücrelerin alması ile karakterizedir. Hücreler uniform, kübik-kolumnar, stratifikasyon gösteren atipik bir proliferasyon gösterirler. Genellikle köprüler veya mikropapiller yapılar yoktur veya oldukça nadirdir. Etkilenen TDLU'da değişen derecelerde genişleme görülür ve bazen bu alanlarda mikrokalsifikasyon içeren sekretuar birikimler izlenir (38)

### **1.2.3 Atipili Duktal Hiperplazi**

Monomorfik hücre proliferasyonu ile karakterize invaziv kansere ilerleyen neoplastik intraduktal bir lezyondur. En belirgin özelliği genellikle oval – yuvarlak şekilli monomorfik hücrelerin belirli bir dağılım gösterdiği proliferasyondur. Hücreler mikropapilla, köprü, kribriform patern ve tufting yapabilirler. Düşük dereceli DCIS ile sitolojik olarak eşdeğerdir. Bu ikisinin ayrımı için bariz bir özellik yoktur. Bazı araştırmacılara göre bir veya daha fazla tam tutulum izlenen duktus/duktusların çapları toplamda 2 mm veya daha düşük olması ile bazılarının göre de iki alanda tam

olarak klasik yapısal ve sitolojik özelliklerin görülmesi ile tanı verilir. Mikrokalsifikasyonlar görülmeyebilir, fokal veya yaygın olabilir de varlığı tanıyı etkilemez (Tablo 2) (25, 38).

İmmünolojik olarak yüksek dereceli DCIS'in aksine ErbB2 ekspresyonu nadirdir. Olguların %22–57'sinde Cyclin D1 ekspresyonu izlenir. Atipili duktal hiperplazilerin %90'ında yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler (HMWK) (1, 5, 10, 14) negatiftir ve atipisiz duktal hiperplazilerden ayırmada önemli bir özelliktir (54).

**Tablo 2:** Atipili duktal hiperplazinin patolojik özellikleri (78).

---

<b>Atipili Duktal Hiperplazi</b>
<b>Mikroskopik Bulgular</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Birçoğu sıklıkla soliter lezyondur</li><li>• Tek bir lobüler üniteye sınırlı</li><li>• Nadiren 3 mm'den daha büyük</li><li>• Uniform hücre popülasyonu ve düşük dereceli DCIS özellikleri</li><li>• Eşit aralıklı, hiperkromatik nükleuslu hücreler</li></ul>
<b>İnce İğne Aspirasyon (FNA) Bulguları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Değişken selülarite</li><li>• Monoton görünümde epitelyal hücreler izlenebilir</li><li>• Nükleuslar ince kromatinli ve belli belirsiz nükleol</li><li>• Kohezon kaybı mevcut</li></ul>
<b>İHK'sal özellikler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hücreler genellikle yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinlerle boyanmazlar.</li></ul>
<b>Ayırıcı Tanı</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük dereceli DCIS</li><li>• Epitelyal Hiperplazi</li></ul>

---

#### **1.2.4 Duktal Karsinoma İnsitu**

İnvaziv kansere dönüşme eğilimi olan, belirsiz veya şiddetli selüler atipi gösteren intraduktal epitelyal proliferasyon ile karakterize neoplastik intraduktal lezyondur. İntraduktal karsinom ve duktal intraepitelyal neoplazi 1C–2–3 ile sinonimdir (38).

#### **Epidemiyoloji**

Mamografi tarama programlarının yaygınlaşması ve genel popülasyonun bilinçli hale gelmesi ile 1983'ten bu yana DCIS tespit oranında anlamlı bir yükselme olmuştur. Bu yıllarda sınırlı cerrahi yaklaşımın (mastektomi yerine lumpektomi

uygulanması) artmasına rağmen hastalık sebepli ölümlerde azalma olmuştur. Ölümler; ilk DCIS tanısı esnasında bulunamayan bir invaziv odak, inkomplet eksizyon ile rezidü odaktan invaziv kanser gelişimi veya de novo olarak yeni bir invaziv kanser odağının ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir (55).

### **Klinik özellikler**

Tarama programlarında lezyonların %85'i görüntüleme yöntemleri ile %10'u klinik bulgu vermesi nedeniyle ve %5'i de başka amaçla yapılan örneklemede insidental olarak tespit edilmektedir. Klinik bulgular;

- Ele gelen kitle,
- Patolojik meme başı akıntısı,
- Paget hastalığı ile ilişkili meme başı değişiklikleri şeklindedir (38, 56).

### **Görüntüleme**

DCIS tespitinde mamografi en önemli metottur. Son tarama programlarında tanı alan malignitelerin %10–30'u DCIS'dir. Mamografide tanınmasının en sık nedeni bu lezyonların çoğunda ortaya çıkan mikrokalsifikasyondur.

İyi diferansiye DCIS ile ilişkili olan kalsifikasyonların çoğu Psammom cisimciklerine benzer şekilde laminer ve kristalin tiptedirler. Luminal boşluklarda tümör sekretinin içinde inci benzeri partiküller oluştururlar ve mamografide multipl granüler mikrokalsifikasyon kümeleri olarak izlenirler. Bu kümeler sık olarak izlenen DCIS'nun bu tipinin lobüler dağılımını yansıtır. Az diferansiye DCIS'ta izlenen kalsifikasyonlar amorf tipte olup genellikle tümör nekrozunun içinde yerleşir. Mamografide genellikle lineer, bazen dallanan veya kaba granüler mikrokalsifikasyonlar olarak izlenirler. Orta diferansiye DCIS'ta amorf veya laminer tip kalsifikasyon bulunabilir.

Lezyonların yaklaşık olarak %17'sinde kalsifikasyon histolojik olarak bulunmaz ve bu lezyonlar mamografide de okkült olup yapısal distorsiyon, nodüler kitle veya nonspesifik dansite olarak görülürler (38, 56).

### **Boyut, yayılım ve dağılım**

DCIS değerlendirmesinde boyut/yayılım önemli bir faktördür. DCIS boyutunun değerlendirilmesi kompleks olup, mamografi, materyalin radyolojik görüntülenmesi ve histolojik (Tablo 3) kesitlerin optimal şartlarda değerlendirilmesi ve sonuçta bütün bulguların korelasyonunu gerektirir. DCIS'in çoğu nonpalpabl

olduğu için rezeksiyon genellikle mamografi rehberliğinde olur. Bu nedenle cerrahinin dağılımını belirlemek için tümör boyutu hakkında mamografik patolojik korelasyon gereklidir. Dilimlenmiş spesmenin radyolojik görüntülenmesi herhangi tipte bir DCIS'in histolojik olarak daha doğru ve güvenilir değerlendirilmesine yardımcı olur. Mamogramda yayılımı değerlendirmek için mikrokalsifikasyonlar baz alınır ve ortalama olarak gerçek boyut ile arasında 1–2 cm gibi farklar çıkabilir.

**Tablo 3:** DCIS'nin histolojik özellikleri (78).

---

<b>Histopatolojik Özellikler</b>
<b>Makroskopik Özellikler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Meme dokusunda iyi tanımlanamayan alanlarda benekli bir durum olarak tanımlanabilir. Fakat bu durum sık görülmez ve spesmenin radyolojik kesitleri histolojik değerlendirme için uygun alanların tespitinde gereklidir.</li></ul>
<b>Mikroskopik Bulgular</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Epitelyal hücre proliferasyonu duktusların içerisinde. Ancak lobüllerin içerisine de uzanabilir “lobüllerin kanserizasyonu”</li><li>• Neoplastik hücreler, Yüksek dereceli DCIS’de büyük, pleomorfik ve sıklıkla solid bir büyüme paterni gösterebileceği gibi düşük dereceli hastalıkta küçük, düzenli ve polarizasyonu bulunan mikropapiller ve kribriform özellikler gösterebilir.</li><li>• Bazal membran kesintisiz olup, invazyon görülmez.</li></ul>
<b>FNA bulguları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Epitelyal hücre azlığı nedeniyle sıklıkla değerlendirme için yetersizdirler.</li><li>• Epitelyal hücreler sitonükleer derecesine uygun özellikler gösterir ancak bununla invaziv karsinom ayırt edilemez.</li><li>• Radyolojik kalsifikasyonların değerlendirilmesi için FNA önerilmez.</li></ul>
<b>İHK’sal Özellikler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Myoepitelyal hücrelerin p63 ile boyanması invazyonun olmadığını gösterir.</li><li>• HER2 yüksek dereceli DCIS’de çoğunlukla overekspresyon gösterir.</li></ul>
<b>Ayırıcı Tanı</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İnvaziv ya da mikroinvaziv (1 mm ya da daha az) karsinom</li><li>• Atipili duktal hiperplazi</li><li>• Epitelyal hiperplazi, özellikle DCIS’nin nöroendokrin formları ile ayırıcı tanıya girer.</li></ul>

---

Duktal karsinoma insitu multifokal olabilir veya iki boyutlu plan kesitlerinde multipl tümör odağı gibi izlenebilir. Oysaki üç boyutlu çalışmalarda intraduktal tümör büyümesi daha çok aynı duktustaki lezyonun devamı olarak izlenir. Genellikle az diferansiye DCIS’lerde büyüme devamlılık gösterirken, iyi diferansiye lezyonlarda

devamlılık olmayıp çoğunlukla multifokal dağılım özelliği izlenir. Bu nedenle özellikle iyi diferansiye lezyonlarda cerrahi sınır değerlendirilmesi daha dikkatli yapılmalıdır.

Memede DCIS dağılımı genellikle multisentrik değildir. Multisentrik denebilmesi için iki veya daha fazla farklı alanda, 5 cm'lik tutulum olmayan glandüler doku ile ayrılmış tümöral odak bulunmalıdır (38, 56).

Duktal karsinoma insitu büyüme paternine göre (7, 57):

- **Kribriform:** Uniform görünümde, küçük – orta büyüklükte hücrelerin elek gibi boşluklar oluşturacak şekilde dizilim göstermesi ile oluşur. İzlenen boşluklar düzgün sınırlıdır. Boşlukların duvarları Roma su kemerlerine benzetilir. Tümöral hücreler bu duvarların uzun eksenlerine dik bir şekilde yerleşim gösterir.
- **Mikropapiller:** Duktus içerisine küçük epitelyal kümeler şeklinde uzanım gösteren küçük – orta büyüklükteki tümöral hücrelerden oluşur. Küçük papiller uzantılar gerçek fibrovasküler stromal desteğe sahip değildir.
- **Papiller:** Duktus içerisinde gerçek fibrovasküler çatısı olan papiller yapılanma görülür ve bu fibrovasküler yapı üzerinde orta büyüklükte ve fibrovasküler stromal yapıya dik yerleşim gösteren tümöral hücreler izlenir.
- **Solid:** Tümör hücreleri duktal boşlukları doldurur ve küçük boşluklar, nekroz veya papiller yapılanmalar içermezler. Hücreler küçük veya büyük boyutta olabilirler.
- **Komodo:** Solid tipe benzer şekilde duktusları dolduran tümöral hücrelerin merkezinde belirgin nekroz alanları izlenir. Santral yerleşimli kalsifikasyon nekroza eşlik edebilir. Nekroz çevresindeki tümöral hücresel komponentin nükleer derecesi yüksektir ve sık mitoz görülür. Tutulan duktusların etrafındaki meme parankiminde karakteristik olarak konsantrik fibrozis izlenir.
- **Clinging karsinom:** Genişlemiş, içi boş duktusu döşeyen bir veya iki sıralı tümöral hücreler görülür. Tümöral hücresel komponent yüksek ve düşük dereceli değişiklikler gösterebilir. Yüksek dereceli formda, tümör hücreleri büyük, oldukça atipili ve yer yer tek hücre nekrozları gösteren hücrelerdir. Bu formun Komodo DCIS'nin bir varyantı olduğu düşünülmektedir. Düşük dereceli formda ise, hücreler daha küçük boyutlarda ve daha benign görümlü

hücrelerdir. Bu formun mikropapiller DCIS'nin flat varyantı olduğu da düşünülmektedir.

- **Kistik hipersekretuar DCIS:** İçleri sekretuar materyal ile dolu kistik dilatasyon gösteren duktuslar ile karakterlidir. Memenin benign kistik hastalıkları ile karışabilir (7).
- **Nadir görülen varyantlar:** DCIS lezyonlarının bir kısmı iğsi, apokrin, taşlı yüzük hücresi, nöroendokrin, skuamöz veya berrak hücrelerden oluşabilir. Bu varyantları derecelendirmek için bir konsensus veya ortak yaklaşım yoktur. Bazı araştırmacılara göre bu lezyonlar da nükleer özellikler ve nekroz kriterlerine göre değerlendirilebileceği düşünülmektedir (38, 53).

Uluslararası genel bir sınıflama anlaşması bulunmasa da, klasik olarak yapısal özellikleri temel alan sistemlerden uzaklaşarak, birçok modern sistem nükleer derecelendirmeyi tek kriter olarak ya da nekroz ve/veya hücre polarizasyonu ile beraber kullanmaktadır. En son uluslararası konsensus konferanslarında, patolojik değişkenler ve klinik gidiş ile ilgili daha çok veri elde edilene kadar klasifikasyon, derece baz alınarak yapılmalı ve derecede nükleer özelliklerin dikkate alınması gerektiği bildirilmektedir (52, 59).

Duktal karsinoma insitu tanılı bir patoloji raporunda nekroz, yapısal özellik, polarizasyon, cerrahi sınırlar, boyut ve kalsifikasyon olup olmadığı bildirmelidir (Tablo 4).

**Tablo 4:** Patoloji raporunda bildirilmesi gereken DCIS özellikleri (38)

<b>Majör Karakteristikler</b>	<b>Eşlik eden özellikler</b>
Nükleer Grade (Grade I, II, III)	Cerrahi sınırlar
Nekroz (Var, Yok)	Boyut (yayılım ve dağılım)
Yapısal patern (Solid, papiller ...)	Mikrokalsifikasyon
	Görüntüleme ve mamografi bulguları ile ilişkili morfolojik bulgular

Primer olarak nükleer atipi, intraluminal nekroz, mitotik aktivite ve kalsifikasyona göre DCIS üç dereceye ayrılmıştır. Nükleer atipi ve intraluminal nekroz

derecelendirme sisteminin en önemli iki kriteridir. DCIS nükleer özellikleri göz önünde bulundurularak 3 grupta derecelenir (38, 58);

- **Düşük nükleer derece (Grade I):** Tümörü oluşturan hücrelerin nükleusları küçük düzgün nükleuslardır (Tablo 5). Nükleol seyrek olarak görülebilir ancak belirgin değildir. Mitoz sık görülmez. Nekroz beklenmeyen bir bulgudur. Luminal boşluklarda laminer kalsifikasyon görülebilir. Mikrokalsifikasyonlar genellikle psammom tipindedir. Duktal lümende bazen deskuame hücreler görülebilse de nekroz veya komedo histoloji beklenmez. Kribriform ve mikropapiller DCIS tiplerinde görülen nükleer derece genelde düşük nükleer derecedir (38, 53, 58).

**Tablo 5:** Düşük dereceli DCIS için minimal kriterler (38).

---

<b>Sitolojik Özellikler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Monoton, uniform yuvarlak hücre popülasyonu</li><li>• Nükleus / Sitoplazma oranında hafif artış</li><li>• Oldukça organize nükleer dağılım</li><li>• Yuvarlak nükleus</li><li>• Hiperkromazi var veya yok</li></ul>
<b>Yapısal Özellikler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Köprüler, kribriform, solid ve/veya mikropapiller patern</li></ul>

---

- **Orta nükleer derece (Grade II):** Yüksek dereceden daha az pleomorfizm içeren ancak düşük derecede izlenen uniform yapının olmadığı ara nükleer derecedir. Nükleol izlenebilir ancak çok büyük boyutlara ulaşmaz. Çok yaygın olmayan nekroz görülebilir. Yapısal olarak solid, kribriform veya mikropapiller olabilir. Mikrokalsifikasyon paterni genellikle düşük dereceli DCIS ile benzer olsa da bazen hem düşük dereceli hem de yüksek dereceli DCIS ile benzer kalsifikasyonlar görülebilir (38, 53, 58).
- **Yüksek nükleer derece (Grade III):** Nükleus – sitoplazma oranı artmış, büyük, pleomorfik hücreler görülür. Bu hücreler kaba kromatin paternine sahip olup, sık olarak nükleol içerirler. Atipili formları da içeren artmış mitoz dikkat çekici olmakla birlikte tanı için aranmaz. Nekroz sık görülür ve nekrotik alanlar

distrofik kalsifikasyon gösterebilirler. Genelde oldukça pleomorfik hücrelerin solid proliferasyonu ile çevrelenmiş duktal lümenlerde nekrotik debrislerden zengin komedo nekroz karakteristiktir. Ancak intraluminal nekroz şart değildir. Bir duktusu flat olarak döşeyen tek sıralı anaplastik hücreler bile tanı için yeterlidir. Amorf mikrokalsifikasyonlar sıktır. Periduktal fibrozis ve komşu vasküler yapılar çevresinde belirgin mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu izlenir. Yapısal olarak solid, komedo, kribriform veya mikropapiller tipte olabilir. Genellikle 5 mm'den büyük bir odak halinde görülse de bazen tipik morfolojik özelliklerin bulunduğu 1 mm'den küçük duktül de tanı için yeterli olabilir (38, 53, 58).

### **Ayırıcı tanı**

DCIS solid varyant lobüler neoplazi ile karışabilir. Bu ikisini ayırmak için E-kadherin ve CK 1/5/10/14 yardımcı olabilir. Düşük dereceli DCIS %100 E-kadherin pozitif ve %92 CK 1/5/10/14 negatif iken lobüler neoplazide olguların neredeyse tamamında E-kadherin negatif ve CK 1/5/10/14 pozitifdir. DCIS içeren bir duktus çevresinde stromaya invaze tek tek veya kümeler şeklinde hücreler problem oluşturur.

### **Prognoz ve koruyucu faktörler**

Rekürrens ihtimali için en önemli faktör eksizyon sonrası neoplastik hücrelerin devam etmesidir. Komplet eksizyonda cerrahi sınırlar önemli olsa da diğer varyantlara göre komedo nekrozun rekürrens riskini arttırdığına dair bazı çalışmalar bildirilmiştir. Retrospektif çalışmalarda DCIS'de konservatif tedaviyi takiben rekürrensi belirleyen faktörler arasında yüksek nükleer grade, büyük boyut, komedo nekroz ve tutulmuş cerrahi sınırların hepsinin bulunduğu bildirilmiştir.

Eksizyon, radyoterapi ve/veya tamoksifen rekürrens oranını anlamlı ölçüde düşürse de yaygın hastalığı olan olgularda mastektomi yararlı olacaktır. Bu nedenle hangi DCIS lezyonun nüks edeceğini veya invaziv kansere progrese olacağını tahmin edebilmek için daha çok prognostik belirtece ihtiyacı vardır (38, 53).

Van Nuys prognostik indeks (VNPI) DCIS için multifaktöriyel bir prognostik indekstir (Tablo 6). Nükleer grade, nekroz (düşük/orta derece nekrozlu/nekrozsuz ya da yüksek dereceli), tümör çapı (1–15, 16–40, > 40 mm) ve sınır genişliğine (> 1, 1–9, ≥ 10 mm) ek olarak hastanın yaşını (< 40, 40–60, > 60 yaş) içerir. Düşük skorlu (4, 5 ya da 6) DCIS'li hastalarda yalnızca eksizyonla tedavi olabilir. Ara skorlu (7, 8

ya da 9) hastalarda radyoterapi ile ya da eğer sınır genişliği 10 mm'den daha az ise re-eksizyon ile tedavi sağlanmalıdır. Yüksek skorlu (10, 11 ya da 12) hastalar son derece yüksek rekürrens oranları sergilediğinden mutlaka radyasyon uygulanmalı ve mastektomi düşünülmelidir (72).

**Tablo 6:** Güney Kaliforniya Üniversitesi Van Nuys Prognostik Skorlama Sistemi (79).

<b>Skor</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Büyüklik (mm)</b>	≤ 15	16 – 40	> 40
<b>Sınır Genişliği (mm)</b>	> 10	1 – 9	< 1
<b>Patolojik Sınıflandırma</b>	Yüksek dereceli değil, nekrozsuz (Nükleer grade 1 veya 2)	Yüksek dereceli değil, nekrozlu (nükleer grade 1 veya 3)	Yüksek dereceli, nekrozlu veya nekrozsuz (Nükleer grade 3)
<b>Yaş</b>	> 60	40 - 60	< 40

### 1.2.5 Lobüler Karsinoma İnsitu

Lobüler neoplazi olarak da isimlendirilir. Yoğunluk oluşturabilecek kalsifikasyonlar veya stromal reaksiyonlar ile ilişkili olmadığı için hemen her zaman başka nedenlerle yapılan meme biyopsilerinde rastlantısal olarak ortaya çıkar (7, 35). Tüm meme kanserlerinin %1–3,8'ini oluşturur. Yaş aralığı 15–90 arasındadır ancak genellikle premenopozal dönemde görülür (38). Hastaların %70'inde multisentrik ve %30–40'ında ise bilateraldir (7).

Sıklıkla multisentrik ve bilateral olma özellikleri yanı sıra, bunu izleyen karsinomların her iki memede eşit sıklıkta görülmesi nedeniyle, lobüler karsinoma insitunun (LCIS) gerçek bir neoplazm olmadığı ancak meme kanseri riskini arttırdığı öne sürülmüştür. Buna karşın LCIS ve Lobüler karsinomun hücreleri görünüşte benzerdir ve her ikisinde de epitelin hücre adezyonundan sorumlu transmembran protein olan E-kadherin salınımı yoktur. Salınımın kaybı tek tek ayrılmış hücreler olarak görülen Lobüler karsinomun histolojik görünümü ile ilişkilidir. LCIS'in komşu alanlardaki invaziv karsinomla aynı genetik değişikliklere sahip olması, bazı olgularda invaziv karsinomun gerçek prekürsörü olarak rol oynadığını desteklemektedir (35).

Lobüler karsinoma insitu makroskopik olarak fark edilebilir bir lezyon olmayıp başka bir sebeple alınmış meme biyopsilerinde rastlantısal olarak karşımıza çıkar. Histolojik bulgular DCIS lezyonlarından farklı olarak, çok fazla varyasyon göstermez (7, 57).

Lobüler karsinoma insitu, küçük boyutta tümöral hücrelerden oluşan solid bir proliferasyondur. Tümöral hücreler küçük, uniform, yuvarlak – oval nükleuslu, soluk eosinofilik sitoplazmalıdır. Tümöral hücreler intrasitoplazmik vakuoller içerebilirler. Bu vakuoller büyük boyutlara ulaştıklarında hücrelerin taşlı yüzük hücrelerine benzer görünüm almasına sebep olur. Tümöral hücrelerin en önemli özelliği birbirleri ile olan bağlantılarını kaybetmiş olmalarıdır (7, 57). Hücreler arasındaki sıkı bağlantıların kaybı sonucu olan bu bulgu immünohistokimyasal olarak E-cadherin ekspresyonunun azalması ile sonuçlanır. LCIS tipik olarak TDLU'da izlenir ve tuttuğu yapıyı genişletir (57). LCIS hemen her zaman östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptör salınımı gösterir ve HER2 aşırı salınımı görülmez (35).

Lobüler karsinoma insitulu kadınlarda tedavi edilmemiş DCIS'li kadınlara benzer sıklıkta invaziv karsinom gelişir. Hastalar 20 yıldan daha uzun süre izlendiklerinde %25–35'inde veya her yıl için hemen hemen %1 oranında invaziv karsinom gelişmektedir. Önceki çalışmalar, her iki memede eşit risk olduğunu göstermekteydi, fakat son çalışmalarda ipsilateral memenin lobüler neoplazili kadınlarda daha büyük risk taşıyabileceğini ileri sürmektedir. LCIS tanısından sonra invaziv karsinom gelişen kadınlarda, tüm karsinomlar ile karşılaştırıldığında lobüler tip üç kat daha fazla görülme eğilimindedir. Fakat büyük çoğunluğu spesifik lobüler morfoloji göstermez. Tedavi seçenekleri arasında bilateral profilaktik mastektomi, tamoksifen veya daha tipik olarak klinik yakın izlem ve mammoğrafik tarama yer alır (35).

### **1.3. Meme Kanseri**

#### **1.3.1 Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırması**

Meme tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından son olarak 2012 yılında yapılmıştır (Tablo 7).

**Tablo 7:** Dünya sağlık örgütünün 2012 yılı meme tümörleri sınıflaması (71).

**EPİTELİYAL TÜMÖRLER**

**Mikroinvaziv Karsinom**

**İnvaziv Meme Karsinomu**

İnvaziv Karsinom, Özel Tiplendirmesi  
Olmayan (NST)

Pleomorfik Karsinom  
Osteoklast Benzeri Stromal  
Dev Hücreli Karsinom  
Koryokarsinomatöz Özellikli Karsinom  
Melanotik Özellikli Karsinom

İnvaziv Lobüler Karsinom  
Klasik Lobüler Karsinom  
Solid Lobüler Karsinom  
Alveolar Lobüler Karsinom  
Pleomorfik Lobüler Karsinom  
Tübülobüler Karsinom  
Miks Lobüler Karsinom

Tübüler Karsinom

Kribriform Karsinom

Müsinöz Karsinom

Medüller Özellikli Karsinom

Medüller Karsinom  
Atipik Medüller Karsinom  
Medüller Özellikli İnvaziv  
Karsinom NST

Apokrin Dşferansiyasyon Gösteren Karsinom

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

İnvaziv Mikropapiller Karsinom

Metaplastik Karsinom NST

Low-Grade Adenoskuamöz Karsinom  
Fibromatozis Benzeri Metaplastik CA  
Skvamöz Hücreli Karsinom  
Spindle Hücreli Karsinom  
Mezenkimal Diferansiyasyon Gösteren  
Metaplastik Karsinom  
Kondroid Diferansiyasyon  
Osseöz Diferansiyasyon  
Diğer Tipler

Mikst Metaplastik Karsinom

Myoepitelyal Karsinom

Nadir Tipler

Nöroendokrin Özellikli Karsinom  
Nöroendokrin Tümör, İyi Diferansiye  
Nöroendokrin Tümör, Kötü Diferansiye  
Diferansiye (Small Cell Karsinom)  
Nöroendokrin Diferansiyasyonlu Karsinom

Sekretuar Karsinom

İnvaziv Papiller Karsinom

Asinik Hücreli Karsinom

Mukoepidermoid Karsinom

Polimorfik Karsinom

Onkositik Karsinom

Lipidden Zengin Karsinom

Glikojenden Zengin Berrak Hücreli Karsinom

Sebasöz Karsinom

Tükrük Bezi/Deri Adneksal Tip Tümörler

Cylindroma

Berrak Hücreli Hidradenoma

**Epitelyal - Myoepitelyal Tümörler**

Pleomorfik Adenom

Adenomyoepitelyoma

Adenoid Kistik Karsinom

**Prekürsör Lezyonlar**

Duktal Karsinoma İn Situ

Lobüler Neoplazi

Lobüler Karsinoma İn Situ

Atipik Lobüler Hiperplazi

**İntraduktal Proliferatif Lezyonlar**

Klasik Duktal Hiperplazi

Flat Epitelyal Atipiyi İçeren Columnar

Hücre Lezyonları

Atipik Duktal Hiperplazi

**Papiller Lezyonlar**

İntraduktal Papillom

İntraduktal Papiller Karsinom

Kapsüllü Papiller Karsinom

Solid Papiller Karsinom

**Benign Epitelyal Proliferasyonlar**

Sklerozan Adenozis

Apokrin Adenozis

Mikroglandüler Adenozis

Radial Skar/Kompleks Sklerozan Lezyon

Adenomlar

Tübüler Adenom

Laktasyon Adenomu

Apokrin Adenom

Duktal Adenom

**MEZENKİMAL TÜMÖRLER**

Nodüler Fasiit

Miyofibroblastom

Desmoid Tipte Fibromatozis

İnflamatuar Myofibroblastik Tümör

Benign Vasküler Lezyonlar

Psödoanjiomatöz Stromal Hiperplazi

Granüler Hücreli Tümör

Benign Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri

Lipom

Liposarkom

Angiosarkom

Rabdomiyosarkom

Osteosarkom

Leiomyom

Leiomyosarkom

**FİBROEPİTELİYAL TUMORLER**

Fibroadenom

Filloides Tümör

Hamartom

**MEME BAŞI TÜMÖRLERİ**

Meme Başı Adenomu

Siringomatöz Tümör

Meme Başının Paget Hastalığı

**MALİGN LENFOMALAR**

**METASTATİK TÜMÖRLER**

### 1.3.2 İnvaziv Duktal Karsinom, NOS

#### Tanımlama

İnvaziv duktal karsinom (IDC) grubu, invaziv meme karsinomları içerisinde en sık görülen grubu oluşturur. Değişken bir klinik gösterebilir (Tablo 8). Büyük çoğunluğu saf duktal karsinom olmakla birlikte, düşük oranda diğer invaziv karsinom tipleri ile birliktelik gösterebilir (57). İnvaziv duktal karsinom erkeklerde de en sık görülen invaziv meme karsinom tipidir (58).

**Tablo 8:** IDC’de anahtar klinik özellikler (72).

---

Duktal Karsinom NST
<ul style="list-style-type: none"><li>• Herhangi bir yaşta görülebilir, 40 yaşın altındakilerde yaygın değildir.</li><li>• Genç kadınlarda, üçlü negatif tümörlerle ilişkili BRCA mutasyonları bulunabilir.</li><li>• Kalsifikasyon yaygın olmasına rağmen görüntüleme özellikleriyle ayırt edilemeyen palpable bir kitle olarak karşımıza çıkar</li><li>• Mamografik görüntülemelerde anormallik olarak görülen tümörler düşük dereceli olma eğilimindedir.</li></ul>

---

#### Makroskopik Özellikler

Duktal NST tanısı koyabilmek için spesifik bir morfolojik özellik yoktur ve farklı makroskopik özellikler izlenebilir (72). Makroskopik olarak değişken çaplarda olabilir çoğunlukla da 0,5 cm ile 10 cm arasında, çoğunlukla sert, striasyonlar ile karakterli, sınırları çok net olmayan, sarı – gri renkli kitle lezyonu olarak görülmektedir. Nekroz, hemoraji ve kistik dejenerasyon alanları görülebilir (7, 58). Bazen nodüler bir konfigürasyon ile çevre dokuları iterek büyüyebilir (73).

#### Mikroskopik Özellikler

Mikroskopik olarak tümör hücreleri, birbirleri ile devamlılık gösteren diffüz hücre kümeleri, adalar, kordonlar veya tek hücre infiltrasyonu şeklinde görülür. Tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik figürler tümörün derecesini belirleyici kriterler olup, değişkenlik göstermektedir (7, 38, 58). Stromal desmoplazi değişen oranlarda görülür ve fazlalığı makroskopik olarak kitlenin sertliğini artırır (57). Olguların %15–20’sinde belirgin lenfoplazmositik yanıt görülür. Özellikle yüksek

dereceli lezyonlarda olmak üzere sıklıkla anjiolenfatik ve perinöral invazyon görülür (74).

Tümör hücreleri kordlar ve trabeküller oluşturabileceği gibi bazı tümörler solid ve sınırsız büyüme paterni görülebilir. Olguların glandüler diferansiyon gösterenleri, santralde lümen bulunan bozuk tübüller şeklinde görünebilirler. Nadiren single–file ya da hedef benzeri özellikler gösteren alanlar izlenmekle birlikte invaziv lobüler karsinomun sitomorfolojik karakteristikleri yoktur. Tümör hücreleri değişken görünümde olabilir. Sitoplazmaları çoğunlukla yoğun ve eozinofiliktir. Nükleus büyük ölçüde pleomorfik ya da regüler olabilir ve glandüler strüktürler yaygın olabilir ya da görülmeyebilir. Stromal komponent oldukça değişkendir. Oldukça selüler desmoplastik fibroblastik proliferasyon, azalmış konnektif doku elementleri ya da belirgin hyalinizasyon olabilir. Elastosis odakları, periduktal ve perivenöz alanlarda görülebilir. Olguların yaklaşık %60'ında fokal nekroz görülebilir ve bu nadiren geniş alanlarda olur. Duktal NST mikroskobik olarak tübüller, medüller, papiller ya da müsinöz diferansiyasyon odakları gösterebilir. Nadiren Duktal NST'lerde, skuamöz metaplazi, berrak hücreli metaplazi gibi küçük metaplazik alanlar izlenebilir. Birçok olguda ( $\leq$  %80) DCIS ile ilişkili odaklar görülür ve bazı otoriteler geniş insitu komponent içeren bir subtip tanımlarlar. DCIS'nin derecesi ve invaziv karsinom arasında belirgin bir ilişki vardır ve bu durum invaziv karsinomun büyüme paternine de etki eder. Grade 1 Duktal NST genellikle düşük/intermediate derecede kribriiform ve mikropapiller paterndeki DCIS ile ilişkili iken Grade 3 tümörler sıklıkla komedo nekrozu olan DCIS ile ilişkilidir ancak tüm diğer paternler de görülebilir. Ayrıca bazı IDC'ler solid ya da kribriiform DCIS'yi taklit edebilirler. İHK'sal olarak myoepitelyal markerlar bu gibi durumlarda yardımcı olabilirler (72).

İnvaziv duktal karsinom tanısı için tümör alanının % 90'ından fazlasının duktal tipte olması gereklidir. Duktal komponent %50–90 arasında ise, eşlik eden diğer tümöral tip belirtilerek mikst karsinom olarak isimlendirilir (56). Mikst tip karsinom dışında invaziv duktal karsinom tipleri pleomorfik karsinom, osteoklastik dev hücreler ile karakterli karsinom, koryokarsinomatöz özellikler ile karakterli karsinom ve melanotik özellikler gösteren karsinomdur (57, 58).

### **Sitolojik Özellikler**

İnvaziv meme karsinomlarının sitolojik özellikleri, diferansiyasyon derecesi, nekroz varlığı/yokluğu ve stromal proliferasyonun derecesine göre değişir. Duktal karsinomun kesin tanısı, sitolojik aspiratlar aşağıdaki sitolojik özellikleri taşıyorsa konabilir;

- Selüler smear
- Değişken hücre paternlerinde monomorfik popülasyon
- Selüler kohezyon kaybı,
- Sayıca artmış, izole, sitoplazmaları görülen epitelyal hücreler
- Anizonükleozis.
- Sıklıkla belirgin bir plazmasitoid hücresel görüntü

Selüler aranjmanlar, düzensiz üç boyutlu kümeler, sinsityal gruplar ya da bazen asinus benzeri patern içerirler. Tümör hücreleri normal duktal hücrelerden daha büyüktür, aynı zamanda pleomorfik ve sıklıkla nükleol belirginliği gösterirler. Nükleus plazmasitoid görünümde ekzantrik yerleşimli olabilir. Sitoplazma iyi sınırlıdır ve yoğunluğu değişkendir, granüler yapıdan vakuollü yapıya kadar değişkenlik gösterebilir. Zemin genellikle kanamalı olup, nekroz debris görünebilir ya da berrak olabilir. Myoepitelyal hücreler ya da stromal hücreler genellikle yoktur. Kötü diferansiye karsinomlar yüksek derecede pleomorfizm ve kolayla görülebilen mitotik figürler içerir. İyi diferansiye karsinomlar ise selülariteleri daha fazla olmasına karşın Lobüler karsinoma benzer şekilde monomorfik bir hücre popülasyonu gösterebilir. Yüksek dereceli karsinomlardaki nükleol belirginliği, pleomorfizm, nekroz ve nötrofili genellikle hormon reseptör negatifliği ile ilişkilidir. İnvaziv karsinomları DCIS'den ayırmak zordur (Tablo 10). Bu durumda, malignensi kriterlerinin varlığı, myoepitelyal ve stromal hücrelerin yokluğu ve görüntüleme yöntemleri ile ilişkilendirilerek doğru tanı konabilir (80, 81).

### **İmmün Profil**

Birçok Grade I ve Grade II lezyonda ER ve PR pozitifliği görülürken Grade III tümörlerde tipik olarak her ikisi de negatiftir. Nadiren (%10–15) ER pozitif ve PR negatif olabilir. C-erbB-2 (Tablo 9) yüksek dereceli tümörlerde daha yaygın olarak pozitiflik gösterir. Yüksek dereceli tümörlerde Ki-67 oranları yüksek seviyelere çıkar (74). Düz kas aktini (SMA) ya da diğer myoepitelyal markerlar invaziv karsinom

tanısını doğrulamak için kullanılabilirler. Nöroendokrin markerlar (Kromogranin A ve sinaptofizin), nöroendokrin özellikler gösteren bazı tümörlerde pozitif olabilirler fakat kesin prognostik bir önemi yoktur (75).

**Tablo 9:** HER2 (C-erbB-2) yorumlanması (76).

<b>Kriter (Sadece membran boyanmaları skorlanmıştır)</b>	<b>Skor ve yorumu</b>
< % 30	0 = Negatif
> % 30, kısmi membran boyanması	1+ = Negatif
> % 30, zayıf – orta derecede membran boyanması	2+ = Zayıf Pozitif (Şüpheli)
> % 30, orta – güçlü membran boyanması	3+ = Güçlü Pozitif

**Tablo 10:** IDC'de ayırıcı tanı (74).

#### **İnfiltratif Tübüler Karsinom**

- Küçük, iyi sınırlı, lümeni açık ve minimal pleomorfizm gösteren angüle gland yapılarından oluşur.

#### **İnvaziv Lobüler Karsinom**

- Neoplastik hücreler küçük ve uniformdur, tipik infiltrasyonu single-file şeklindedir.

#### **Radial Skar**

- Fibrozis ve elastosis santral zonda görülür,
- Prolifere duktuslarda myoepitelyal hücre tabakası mevcuttur ve bazal membranları sağlamdır.
- Bitişik yağ doku içerisine infiltrasyon görülmez.

#### **Sklerozan Adenozis**

- Lobüler yapısı korunmuş benign bir duktus proliferasyonudur.
- Çevre yağ dokusu içerisinde infiltrasyon görülmez.
- Duktüllerde myoepitelyal hücreler görülür.

### **1.3.3 İnvaziv Lobüler Karsinom**

#### **Tanımlama**

İnvaziv Lobüler Karsinom (ILC), birbirine bağlı olmayan ayrı ayrı dağılmış ya da tek hücre dizisi (single-file) şeklinde, fibröz stroma içerisine girmiş hücrelerden oluşur (71).

#### **Epidemiyoloji**

İnvaziv Lobüler Karsinom, invaziv meme karsinomlarının %5–15'ini oluşturur. 1980'den bu yana ILC insidansı diğer karsinomlara göre kısmi bir artış

göstermektedir. Bu durum hormon replasman tedavisinin kullanımındaki artışa ya da alkol tüketimindeki artışa dayandırılabilir. ILC'li hastanın yaş ortalaması 57–65 olup invaziv meme karsinomlu diğer hastalardan hafifçe yüksektir (71).

### **Klinik Özellikler**

Çoğu kadında memenin herhangi bir yerinde kötü sınırlı, palpable kitle olarak görülür, buna karşın diğer invaziv karsinomlardan hafifçe daha fazla santral yerleşimli olduğu bulunmuştur. Radyolojisinde en yaygın mamografik bulgusu, spiküle ya da mimarisi bozulmuş kitle olarak karşımıza çıkar. Kalsifikasyon seyrekir. İnvaziv karsinom NST'ler ile karşılaştırıldığında mamografinin sensitivitesi daha düşüktür (%57–89). Yanlış negatiflik oranı %19'dur. Ultrason daha sensitiftir (%78–95). Bu teknikler içerisinde yanlış pozitiflikte birinci olmasına rağmen Manyetik Rezonans görüntüleme (MR) ILC tanısında daha fazla yardımcıdır.

Multisentrik tümörlerin bazı çalışmalarda yüksek oranlarda oldukları bildirilmiştir. Fakat bu klinik ve radyolojik temelli diğer serilerde bulunamamıştır. Kontralateral özellikle de senkron tümörlerin insidansı %5–19 olarak bildirilmiştir, bu invaziv karsinom NST'lerden daha yüksektir (71).

### **Makroskopi**

İnvaziv lobüler karsinom sıklıkla düzensiz sınırlıdır ve diffüz bir büyüme gösterdiğinden makroskopik olarak tanımlanması zor olabilir. ILC'nin çapı İnvaziv NST'lerden hafifçe daha yüksek olarak bildirilmiştir (71).

### **Histopatoloji**

İnvaziv Lobüler Karsinomun klasik paterni, kohezyon kaybı ve çevre fibröz doku içerisine tek hücreler şeklinde kordlar oluşturan invaziv görünümdeki küçük hücrelerin proliferasyonu ile karakterizedir. Bu infiltratif kordlar sıklıkla normal duktuslar çevresinde konsantrik bir patern oluşturur. Zeminde sıklıkla zayıf bir konak reaksiyonu vardır. Neoplastik hücreler yuvarlak ya da çentikli oval nukleuslu ve nadiren intrasitoplazmik lümeni bulunan ince kenarlı, sıklıkla santralinde mukoid inklüzyon bulunan bir sitoplazmaya sahiptir. Mitoz tipik olarak nadirdir (71).

### **Histolojik Varyantlar**

İnvaziv Lobüler Karsinomun sitolojik özellikleri ya da büyüme paternine göre birçok varyantı tanımlanmıştır. Hepsinde de hücreler arası kohezyon kaybı mevcuttur.

**Solid varyantı** non-koheziv ve lobüler morfoloji gösteren küçük hücrelerle karakterizedir. Tabaka şeklinde büyüyen bu hücreler sıklıkla daha pleomorfiktir ve klasik tipten daha yüksek sayıda mitozla sahiptirler.

**Alveolar varyantta** hücreler, en az 20 hücreden oluşan globüler agregatlar şeklinde düzenlenmiştir.

**Pleomorfik lobüler karsinom**, ILC'nin özel büyüme paternini korur fakat klasik ILC'den daha fazla selüler atipi, pleomorfizm ve yüksek mitotik oran gösterir. Bu varyant sıklıkla pleomorfik özellikler gösteren LCIS ile ilişkilidir. Pleomorfik lobüler karsinom apokrin ya da histiositoid diferansiyasyon ve taşlı yüzük hücreleri gösterebilir.

**Tübülobüler varyant**, tübüler büyüme paterni ve küçük uniform ve lineer dizilim gösteren hücrelerin karışımından oluşur. LCIS, tübülobüler karsinomların yaklaşık üçte birinde gözlenir.

**Mikst grupta** klasik tip ile bir ya da daha fazla varyant karışık halde bulunur. Klasik tip ve mikst varyant tüm lobüler tümörlerin %75'inden fazlasını oluşturur. Buna ek olarak İnvaziv Karsinom NST ve lobüler özellikli diferansiyasyonun birlikteliği invaziv meme kanserlerinin %5'inde görülür (71).

### **Histolojik Derecelendirme**

Üç kademeli Nottingham histolojik derecelendirme sisteminde, ILC'de tübül formasyonunun yokluğu (tübülobüler varyant hariç) neoplastik hücrelerin uniform bir yapıda oluşu ve düşük mitotik aktivite tartışma konusu olmuştur. ILC'de derecelendirmenin sınırlı bir prognostik değeri vardır ve hastada sonucunu etkileyen bağımsız bir belirleyicidir. Çoğu (yaklaşık %70) klasik ILC Grade 2 düzeyindedir, grade 3 düzeyinde olanlar ise çoğunlukla klasik olmayan tiplerdir. Derecelendirme parametrelerinden hastanın sonucunu en çok etkileyen mitotik indeks olup yüksek mitoz sayıları kötü prognozla ilişkilidir (71).

### **İmmün Profil**

Literatürde ILC'lerin %85–90 oranında ER pozitifliği bildirilmiş olmasına rağmen mevcut uygulamalarda Klasik ILC'lerde ER pozitifliği hemen her zaman değişkendir. Buna karşın İnvaziv Karsinom NST'lerin %70–80'i ER pozitifdir. PR reseptör pozitifliği her iki tümör tipinde de %60–70 seviyelerinde bulunmuştur.

ER'nin klasik tip ve varyantlarında ekspresyonu bulunmuştur. Pozitiflik oranları en yüksek alveolar varyantta (%100) ve en düşük pleomorfik ILC'de (%10) görülmüştür.

HER2 amplifikasyonu ve overekspresyonu ILC'de, bazı pleomorfik ILC'lerde belirgin olmasına karşın nadirdir.

P53 ekspresyonu, bazal markerlar (keratin 14, keratin 5/6, EGFR) ve myoepitelyal markerlar (düz kas aktini, p63) ILC'lerde nadiren görülür.

Proliferasyon oranları (MIB1/Ki-67 seviyeleri hesaplanan) varyantlarında yüksek olmasına karşın genellikle ILC'lerde düşük seviyelerdedir.

İnvaziv lobüler karsinom ve varyantlarındaki en tutarlı moleküler değişikliklerden biri hücre adezyon moleküllerinden E-kadherin salınımının kaybıdır. E-kadherin ve P120 salınımlarının analizi lobüler ve morfolojik kriterler temelinde sınıflandırması zor olan düşük dereceli İnvaziv Karsinom NST'lerin ayırımında faydalı olabilir. Ancak ILC'lerin %15 kadarında E-kadherin salındığı da unutulmamalıdır (71).

### **Sitolojik Özellikler**

İnvaziv lobüler karsinomdaki FNA bulguları genellikle verimlidir. ILC tanısında çok değerli bir ipucu, hücrelerin küçük zincirler yapma eğilimidir. Nükleus genellikle ekzantrik yerleşimli, yuvarlak ya da ince kromatinli ve küçük oval şekillidir, nükleol belirgindir. Sitoplazması dar, berrak ya da vakuollü ya da müsin damlacığı ihtiva edebilir. Nadiren taşlı yüzük hücreleri görülebilir. Nükleus / sitoplazma oranı yüksektir. Pleomorfik lobüler karsinom klinik ve histolojik olarak iyi tanımlanmış, lobüler karsinomun bir alttipidir. Bu varyantın FNA'da tanınması önemlidir çünkü bu varyant klasik lobüler karsinom ile karşılaştırıldığında daha agresiv bir klinik gösterir. Pleomorfik varyanttaki, atipik büyük hücreler FNA'larda %25 oranında yanlışlıkla IDC tanısına sebep olmaktadır. Meme aspiratlarında yanlış negatifliğe sebep olan ana durumlardan biri ILC'dir. Bu hücre sayısının az olması ve hücre çaplarının küçük olması nedeniyledir. ILC'li olgularda malignensi saptanmasının sensitivitesi %76'dır. Klinik ve görüntüleme bulguları ile uyumsuz sitolojik bulgular yanlış negatif tanı verilmesini engellemek için anahtar rol oynar. Bu gibi olgularda kesin tanı için iğne biyopsileri kullanılabilir. Pleomorfik varyantta doğru malign tanı verme sıklığı klasik tipten daha fazladır (80).

Sitomorfolojik Karakteristikler (81);

- Lezyonlarda selülarite deęişkindir ve smearler genellikle hiperselülerdir.
- Hücreler küçük uniform nükleuslu ve küçük nükleollüdür.
- İndian file görüntüsü nadiren smearlerde karşımıza çıkar.
- Lezyonlar küçük ya da atipisiz olabilir.
- Nükleus ekzantrik yerleşimlidir, bazen müsin depolanmış intrasitoplazmik lümen ve nadiren taşlı yüzük hücreleri görülebilir.
- Küçük hücrelerin monomorfik paterni tek hücreler, kordlar ya da kümeler şeklinde olabilir ve myoepitelyal hücrelerin yokluğu nedeniyle de benign lezyonlardan ayrılır.
- Pleomorfik varyantta daha fazla pleomorfizm ve nükleer atipi mevcuttur.

#### **İnvaziv Duktal Karsinom - İnvaziv Lobüler Karsinom Ayırıcı Tanısı:**

İnvaziv lobüler karsinom ayırıcı tanısında en büyük grubu IDC oluşturur (Tablo 11). Tümör hücrelerinin küçük ve uniform olması ve hücrelerin kohezyon kaybı göstermeleri yardımcı bulgulardır. Bazı olgularda ise morfolojik ve histopatolojik kriterler ayırıcı tanıda yeterli olmaz. Bu aşamada immünohistokimyasal yöntemler ön plana geçmektedir. ILC'lerde tümör hücreleri E-kadherin ekspresyonlarını kaybetmekte olup HMWK (34βE12) ile pozitif boyanma özelliği gösterirler (7). ILC olgularının %70–95'inde İHK'sal olarak östrojen reseptör pozitifliği, %60–70'inde progesteron reseptör pozitifliği saptanır (38). Klasik varyant ILC'ler nadiren HER2 protein over ekspresyonu gösterirler (8).

**Tablo 11:** IDC & ILC (75)

	<b>Duktal Karsinom</b>	<b>Lobüler Karsinom</b>
<b>Sıklığı</b>	%80–85	%10
<b>İnfiltrasyon paterni</b>	Yuvalanmalar/Tabakalanmalar	Tek hücre dizilimi
<b>Aradaki stroma</b>	Genellikle yetersiz/kıt	Geniş
<b>Tübül formasyonu</b>	Mevcut	Yok
<b>Hücre büyüklüğü</b>	Orta / Büyük	Genellikle küçük
<b>Taşlı yüzük hücresi</b>	Nadir	Sık
<b>İlişkili Lezyonlar</b>	DCIS	LCIS

### 1.3.4 Tübüler Karsinom

Açık bir lümeni döşeyen tek sıralı epitelyal hücrelerin oluşturduğu tübül benzeri yapılar tümörün karakteristik görünümüdür. Tübüler glandların iyi diferansiye doğası, nekroz veya mitoz görülmemesi ve hücrel pleomorfizmin düşük olması nedeniyle ayırıcı tanıda radyal skar veya mikroglandüler adenozis gibi benign lezyonları akılda tutmak gereklidir. Saf tübüler karsinom, invaziv meme kanserleri içinde %2'den daha az oranda görülen bir karsinomdur. İyi prognoza sahip olması ile invaziv meme kanserleri arasında özel bir yeri vardır. Diğer invaziv meme kanserleri ile karşılaştırıldığında daha yaşlı hasta grubunda görülmesi, boyutlarının daha küçük olması (çoğu olguda tümör çapı 1 cm'nin altındadır) ve daha az oranda lenf nodu metastazı yapması ile dikkat çeker (38).

Selüler ancak aynı zamanda elastik liflerden zengin bir stroma içerisinde dağınık yerleşim gösteren ve herhangi bir organoid yapılanma göstermeyen, irregüler ve köşeli glandüler yapılar izlenir. Glandüler yapılar etrafında myoepitel tabakası yoktur ancak bazı tübüller etrafında bazal membran komponentlerinin inkomplet olarak varlığı görülebilir (7, 38). Çoğu olguda DCIS ile Tübüler karsinom birlikteliği görülür (38).

Tübüler karsinom, diğer invaziv meme karsinomları ile birlikte mikst tipte karsinomların bir komponenti olarak da görülebilir. Mikst karsinomların prognozu tübüler karsinom ile invaziv duktal karsinom arasındadır (7). Saf tübüler karsinom tanısı için, tek bir sayısal değer tüm yazarlar tarafından kabul edilmemekle birlikte, tümöral komponentin en az %75 ile %100'ünün tübüler yapılardan oluşması şartı mevcuttur (38)

### 1.3.5 İnvaziv Kribriiform Karsinom

İnvaziv kribriiform karsinom, malign meme tümörleri arasında %0,8–3,5 oranında görülen bir tümördür. Prognozu ve görülme sıklığı açısından tübüler karsinoma benzer (7, 38).

Histolojik olarak tümörün tümüne yakınında invaziv kribriiform yapılanma mevcuttur. Tümör, köprüler oluşturan hücrelerin doldurduğu, köşelenmeler gösteren invaziv adalardan oluşur. Tümör hücreleri az – orta derecede pleomorfizm gösterirler ve az sayıda mitoz içerirler (7–8, 38). Tümör çevresinde kribriiform tipte intraduktal karsinom alanları izlenir (38). İnvaziv kribriiform karsinomda invaziv tümör hücre

kümeleri etrafında myoepitelyal hücre tabakası bulunmaz ve tümör hücre kümeleri irregüler yapılar şeklinde gelişigüzel dağılım gösterirler (38).

İnvaziv kribriform karsinoma eşlik eden diğer bir invaziv karsinom varlığında tanı mikst tipte karsinom olmalıdır. Ancak eşlik eden invaziv karsinom Tübüler karsinom olduğunda, Tübüler karsinom komponenti tümöral kitlenin %50'den daha azını oluşturuyor ise tanı klasik invaziv kribriform karsinom olarak kalmaya devam eder (38, 58). İnvaziv kribriform karsinomun prognozu Tübüler karsinom ile benzer olup, oldukça iyidir. Mikst olanların prognozu ise klasik duktal karsinom ile ICC arasındadır (38, 58).

### **1.3.6 Medüller Karsinom**

Medüller karsinomun (MC) insidansı %1–7 arasında değişmekte olup, ortalama tanı yaşı 45'tir. MC'ler görüntüleme yöntemleri ile de doğrulanan, iyi sınırlı, yumuşak kıvamda kitlelerdir. Makroskopik ayırıcı tanıda benign lezyonları özellikle fibroadenomunu düşündürebilir (7, 38).

Mikroskopik olarak da tümör iyi sınırlı olarak tanımlanabilir. Adalar halinde, sinsityal dizilim gösteren, büyük, yuvarlak, pleomorfik nükleuslu, bol sitoplazmalı, belirgin nükleollü tümöral hücreler MC'nin karakteristik bulgusudur. Bu görünümün tümörün en az %75'inde görülmesi gereklidir. Tümör çevresi stromada, arada germinal merkez oluşumları gösteren belirgin lenfoplazmositik yanıt görülür. Sınırlı görülse de nekroz sık rastlanan bir bulgudur. Tipik / atipik sık mitoz varlığı dikkat çekicidir (8, 23).

Bu kriterleri tam olarak doldurmayan tümörler “Atipik Medüller Karsinom (AMC)” olarak adlandırılır. Tümör alanının en az %75'ini dolduran belirgin sinsityal büyüme MC tanısı için patognomoniktir. Tümör etrafında insitu karsinom varlığı, cerrahi sınırlarda fokal girişler görülmesi, tümör hücre nükleuslarının üniform oluşu, fokal tübül formasyonu bulunması, lenfoplazmositik reaksiyonun olmaması veya sadece tümöral lezyonun sınırlarında olması gibi atipi kriterlerinden en fazla ikisini sağlayabilen tümörler atipik kategorisinde yer alırlar (8, 23). Kriterlerin tam olarak karşılanmadığı tartışmalı durumları ortadan kaldırmak adına AMC tanımı yerine “Medüller özellikler gösteren invaziv duktal karsinom” teriminin kullanımı önerilmektedir (23, 38, 58).

### 1.3.7 Müsinöz Karsinom

Mukoid veya kolloid karsinom olarak adlandırılan müsinöz karsinomun meme karsinomları arasında görülme oranı %1–4'tür. Sıklıkla postmenopozal dönemde görülür (7, 58).

Makroskopik olarak parlak jelatinöz veya müsinöz görünümde, yaklaşık 1–4 cm arasında değişen boyutta, iyi sınırlı bir lezyon olarak izlenmektedir. Mikroskopik olarak, geniş müsin gölcükleri içerisinde küçük adalar ve kümeler şeklinde düşmüş, 10–20 hücrelik epitelyal hücre grupları izlenir. Bu hücre grupları kribriform veya papiller yapılanma gösterebilmektedirler (7, 58). Tümör hücreleri küçük, hiperkromatik nükleuslu olup hafif derecede pleomorfizm göstermektedirler. Sık mitoz görülmez. Nekroz ve vasküler invazyon nadirdir. Genel kural olarak, tümör alanının %90'ından fazlasını Müsinöz karsinom oluşturuyor ise saf Müsinöz karsinom tanısı verilmektedir. Müsinöz karsinom komponenti %10–50 arasında olduğunda eşlik eden diğer karsinom ile mikst karsinom tanısı uygun olacaktır (7, 58).

### 1.3.8 Histolojik Derecelendirme

İnvaziv meme karsinomları morfolojik olarak, büyüme paternleri ve diferansiyasyon derecelerine göre ayrılmıştır. Bu ayrışma histolojik tip ve histolojik derecenin elde edilmesiyle sağlanır. Histolojik derecelendirmenin, güçlü prognostik bir belirleyici olması yanısıra tümörlerin intrinsek biyolojik karakteristiklerini anlamamıza yardımcı olduğu yönünde yaygın bir kanı mevcuttur. Yakın zamanlara kadar Birleşmiş Milletlerde en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi nükleer grade, tubul formasyonu ve mitotik oranın kombinasyonuna dayanan orijinal Scraff – Bloom – Richardson (SBR) sistemidir. Avrupada Elston – Ellis modifiye SBR (Nottingham (NGS) derecelendirme sistemi) kullanılmaktadır ve bu sistem Amerika ve diğer yerlerde daha popüler hale gelmektedir. NGS sisteminin prognozla ilişkisi birçok bağımsız çalışma tarafından gösterilmiştir ve bu sistem birçok profesyonel kuruluş (WHO, AJCC, European Union (EU)) tarafından önerilmektedir (72).

Histolojik diferansiyasyon daima subjektif etkenlere sahip olmasında karşın NGS gradeleme için üç komponentten oluşan objektif kriterler sağlar ve özellikle daha titiz olarak mitoz sayarak bu sorunları giderir. Bu gradeleme sistemi tümörün morfolojik özelliklerini semikantitatif olarak değerlendirilmesine dayalıdır. Tümörün normal meme TDLU'nun yapısına ne kadar yakın olduğu, nükleer pleomorfizm ve

mitotik figürlerin sayısı proliferasyonun ölçüsü dikkate alınır. Gland / tübüllerdeki çekilme artefaktları nedeniyle oluşan kleftler hataya neden olmamak için dikkate alınmalıdır (72).

### **1.3.8.1 Histolojik Değerlendirme Metodolojisi**

#### **Glandüler / Tübüler Diferansiyasyon**

Tübül / gland (asiner) formasyonu tümörün diferansiyasyon derecesini ve memenin normal glandüler dokusuna benzerliğini yansıtan histolojik bir özelliktir. Tübül / gland formasyonunun değerlendirilmesinde tümörün tüm kısımları taranır ve asiner ya da gland formasyonu ya da santral bir lümeni bulunan tübüler strüktürler tümör adalarında oranlanır. Bu değerlendirme genellikle düşük büyütmelerde tümörün taranmasıyla yapılır. Tübül / gland formasyonunun değerlendirilmesi tümörün tüm alanlarında yapılır ve böylece bütün varyasyonlar hesaplanmış olur. Sadece net bir biçimde santral lümeni görülen, polarize tümör hücreleri tarafından çevrilmiş strüktürler sayılmalıdır.

Limit puanlar keyfi görünebilir ancak yaşam tablosu analizlerinde en iyi prognostik durumların araştırıldığı bir çalışma temel alınmıştır. Tümöral hücre adalarında tübül formasyonu %75'den daha fazla olduğu zaman skorlamada 1 puan verilir. 2 puan, tübül formasyonu %10 – %75 arasında olduğunda verilir. Tübüller tümörün %10'undan azını oluşturuyorsa 3 puan verilir (72).

#### **Nükleer Pleomorfizm**

Nükleer pleomorfizm, hücre düzeyinde tümör diferansiyasyonunun morfolojik olarak ölçümüdür. Nükleer pleomorfizmin değerlendirilmesi histolojik derecelendirmenin en subjektif elementidir ve birbirinden bağımsız patoloğların nükleer derecelendirmeye yaklaşımları belirgin olarak farklıdır. Meme konusunda uzman olanların nükleer pleomorfizme diğer patoloğlardan daha yüksek dereceler verdiği bildirilmiştir. Objektif bir değerlendirme için tümöre komşu alanlardaki normal meme dokusunda bulunan epitelyal hücrelerin çap ve şekilleri referans alınmalıdır. Eğer normal meme dokusu alanları görülemiyorsa stromal lenfoid hücreler kısmen küçük çaplarda oldukları için referans olarak kullanılabilir. Tümörlerdeki hücreler normal nükleuslar ile kıyaslandığında küçük oranlarda çap ve şekil değişiklikleri gösteren küçük ve düzenli nükleuslar içeriyorsa 1 puan verilir. Tümörlerin birçoğu nükleer genişleme ve pleomorfizm sergilerler ve invaziv

kanserelerde skor 1 verilmesi nadiren görülür. Nükleuslar normalden daha genişse, daha fazla açık veziküler strüktüre sahipse ve orta derecede çap ve şekil değişkenliği gösteriyorsa 2 puan verilir. Çap ve şekilde belirgin değişiklik varsa özellikle de çok geniş ve bizar nükleuslar görülüyorsa 3 puan verilir. Sondaki iki kategoride nükleol sıklıkla görülür ve multiple nükleol varlığı skor 3'ü destekler. Bazen görülen geniş ya da bizar nükleus bulgusu skor 2 yerine 3 skoru vermek için kullanılmamalıdır. Kısmen düzenli, tek nükleol varlığı da düşük nükleer dereceli olgularda görülebilir. Nükleer derecelendirme tümörün periferinde ve/veya az diferansiye alanlarında değerlendirilmelidir (72).

### **Skor**

1. Nükleus küçüktür, normal meme epitelyal hücreleri ile karşılaştırıldığında, düzenli, uniform nükleer kromatin ve çaplarında ufak değişiklikler görülür.
2. Açık veziküler nükleusları bulunan normalden geniş hücreler, görünür nükleol ile çap ve şekilde orta derecede değişiklikler.
3. Veziküler nükleus, sıklıkla belirgin nükleol, çap ve şekilde belirgin değişiklikler sergileyen, bazen çok geniş ve bizar formlar.

### **Mitoz Sayısı**

Mitoz sayısı tümörün proliferasyon aktivitesini yansıtır ve histolojik derecelendirmenin en belirgin prognostik komponentidir. Mitoz sayısı rutin olarak uygulanan H&E boyasıyla boyanmış kesitler üzerinden değerlendirilir. Mevcut kanıtlar meme kanserlerindeki proliferasyonun rutin değerlendirilmesi için İHK'sal boyamanın kullanılamayacağını göstermektedir. Değerlendirme, sadece mitozun değişik evrelerini karşılayan net morfolojik kriterleri içermeli, apoptotik nükleusların ve intratümoral lenfositlerin neden olduğu problemler elimine edilmelidir. Mitotik figürlerin tanımlanması nükleer membranın yokluğu ve en az bir tane ayrı kromozomun gözlenmesine dayanır. Genellikle mitotik figürlerin hatları küçük bir çıkıntı ya da net saçaksı projeksiyonlar şeklinde görülebilir. İki paralel kromozom pıhtısı (metafaz) 1 tane mitoz olarak sayılmalıdır. Üç köşeli ya da dikenli görünümdeki hiperkromatik nükleuslar mitozdan ziyade apoptozis lehine yorumlanmalıdır. Mitozu çevreleyen sitoplazma eozinofilik olmamalıdır (Eozinofilik sitoplazma hücrede apoptozis olduğunu düşündürür). Santral zonları boş olan yapılar sıklıkla mitoz

değildir. Şüpheli yapılar dışlanmalıdır ve piknotik nükleuslar ve apoptotik cisimlerin birçok tümörde yaygın olarak görüldüğü gerçeği her zaman akılda tutulmalıdır.

Mitoz skoru 10 büyük büyütme alanındaki (BBA) mitoz sayısına bağlıdır. Büyük büyütme alanlarının çapları çok değişkendir, bu nedenle mitoz sayısının standardize edilmesine ihtiyaç duyulur. Bir BBA'nın büyüklüğü bir mikroskoptan diğerine 6 kata kadar değişkenlik gösterebilir ve farklı mikroskoplarla yapılan sayımlarda aynı tümördeki mitoz sayısının 3 ile 20/10 BBA arasında değiştiği hesaplanmıştır. Alan çapı objektif ve okülerin bir fonksiyonudur, bu nedenle de bunlardan biri değişirse çalışma tekrar edilmelidir.

On BBA'sının asgarisi, tümörün periferinde sayılmalıdır, çünkü bu bölgede proliferatif aktivitenin fazla olduğu gösterilmiştir. Eğer tümörün farklı alanlarındaki mitoz sayısında değişkenlik varsa az diferansiye (yüksek mitoz sayısı) alanlar değerlendirilmelidir. Eğer mitoz sayısı skorlamadaki sınır değerlere yakın olursa 1 ya da daha fazla 10 BBA tekrardan değerlendirilmeli uygun skor (yüksek) kabul edilmelidir. Histolojik kesitlerde küçük büyütmede yüksek mitotik aktivite olan ya da az diferansiye alanların seçilerek değerlendirme yapılması ve mitoz sayısının bu alanlarda hesaplanması önerilmektedir. Eğer heterojenite bulgusu yoksa randomize seçilen periferik tümör kısımlarında mitoz skorlaması yapılmalıdır. Başlangıç noktası olarak en az 1 mitoz bulunan bir alandan başlayıp birbiriyle örtüşmeyen alanlardan devam edilmelidir. Sadece tümör yükünü en fazla temsil eden alanlar kullanılmalıdır. Tipik tümör / stroma oranının tespiti için düşük büyütmedeki taramalar kullanılabilir. Nekroz, inflamasyon, kalsifikasyon ve büyük damar bulunan alanlardan kaçınılmalıdır (72).

### **Genel Sınıflandırma**

Tübül formasyonu (1–3), nükleer pleomorfizm (1–3) ve mitoz (1–3) puanları birbirine eklenir ve sınıflama (Tablo 12) aşağıdaki şekilde belirlenir (72);

- Grade 1 = Skor 3, 4 ya da 5
- Grade 2 = Skor 6 ya da 7
- Grade 3 = Skor 8 ya da 9

**Tablo 12:** Nottingham Histolojik Skor (Modifiye Scarff – Bloom – Richardson Dereceleme Sistemi) (67).

	<b>Histolojik değerlendirme</b>	<b>Skor</b>
<b>Tübülüs yapımı</b>	Tümörün %75'inden fazlası	1
	Tümörün %10–75'i	2
	Tümörün %10'dan azı	3
<b>Çekirdek pleomorfizmi</b>	Küçük, düzgün, uniform çekirdek	1
	Çekirdek boyutunda hafif artış	2
	Çekirdek boyutlarında belirgin değişiklik	3
<b>Mitoz (10 BBA) (0,44 mm, 0,152 mm<sup>2</sup>)*</b>	0–5	1
	6–10	2
	11 ve fazla	3

\*Mitoz sayısı kullanılan mikroskobun tipine göre değişmektedir. Tabloda Nikon Labophot marka mikroskop için kullanılan değerler verilmiştir.

### 1.3.9 Meme Kanserlerinde Evreleme

Meme kanseri evrelemesinde en son 2010 yılında güncellenen Amerikan Ortak Kanser Komitesinin (AJCC) tümör, lenf düğümü, metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 13). T; tümör büyüklüğünü, N; bölgesel lenf düğümlerinin tutulumunu, M; ise uzak metastazları gösterir (60).

### 1.3.10 Risk Faktörleri

- **Aile Öyküsü:** Birinci derece akrabasında meme kanseri varlığında meme kanseri gelişme riski 2–3 kat artmaktadır. Eğer tümöre yakalanma yaşı erkense veya bilateral tümör varsa tümör riski daha yüksek olmaktadır (7, 42, 61). Fakat kanserlerin büyük çoğunluğu aile öyküsü olmayanlarda görülmektedir. Kadınların yalnızca %13'ünde bir tane etkilenen akraba vardır (35).
- **Coğrafik Etki:** Birleşik devletler ve Avrupa ülkelerinde, Asya ve diğer ülkelere göre meme kanserinin görülme sıklığı 4–7 kat daha fazladır. Birleşik devletlere göç edenlerde de meme kanseri görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir (7, 35, 61).
- **Yaş:** Meme kanserinin ortalama görülme yaşı 61 olup 25 yaşından önce oldukça nadir görülür (42). 25 yaşından sonra menapoza kadar devamlı artar ancak sonraki dönemde daha yavaş bir artış izlenir. Ortalama tanı yaşı 64'tür (35, 61).

**Tablo 13:** AJCC Evreleme Sistemi, 2010 (60).

EVRE	T (Primer Tümör)	N (Lenf Düğümü)	M (Uzak Metastaz)	5 Yıllık Yaşam
<b>0</b>	DCIS, LCIS, Paget hast. (Tis)	LN metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok	%92
<b>IA</b>	İnvaziv karsinom < 2cm (T1)	LN metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok	%75
<b>IB</b>	Primer tümör kanıtı yok (T0) İnvaziv karsinom < 2cm (T1)	LN'da mikrometastaz (Nmi)* LN'da mikrometastaz (Nmi)		
<b>IIA</b>	Primer tümör kanıtı yok (T0) İnvaziv karsinom < 2cm (T1)	1-3 pozitif LN (N1)** 1-3 pozitif LN (N1)	Uzak metastaz yok	%75
<b>IIB</b>	İnvaziv karsinom 2-5 cm (T2) İnvaziv karsinom > 5cm (T3)	LN metastazı yok (N0) 1-3 pozitif LN (N1) LN metastazı yok (N0)		
<b>IIIA</b>	Primer tümör kanıtı yok (T0) İnvaziv karsinom < 2cm (T1) İnvaziv karsinom 2-5 cm (T2) İnvaziv karsinom > 5 cm (T3)	4 -10 pozitif LN (N2)*** 4 -10 pozitif LN (N2) 4 -10 pozitif LN (N2) 1-3 pozitif LN (N1)	Uzak metastaz yok	%46
<b>IIIB</b>	İnvaziv karsinom > 5 cm (T3) İnvaziv karsinom deri veya göğüs duvarına invaze veya inflamatuvar karsinom (T4)	4 -10 pozitif LN (N2) LN metastazı yok (N0) 1-3 pozitif LN (N1) 4 -10 pozitif LN (N2)		
<b>IIIC</b>	Herhangi bir T	10 > pozitif LN (N3)****		
<b>IV</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	Uzak metastaz var	%13

DCIS (duktal karsinoma in situ), LCIS (lobüler karsinoma in situ), LN (lenf düğümü).

\*T0 veya T1 tümörle birlikte LN'de mikrometastaz (Nmi) varlığı önceki sınıflamada Evre IIA olarak değerlendirilirken, yeni sınıflamada (AJCC-2010) Evre IB olarak değerlendirilmeye başlandı.

\*\*N1: 1-3 ipsilateral aksiller metastatik LN varlığı ve/veya internal mammariyan LN'de sentinel LN diseksiyonu ile tespit edilen metastaz

\*\*\*N2: 4-9 ipsilateral aksiller metastatik LN varlığı veya aksillada tutulum olmaksızın internal mammariyan lenf LN'de klinik olarak tespit edilebilen metastaz

\*\*\*\*N3: >10 ipsilateral metastatik LN varlığı veya infraklaviküler LN tutulumu veya >1 aksiller LN tutulumu durumunda klinik olarak tespit edilen internal mammariyan LN tutulumu veya >3 aksiller LN tutulumu durumunda internal mammariyan LN'de mikroskopik tutulum veya ipsilateral supraklaviküler LN tutulumu.

- **Menstrüal ve reproduktif dönem:** Erken menarş (11 yaşından önce) ve geç menapoz meme kanseri riskini artırmaktadır (61). Onbir yaşından önce menarş olanlardaki risk 14 yaşından sonra menarş olanlara göre %20 daha fazladır (35). İlk gebeliği 20 yaşından önce olanlardaki risk hiç doğum yapmamış kadınlara göre yarı yarıya daha azdır. Emzirme süresi arttıkça kanser gelişme riski azalmaktadır. Özellikle 2 yıla ulaşan uzun süreli emzirmenin koruyucu olduğu belirtilmektedir. İnfertilite de emzirme olmadığı için risk faktörü gibi gözükmemektedir (38, 42, 62–63).
- **Dışarıdan Östrojen Alımı:** Menapoz sonrası hormon replasman tedavisi alanlarda kanser gelişme riski 1,2–1,7 kat artmaktadır. Bu risk östrojene maruz kalma süresi ile yakından ilgilidir. Tedaviye progesteronun eklenmesi bu riski daha da artırır (35, 42).

- **Radyasyon Maruziyeti:** Genç yaşta ve yüksek dozda maruziyet olduğunda kanser riski artmaktadır (42). Radyasyon DNA hasarına neden olarak karsinogenezin erken evrelerinde etkili olur. Radyasyona maruz kalma sonucu ortaya çıkan meme kanserlerinde 10–15 yıl gibi uzun bir latent süre vardır (35, 61).
- **Karşı memede veya endometriumda karsinom varlığı:** Meme kanseri olan kadınlarda karşı memede de kanser gelişme riski düşüktür. Fakat BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları içeren kadınlarda bilateral meme kanseri gelişme riski artmaktadır. Hem endometrium hem de meme kanserinde uzamış östrojen uyarısı gibi ortak risk faktörleri bildirilmektedir (42).
- **Obezite:** Kırk yaşından önce obez olan kadınlarda anovuluar sikluslar ve düşük progesteron seviyesi nedeniyle risk azalmakta ancak postmenapozal dönemde yağ depolarında östrojen sentezi gerçekleşmesi nedeniyle meme kanseri riski artmaktadır (38, 42). Bu risk yaşam tarzı, fiziksel aktivite ile ilgili faktörlerden bağımsızdır. Menapoz sonrası ilerleyen yaşla birlikte artan bir risk söz konusudur (38, 63).
- **Fiziksel Aktivite:** Fiziksel aktivitesi yüksek olan kadınlarda meme kanserindeki risk %20–40 arasında azalmaktadır. Fiziksel aktivite ile meme kanseri arasındaki ilişki menapozdan bağımsızdır. Tüm yaşam boyunca, en azından menapozdan sonra yapılan fizik aktivite yararlı olabilir (38, 63)
- **Beslenme:** Meyve ve sebze tüketiminin artması meme kanseri riskini azaltır. Fakat hayvansal yağların yüksek miktarda alınması ve kırmızı et tüketimi kanser gelişim riskini artırır (70). Hızlı büyüme ve erişkin boyunun yüksek olması gibi bulgular ve erken yaşlardaki fazla gıda alımıyla kısmen ilişkili olarak artmış bir risk söz konusudur (38, 63).
- **Lokalizasyon:** İnvaziv meme kanserleri için sol ve sağ meme arasında 1,07 /1 oranında daha fazla olmak üzere sol memede daha çok ortaya çıkarlar. Meme kanserlerinin yarıya yakını (%40–50) üst dış kadranda olmak üzere sırasıyla santral, üst iç, alt dış, ve alt iç kadranda şeklinde azalan oranlarda sıklığı devam eder (38, 63).

### 1.3.11 Meme Kanserlerinde Prognostik Faktörler

Meme kanserli hastaların prognozu çok değişkendir. Meme karsinomlarında prognostik faktörler majör ve minör olarak gruplandırılabilir. Majör prognostik faktörler, hastanın mortalite riskini gösteren en önemli belirteçler olup, AJCC'nin TNM evreleme sisteminde yer almaktadır. Minör prognostik faktörler ise daha çok hastanın kemoterapi (KT) ve/veya hormon tedavisinden (HT) yarar görüp göremeyeceğine karar verilmesinde rol oynar (66).

#### Majör Prognostik Faktörler:

- 1. Tümörün invaziv veya insitu karsinom olması:** Tanım olarak insitu karsinom, duktal sistemde sınırlı olup metastaz yapma özelliği taşımaz. Bu nedenle yeterli tedavi alan DCIS'lı kadınların büyük çoğunluğunun kür şansı vardır. Aksine, invaziv karsinomların en az yarısına tanı esnasında lokal ya da uzak metastaz eşlik etmektedir. DCIS ve bunlardan gelişen invaziv karsinomların dereceleri ve histolojik tipleri arasında önemli ilişki olduğu bulunmuştur. Örneğin düşük dereceli olan Tübüler karsinom, mikropapiller ya da kribriform DCIS'dan gelişir; yüksek dereceli bir IDC ise solid veya komedo DCIS'dan gelişmektedir (66).
- 2. Uzak metastaz:** Meme karsinomları uzak metastazlarını en sık akciğer, kemik, karaciğer, adrenal gland, beyin ve meninkslere yapmaktadır (Tablo 14). Özellikle HT'ne cevap veren hastalarda adjuvan terapiler ile uzun süreli remisyonlar sağlanabilmesine rağmen, uzak metastazın varlığı tam kür sağlanmasını olanaksız kılmaktadır (66).

**Tablo 14:** AJCC-TNM sınıflamasına göre uzak metastaz (M) durumu (60).

M Durumu	Uzak Metastaz
<b>M0</b>	Uzak metastaz varlığının radyolojik ve klinik olarak kanıtı yok
<b>cM0(i+)*</b>	Moleküler veya mikroskopik olarak dolaşımda, kemik iliğinde veya bölgesel LN'leri dışındaki dokularda tespit edilebilen 0,2 mm'den küçük, semptom veya bulgu vermeyen tümör hücre birikimleri var
<b>M1</b>	Klinik veya radyolojik olarak tespit edilebilen ve/veya histolojik olarak 0,2 mm'den büyük uzak metastaz varlığı

\* M0(i+) kategorisi AJCC-TNM 2010 sınıflamasına yeni eklenmiş olup, hastanın evresini değiştirmez. M0(i+) hastalar T ve N grubuna göre evrelendirilir.

**3. Lenf düğümü metastazı:** İnvaziv karsinomlarda uzak metastaz yokluğunda aksiller LN'lerinin tutulumu, en önemli prognostik faktördür. Bir LN'de metastaz bulunma olasılığı metastatik odağın çapı, LN'nin çapı ve makroskopide diseke edilen LN sayısı ile ilişkilidir. Hematoksilen – eozin (H&E) ile morfolojik olarak negatif olduğu düşünülen bir LN'de, seri kesitlerle ve immünohistokimyasal yöntemle metastaz çıkma olasılığı %10–20 arasında değişmektedir. TNM sınıflamasında bölgesel LN tutulumu klinik ve patolojik olmak üzere iki şekilde değerlendirilir. Klinik sınıflamada aksiller, supraklaviküler gibi tutulan LN'nin yeri ve klinik olarak (fizik muayene ve lenfosintigrafi dışındaki görüntüleme yöntemleriyle) tutulum olup olmaması esas alınırken, patolojik sınıflamada tutulan LN sayısı ve mikrometastaz için metastatik odağın çapı da önem kazanmaktadır (Tablo 15) (66).

Tüm LN'leri negatif olan bir olguda 10 yıllık sağkalım %70–80 iken, 1–3 pozitif LN varlığında bu oran %35–40'a, 10'dan fazla pozitif LN varlığında ise %10–15'e düşmektedir. LN'ye makrometastazların prognostik önemi kanıtlanmıştır, ancak mikrometastazların klinik önemi açık değildir. Aksiller LN metastazı olmayan kadınların yaklaşık %10–20'sinde uzak metastaz vardır ve yaklaşık aynı sayıda hasta meme kanseri nedeniyle ölmektedir. Bu hastalarda metastaz, internal mammaryan LN'leri veya hematojen yolla ortaya çıkıyor olabilir (66).

**4. Tümör çapı:** Tümör çapı, LN tutulumundan sonra, en önemli ikinci parametre olup, tek başına kullanılabilen en önemli prognostik faktördür. TNM sınıflamasında tümör boyutları için patolojik ve klinik sınıflamada benzer ölçütler kullanılır. LN tutulumundan bağımsız bir faktör olmakla birlikte tümör çapı arttıkça aksiller LN tutulumu olasılığı da artar. LN tutulumu olmayan bir olguda karsinom alanının çapı 1 cm'den az ise bu hastanın 10 yıllık sağkalım oranı %90'nın üzerindeyken 2 cm'in üstündeki tümörlerde bu oran %77'ye düşer (66).

Multipl invaziv odak görülen olgularda, odaklar aynı kadranda ise multifokalite, farklı kadrarlarda ise multisentrisiteden bahsedilir. Multisentrik veya multifokal tümörlerde, AJCC evrelemesinde büyük boyutlu tümör odağı esas alınır. Multifokalite/multisentrisite varlığı bağımsız bir prognostik faktör

olmamakla birlikte hastaya yapılacak olan meme koruyucu cerrahi veya mastektomi kararının verilmesinde önemlidir. Tek odaklı veya multifokal karsinomlarda tümör boyutu kullanıldığında, LN metastaz sıklığının aynı olması beklenir. Ancak yapılan bir çalışmada multisentrik tümörlerin, tek odaklı aynı boyuttaki tümörlerle karşılaştırıldığında daha düşük sağkalım süresi gösterdiği bulunmuştur (66).

**Tablo 15:** AJCC-TNM sınıflamasına göre lenf düğümü metastaz (N) durumu (60).

<b>N Durumu</b>	<b>Lenf Düğümü Metastaz Durumu (Patolojik Sınıflama)</b>
<b>pNX</b>	Bölgesel LN'lerinin durumu bilinmiyor.
<b>pN0</b>	H&E ile bölgesel LN metastazı yok.
<b>pN0 (i-)</b>	H&E ya da İHK ile tespit edilebilen tümör hücresi yok.
<b>pN0 (i+)*</b>	H&E ya da İHK ile 0,2 mm'den küçük izole tümör hücreleri varlığı.
<b>pN0(mol-)</b>	Histolojik LN metastazı yok, moleküler teknikler (RT-PCR)** negatif.
<b>pN0(mol+)</b>	Histolojik LN metastazı yok, moleküler teknikler (RT-PCR) pozitif.
<b>pN1mi**</b>	Mikrometastaz (0,2 mm ve/veya 200 hücreden fazla, fakat 2 mm'den küçük).
<b>pN1</b>	1-3 ipsilateral aksiller metastatik LN varlığı ve/veya internal mammariyan LN'de sentinel LN diseksiyonu ile tespit edilebilen metastaz.
<b>pN2</b>	4-9 ipsilateral aksiller metastatik LN varlığı veya aksillada tutulum olmaksızın internal mammariyan LN'lerinde "klinik olarak tespit edilebilen"*** metastaz.
<b>pN3</b>	>10 ipsilateral metastatik LN varlığı veya infraklaviküler LN metastazı veya >1 fazla aksiller LN metastazı durumunda klinik olarak tespit edilen internal mammariyan LN metastazı veya >3 aksiller LN metastazı durumunda internal mammariyan LN'lerinde mikrometastaz/sentinel LN diseksiyonu ile tespit edilebilen metastaz veya ipsilateral supraklaviküler LN metastazı.

\* İzole tümör hücreleri, histolojik kesitte H&E ve İHK olarak tespit edilebilen 200 hücreden az veya 0.2 mm'den küçük gruplardır. İzole tümör hücreleri içeren LN'leri pozitif LN olarak kabul edilmez, ama toplam LN sayısı içine dahil edilirler.

\*\* Mikrometastaz 2 mm'den küçük, makrometastaz (pozitif LN) 2 mm'den büyük metastazdır.

\*\*\* Görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi dışında) veya klinik muayene ile tespit edilen ve malignite lehine fazla şüpheli bulguları olan veya sitolojik olarak ince iğne aspirasyon biyopsisinde patolojik makrometastaz varlığı tahmin edilen.

**5. Deri veya göğüs duvarı tutulumu (lokal ilerlemiş hastalık):** Sıklıkla eş zamanlı bir uzak metastazın varlığı ile ilişkilidir. AJCC sınıflamasında göğüs duvarı tutulumu T4a, cilt tutulumu T4b'ye denk gelmektedir. Göğüs duvarı invazyonu kotların, interkostal kasların veya serratus anterior kasının tutulumunu ifade eder; ancak pektoral kası içermez. Bu nedenle pektoral kasın

tümör tarafından tutulumu göğüs duvarı invazyonu olarak kabul edilmez. T4b klinik olarak deride ödem, ülserasyon veya satellit nodüllerin görülmesini gerektirir. Sadece histopatolojik incelemede görülen dermal infiltrasyon T4b tanımlaması için yeterli değildir. Paget hastalığı DCIS'in epidermis içinde yayılımı olup AJCC sınıflamasının deri tutulumunda önemi yoktur (66).

6. **İnflamatuvar karsinom:** AJCC sınıflamasında T4d'ye karşılık gelir. Meme derisinde portakal kabuğu görünümüne neden olan eritem, endurasyon, ödem, ısı artışı ve hassasiyet ile karakterizedir. Tümör trombüslerinin lenfatik damarlarda yaptığı obstrüksiyon nedeniyle oluşur. Klinik bir tanıdır ve patolojik incelemede dermiste lenfovasküler invazyonun görülmesi ile desteklenir. Klinik olarak yeterli kriterlerin olmadığı durumlarda, sadece histomorfoloji ile inflamatuvar karsinom tanısı konulamaz. İnflamatuvar karsinomlu olgularda 3 yıllık sağkalım sadece %3–10 kadardır (66).

#### **Minör Prognostik Faktörler:**

1. **Histolojik Tip:** İnvaziv meme karsinomlarının çoğunluğu (%79) IDC, %10'u ILC, %6'sı Tübüler/Kribriiform karsinom, %2'si Müsinöz (kolloid) karsinom, %2'si Medüller karsinom, %1'i Papiller karsinom, %1'inden azı Metaplastik karsinom morfolojisindedir.

Tümörün %50'den fazlası spesifik tiplere uymuyorsa "IDC/NST (IDC/NOS)" şeklinde adlandırılır. Non-spesifik tümör (NST) %50'den azsa tübüler, lobüler vb. komponent de isimlendirmeye eklenir ve tümör mikst olarak kabul edilir. Kombine tümörlerin çoğunda Tübüler karsinom komponenti mevcuttur. İnvaziv lobüler karsinomla birliktelik %6 olarak bildirilmektedir. IDC/NST'de 30 yıllık sağkalım %20'lerde iken Tübüler, Müsinöz, Medüller, Lobüler ve Papiller karsinom gibi spesifik tiplerde %60'lara ulaşmaktadır. Mikst tümörlerde prognoz, baskın olan tip gibidir (66).

2. **Histolojik Derece (Grade):** Tümörün histolojik derecesi hesaplanırken en sık "Nottingham Histolojik Skor (Modifiye Scarff – Bloom – Richardson Dereceleme Sistemi)" kullanılır. Bu sistemde tübülüs yapımı, çekirdek pleomorfizmi ve mitoz sayısı değerlendirilir. Mitoz sayısı hesaplanırken bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Mitoz sayımı 40'lık büyütmelerde tümör periferinden yapılmalı ve mitozun en çok görüldüğü yer esas alınmalıdır.

Ayrıca her mikroskopta görülen alanın çapı farklı olduğundan kullanılan mikroskoba göre sayım yapılmalıdır. Histolojik derecenin yüksek olması, LN tutulumu ve tümör çapından bağımsız olarak, uzak metastaz ve kısa sağkalım süresi ile ilişkilidir. Histolojik derecenin prognoz üzerindeki etkisinin LN tutulumuna eşit ve tümör boyutundan daha fazla olduğu bulunmuştur (66).

3. **Östrojen ve progesteron reseptörü (ER ve PR):** Meme karsinomlarının %50–85'i ER eksprese eder ve genellikle postmenopozal kadınlarda daha siktir. ER ve/veya PR ekspresyonu olgunun HT'den fayda göreceğini gösterir. ER ve PR'nin birlikte pozitif olduğu durumlarda HT'ye cevap verme şansı %80 iken, birinin pozitif olması halinde bu oran %40'tır. ER ve PR'nin birlikte negatif olduğu tümörler, HT'ye %10'dan daha az yanıt verme eğilimindedir (66).
4. **HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2):** HER2 (c-erbB2) hücre kontrolünde çeşitli büyüme faktörleri için koreseptör görevi olan bir transmembran glikoproteinidir. Meme karsinomlarının %20–30'unda eksprese edilir. Olguların %90'ında overekspresyonu 17q21 üzerindeki gen amplifikasyonu ile ilgilidir. Bu İHK veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle tespit edilebilir. Çoğu çalışmanın sonucuna göre HER2 pozitifliği kötü prognozla ilişkili bulunmasına rağmen monoklonal antikor olan Trastuzumab (Herceptin) tedavisine cevap şansı doğmaktadır (66).
5. **Lenfovasküler invazyon:** Artmış LN metastazı olasılığı ile ilişkili olup kötü bir prognostik faktördür. Tümör periferinde görülmesi anlamlıdır. Sadece H&E kesitlerle değerlendirme yapıldığında invaziv karsinomların %15'inde lenfatik tümör trombusu 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 H&E boyalı kesitlerde birbirinden ayrılmaları zor olduğu için, bazı araştırmacılar lenfatik ve kan damarı invazyonunu "lenfovasküler invazyon" olarak birlikte değerlendirmektedir (66).
6. **Proliferasyon indeksi:** Flow sitometri, timidin labeling indeks veya hücre siklusunda salınan proteinlerin (örn. siklinler, Ki-67) İHK'sal olarak tespit edilmesiyle ölçülebilir. Proliferasyon hızının yüksek oluşu kötü prognostik

faktördür. ER – PR negatif olgularda Ki-67 indeksi yüksek olup kısa sağkalım süresi ile ilişkilidir. Siklin D1 amplifikasyonu meme tümörlerinin %15–20'sinde mevcut olup kötü prognozla ilişkilidir (66).

7. **DNA içeriği:** Anöploid tümörler diploid olanlara göre daha kötü prognozludur. Anöploidi kısa sağkalım süresi, ER negatifliği ve yüksek histolojik derece ile ilişkilidir. Meme kansinolarının yaklaşık %25'inde Tp53 mutasyonları mevcut olup bu olgular genelde tedaviye yanıt vermezler ve sağkalım süreleri kısadır (66).
8. **Neoadjuvan tedavi cevabı:** Çoğu hasta cerrahiye takiben adjuvan tedavi alır. Neoadjuvan tedavi ise hastanın cerrahiden önce tedavi edildiği alternatif bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım yaşam süresini artırmamakla birlikte, tümörün KT'ye 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 (66).
9. **Gen ekspresyon profili:** Gen ekspresyon profilinin çıkarılmasının, yaşam süresi, rekürrensiz 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. Gen ekspresyon profilleri kansinolar hakkında çok kapsamlı bilgiler sağlamakla birlikte en önemli prognostik faktörlerden ikisi olan tümör büyüklüğü veya LN durumuyla çok da uyumlu değildir (66).

### 1.3.12 Genetik Yatkınlık

Meme kanserine yatkınlığı artıran 6 gen ve gen bölgesi tanımlanmıştır. Bunlar; meme kanseri geni (BRCA1, BRCA2), p53, Cowden, Androjen reseptör geni, Ataksi-Telenjiyektazi geni'dir (61).

- **Meme Kanseri Geni (BRCA1, BRCA2):** BRCA1 ve BRCA2 ailesel meme kanserlerinin üçte ikisinden ve tüm olguların %5'inden sorumludur. BRCA1 kromozom 17q'da, BRCA2 ise kromozom 13q'da lokalizedir (7). BRCA

ilişkili meme kansinimleri, BRCA ilişkisiz olanlara göre daha kötü diferansiye histolojik dereceye sahiptir, östrojen ve progesteron reseptör yokluğu, HER2/Neu negatifliği ve yüksek Ki-67 seviyesi yani yüksek proliferatif oran gösterir (23). BRCA1'in bir tümör süpressör gen olduğu kabul edilir. Over, kolon ve prostat kansinomu gelişiminde de etkilidir. Bazı etnik gruplarda örneğin Askenazi Yahudi kadınlarında daha sık görüldüğü saptanmıştır (61). BRCA1 ilişkili kansinimlerin çoğu medüller kansinimdir, kötü diferansiye histolojik derece, yüksek mitotik oran, belirgin lenfositik infiltrat ve nekroz içerir (7, 23). BRCA1 taşıyıcılarının %70'i ile BRCA2 taşıyıcılarının %40'ının 1. ve 2. derece akrabalarında meme kansinomu aile öyküsü yoktur (23).

- **Cowden Hastalığı Geni:** Otozomal dominant geçiş gösteren, üç germ yaprağından gelişen multipl hamartomlarla karakterize bir sendromdur. İntestinal hamartomatöz polip, fasial trikilemmomlar, akrall keratoz ve oral papillom görülür. Memede de fibrokistik değişiklikler ve meme kanseri ile karakterizedir (23).
- **Androjen Reseptör Geni:** Erkek meme kanseri risk faktörleri arasında yer alır. Bu olguların bir bölümünde androjen sensitivitesi ya da yetmezliği vardır (61).
- **Ataksi Telenjektazi Geni:** 11q23.1'de lokalizedir. Otozomal resesif bir multisistem bozukluğudur. İlerleyici nörolojik bozukluklar, özellikle malign lenfoproliferatif hastalıklar ve meme kanseri riskinde artmaya yol açan immünolojik problemlerle birliktelik gösterir (61).

### 1.3.13 Karsinogenez ve Tümör Progresyonu

Meme kanseri gelişimindeki ilk basamak, proliferasyonu önleyen uyarıların kaybı, öncü çoğalma faktörlerinde artma veya apoptoziste azalma ile meydana gelen proliferatif değişikliklerdir. Atipik proliferasyonlarda hormon reseptör salınımında artış ve bir kısmında heterozigosite kaybı tespit edilmiştir. Heterozigosite kaybı kansinoma insituların hepsinde mevcuttur. Kanserlerin morfolojik ve biyolojik özellikleri çoğunlukla in situ dönemlerinde oluştuğundan insitu lezyon ile beraberinde görülen kansinom birbirine benzerlik gösterir (42, 64). Son basamak ise insitu kansinomdan invaziv kansinoma geçişi tanımlayan karsinogenezdir. Buna neden olan genetik belirteçler tam olarak tanımlanmamıştır (42).

Klonal değişim ve kanser kök hücre hipotezi meme tümörlerindeki heterojeniteyi açıklamaya çalışan en popüler iki yaklaşımdır. Klonal değişim modelinde kanser hücrelerinin birçok farklı mutasyona uğradığı düşünülmektedir. Genetik geçişler ve doğal seleksiyon ile en agresif ve uygun hücreler tümöral ilerleme göstermektedir. Bu hipotezde, tümörün tek hücreden birçok mutasyon sonucunda oluştuğu savunulmaktadır. Tümör büyüdükçe genetik dengesizlik ve kontrolsüz çoğalma yeni mutasyonlara yol açmakta, tümör tarz değiştirmekte; bu da tümör heterojenitesine neden olmaktadır (65).

Kanser kök hücre hipotezinde, normal kök hücrenin bir dizi değişime uğrayarak kanser kök hücrelerini oluşturduğu ve bu hücrelerin de tümörün başlangıcından tedaviye direncine kadar birçok konuda sorumlu olduğu düşünülmektedir. Normal kök hücreler gibi kanser kök hücreleri de sınırsız kendini yenileme ve farklılaşma yeteneğine sahiptir. Bu yetenekler tümörde görülen hücre çeşitliliğine ve tümör heterojenitesine yol açmaktadır (65).

#### **1.4. MAGE–A11**

Melanom ilişkili antijen (MAGE) ailesi sitotoksik T lenfosit olarak tanımlanan bir dizi antijenden oluşur. MAGE genleri başlangıçta farklı tümör çeşitlerinde izole edilmiştir ve yetişkin dokularındaki tümöre spesifik salınımlarına dayanarak kanser immunoterapisinde bir hedef olarak kullanılmıştır. Tümör–red antijenleri içinde tanımlanan MAGE genlerinin, tümörlerin farklı histolojik tiplerinde ve normal testis ve plasental dokularda salınımı görülmüştür. MAGE–A11 nükleus ve sitoplazmanın her ikisinde de lokalize 426 aminoasitlik bir proteindir. Melanom, meme ve akciğer kanseri gibi çeşitli tümörlerde salınır. MAGE–A11 androjen reseptörleri ile benzer alanlarda benzer fonksiyonlar görür. MAGE–A11 androjen reseptörlerinin regülasyonu aracılığıyla embriyonik gelişim ve tümör progresyonu/ transformasyonunda önemli bir rol oynar (9–17).

Melanom ilişkili antijenler yaklaşık 55 protein çeşidi içeren kanser / testis antijen (CTA) ailesinde iyi tanımlanmış bir gruptur. İki büyük alt tip içerir: MAGE-I ve MAGE-II. MAGE-I ailesi MAGE-A, MAGE-B ve MAGE-C subtiplerini içerir. Bunların çoğu CTA ile ilişkili olduğundan ve bu nedenle testis dışındaki normal dokularda nadiren, çeşitli kanser tiplerinde ise yüksek oranda salınırlar. MAGE-II ailesi MAGE-D alttipini içerir (68–69).

MAGE-A antijenleri tümöre spesifik olduğundan kanser immünoterapisini ilgilendirirler. Birçok tümörde salınan MAGE-A gen ailesi kromozom Xq28'de lokalize MAGE-A1'den MAGE-A12'ye kadar sıralanan 12 üyeli bir gruptur. Ancak hangi MAGE-A üyesinin meme kanseri aşısının hedefi olduğunu anlayabilmek için tüm MAGE-A ailesi üyelerinin tanımlanması gerekir. Meme kanserlerinde MAGE-A ailesinin salınımıyla ilgili birkaç çalışma bildirilmiştir.

Otte ve ark. MAGE -A1, -A2, -A3, -A4, -A6 ve -A12 salınımlarını PCR yöntemiyle, meme kanserlerinde analiz ederek bunların salınımlarının nüks riski yüksek olan hastalarda arttığını görmüşlerdir. Bandic ve ark. immünohistokimyasal olarak invaziv duktal karsinomda MAGE-A4 salınımını ederek MAGE-A4 pozitif hastaların MAGE-A4 negatif hastalara oranla anlamlı şekilde daha uzun yaşadığını bulmuşlardır (68-69).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma hasta hakları yönetmeliği ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının 21.02.13 tarih ve 01 nolu kararının, Yönetim Kurulu tarafından 25.03.2013 tarih ve 234 nolu tebliği itibariyle araştırmaya başlandı.

### 2.1. Olguların Seçilmesi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2000–2012 yılları arasındaki tüm radikal mastektomi materyalleri, eksizyonel meme biyopsileri ve kesici (tru-cut) iğne biyopsilerinin tümü incelendi. Bu biyopsiler içerisinde rastgele, 50'şer adet normal meme dokusu, invaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom olgusu olmak üzere toplam 150 olgu değerlendirmeye alındı. Normal meme dokuları, redüksiyon mammoplasti materyalleri arasından seçildi. Tümü kadın olan olgulara ait parafin bloklar arşivden çıkartıldıktan sonra H&E boyalı tüm preparatlar taranarak tanımlar doğrulandı.

Bu olgulara ait demografik ve klinikopatolojik bilgiler patoloji raporlarından elde edildi. Tüm olgular için demonstratif özelliğe sahip olanlar “referans preparat” olarak seçilerek mikroskopik fotoğraflama için ayrıldı ve daha sonra fotoğrafları çekilerek tez dökümanında kullanıldı.

### 2.2. İmmünohistokimyasal Boyama

Tamponlanmış formalinle tespit edilmiş, rutin yöntemlerle takibi sağlanmış ve parafine gömülü dokulardan 4 mikron kalınlığında elde edilen kesitler poly-i-lysine kaplı lamalar üzerine alındı. Lamlar 37°C'de 30 dakika bekletildikten sonra, 95°C'de sitrat buffer içerisinde 5 dk kaynatılıp, aynı solüsyon içerisinde soğumaya bırakıldı, bu kaynatma işlemi 3 kez tekrarlandıktan sonra MAGE-A11 (1:10, rabbit polyclonal IgG, Santa Cruz, sc-130162) solüsyonu preparatlar üzerine 100 mikrogram damlatılarak 1 gece +4°C'de buzdolabında bekletildi. Sonrasında immünohistokimyasal boyamanın tamamlanması için otomatik boyama cihazında (Ventana Medical System, SN: 712299) işleme alındı. Primer antikor ile işlem den sonra lamlar musluk suyunda yıkanarak ultramount ile kapatıldı. Kontrol dokusu olarak tonsil dokusu kullanıldı.

### **2.3. İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi**

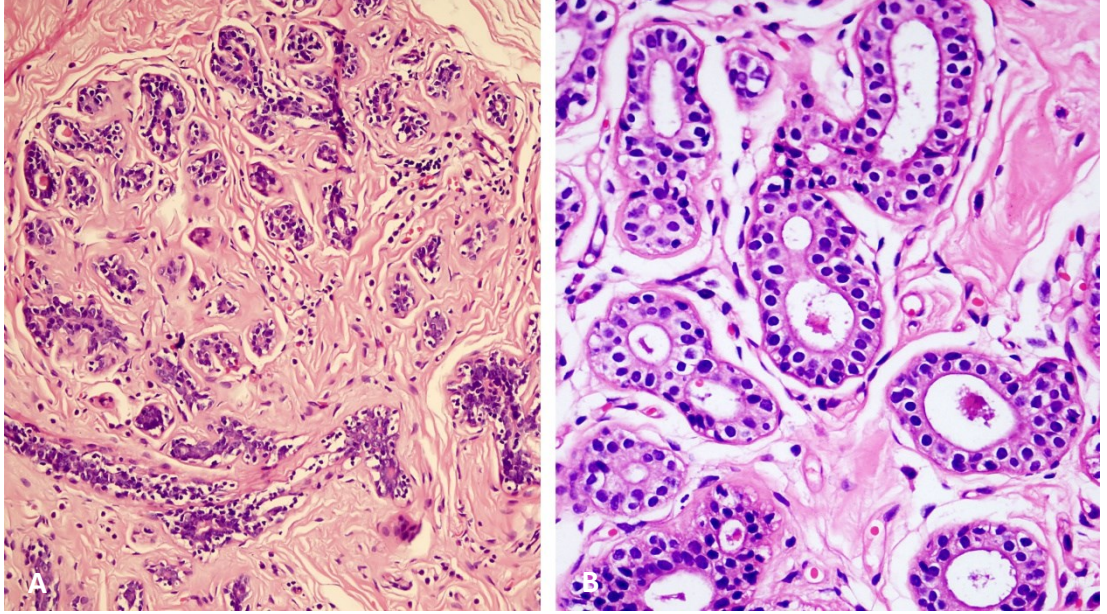
İmmünohistokimyasal değerlendirilme ışık mikroskopunda (Olympus, BX51) görüntüleme ise Olympus DP71 ile yapıldı. MAGE-A11 immünreaktivitesi hem sitoplazmik hem de nükleer boyanmaları pozitif olarak değerlendirildi. Minimum ve maksimum boyanmanın olduğu beşer alan seçilerek, 10 büyük büyütme alanında (x400) toplam 1000 hücre sayıldı. Boyanmanın olduğu her olguda boyanan hücrelerin yaygınlığı, yüzdesel oranlar (%0-9 negatif, %10-29 "+", %30-70 "++", > %70 "+++") olarak belirlendi. Boyanma şiddeti; negatif, hafif (1 puan), orta şiddette (2 puan) ve güçlü (3 puan) boyanma şeklinde değerlendirildi. Her iki değerlendirmeden elde edilen değerler toplanarak MAGE-A11 boyanma skoru (BS) elde edildi. Bu skorlamaya göre 1-2 BS alan olgular düşük (1+), 3-4 BS alanlar orta derecede (2+) ve 5-6 BS alan olgular ise yüksek (3+) MAGE-A11 pozitifliği olarak değerlendirildi.

### **2.4. İstatistiksel İnceleme**

Parametrik olmayan verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. Veriler arasındaki ilişkinin önemini ortaya çıkarmak için Pearson Korelasyon Analizi testinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kabul edilmiş olup,  $p \leq 0,05$  ise anlamlı olduğu,  $p > 0,05$  olması durumunda ise anlamlı farklılık olmadığı şeklinde değerlendirildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmamızda 50 IDC, 50 ILC ve 50 adet tümörden bağımsız NMD (Şekil 5) olmak üzere toplam 150 olgu ele alındı. Olguların yaşı ve ve klinik bilgileri hasta dosyaları ve laboratuvarımız kayıtlarından elde edildi. Çalışma kapsamına alınan tüm olgular kadın hastalardan seçildi.



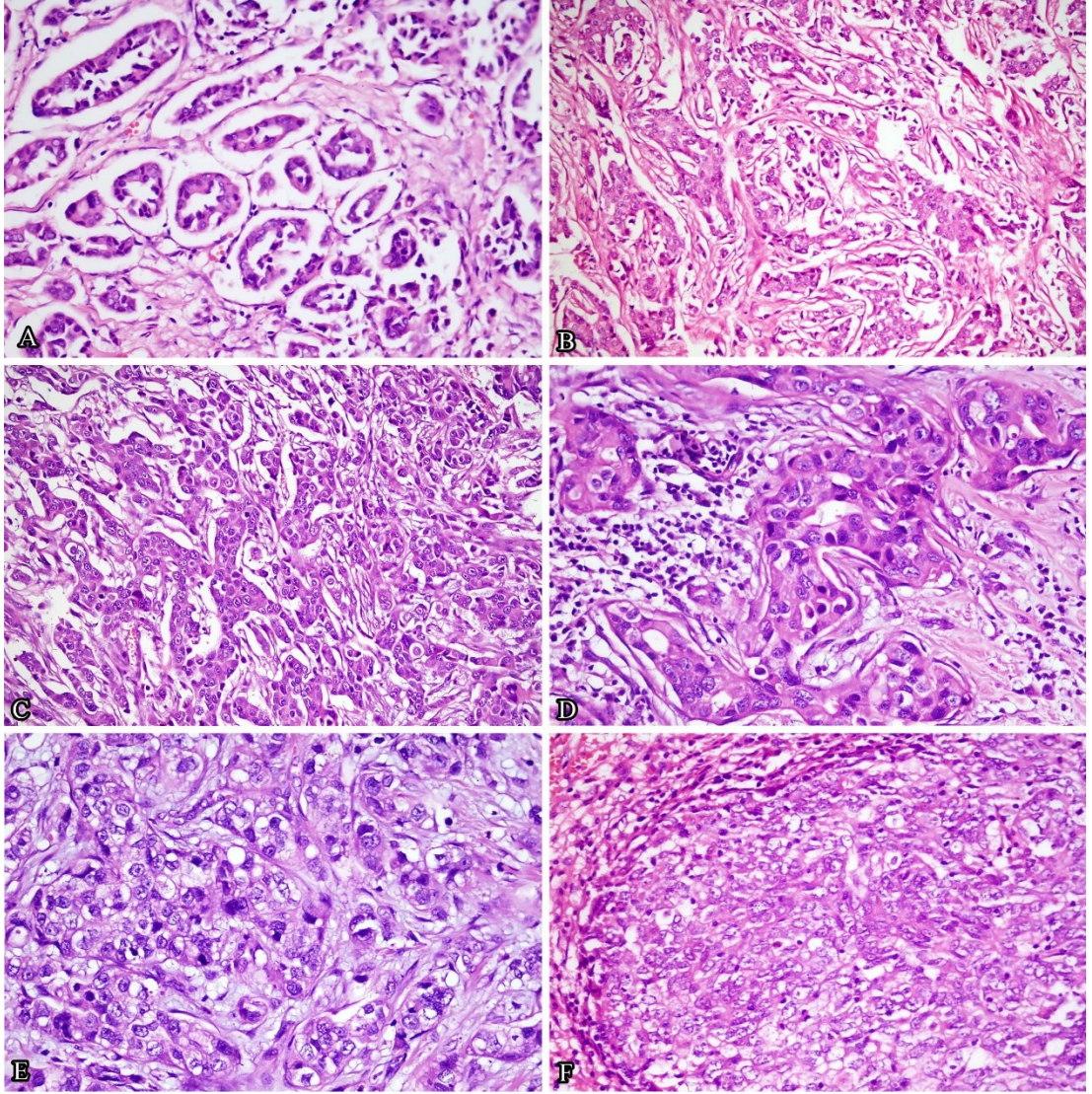
**Şekil 5:** Normal meme dokusu (H&E, x40, x400).

Normal meme dokusu (NMD) seçilen hastaların yaş ortalaması  $42,66 \pm 12,6$  (18–64), IDC’li hastaların yaş ortalaması  $52,52 \pm 10,6$  (30–75) ILC’li hastalarda ise  $53,54 \pm 13,9$  (24–84) bulundu (Tablo 16).

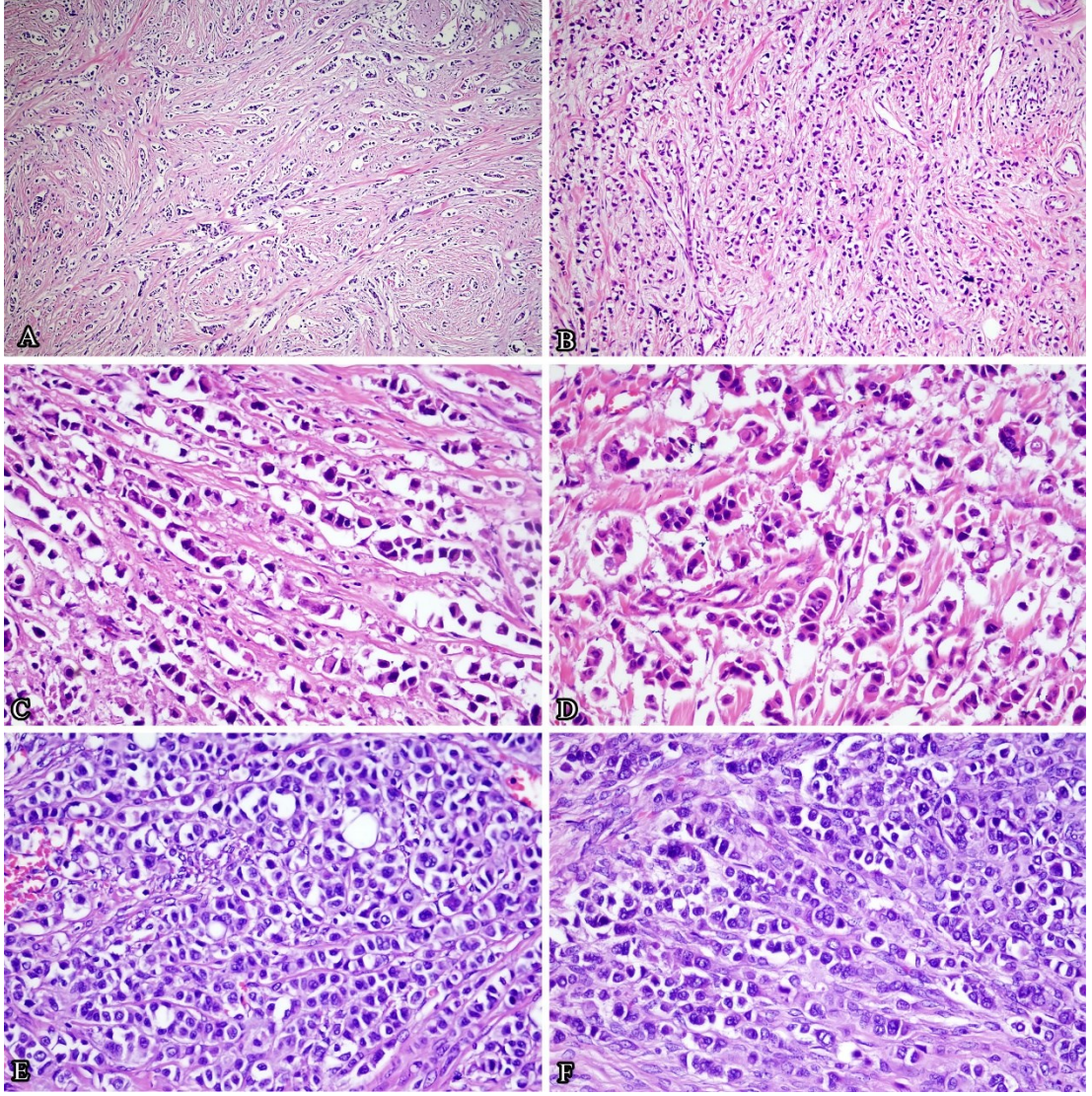
**Tablo 16:** Gruplara göre olguların yaş dağılımı.

Histolojik Tanı	Olgu Sayısı	EB Yaş	EK Yaş	Yaş Ortalaması	Standart Sapma
NMD	50	64	18	42,66	12,6
IDC	50	75	30	52,52	10,6
ILC	50	84	24	53,54	13,9

İnvaziv Duktal Karsinomu olan olgulardaki tümör çapı 0,8–7 cm arasında ortalama 2,82 cm, ILC'li olgularda ise 0,3–13 cm arasında ortalama 4,18 cm olarak değişmekteydi (Şekil 6, 7). IDC'li hastaların 26'sında (%52) lenf nodu metastazı mevcuttu. ILC'li hastaların 24'ünde (%48) lenf nodu metastazı izlendi. Tanı anında olguların 24'ü Grade 1, 64'ü Grade 2, 12'si ise Grade 3 düzeyinde tespit edildi (Tablo 19).



**Şekil 6:** İnvaziv Duktal Karsinom. A–B: Grade 1 (H&E, x400) , C – D: Grade 2 (H&E, x200, x400) , E–F: Grade 3 (H&E, x400) düzeyinde IDC olgularına ait görüntüler.

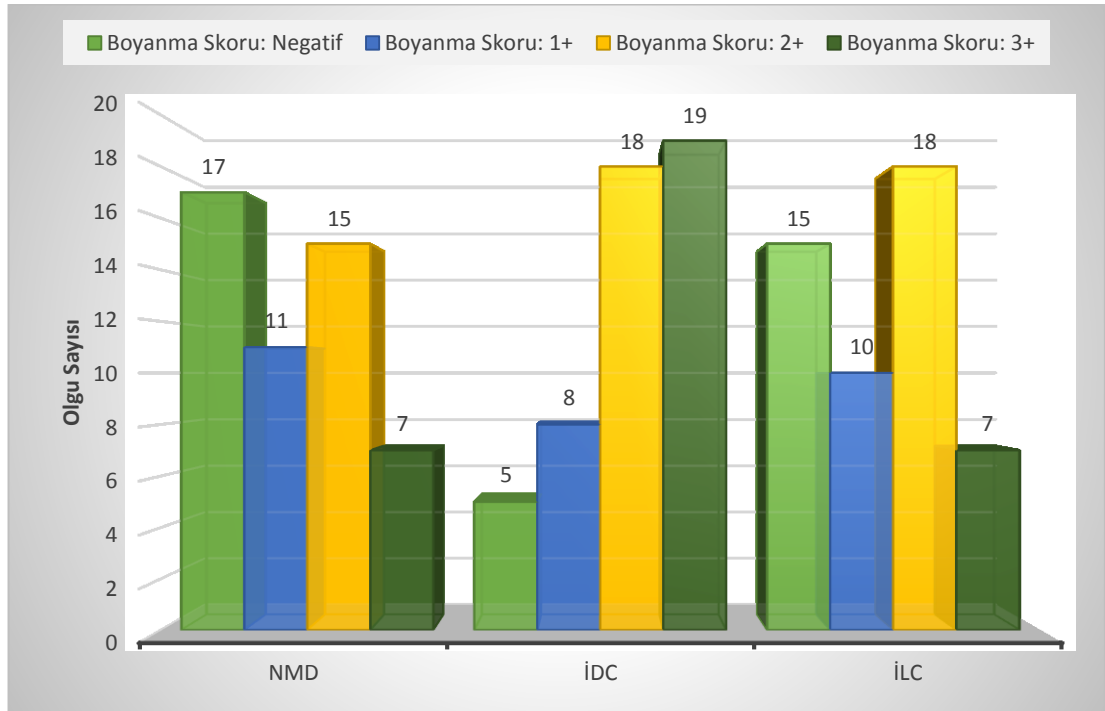


**Şekil 7:** İnvaziv Lobüler Karsinom. A–B: Grade 1 (H&E, x100, x200) , C – D: Grade 2 (H&E, x200, x400) , E–F: Grade 3 (H&E, x400) düzeyinde ILC olgularına ait görüntüler.

Çalışmaya alınan olgulara MAGE–A11 antikoruna uygulandı ve 50 NMD'nin 33'ünde (%66), 50 IDC olgusunun 45'inde (%90) ve 50 ILC olgusunun 35'inde (%70) pozitif boyanma bulundu (Tablo 17, Şekil 8).

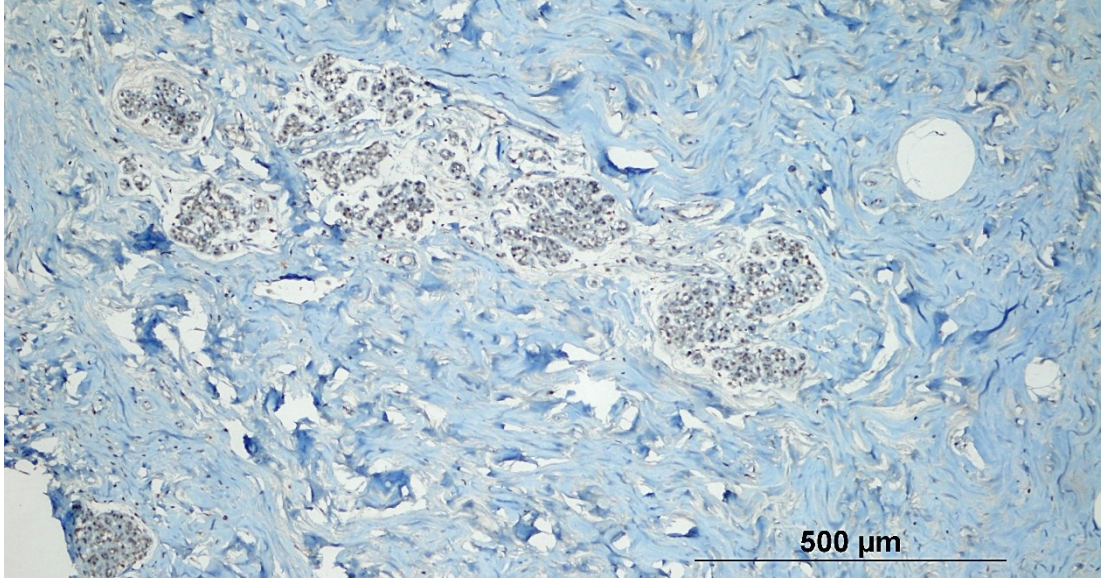
**Tablo 17:** İmmünohistokimyasal boyanma sonuçları.

İmmünohistokimyasal Belirleyiciler	Olgular n (%)	Boyanma Skorları			
		0	1+	2+	3+
MAGE–A11	<b>Normal Meme Dokusu</b> 33/50 (%66)	17	11	15	7
	<b>İnvaziv Duktal Karsinom</b> 45/50 (%90)	5	8	18	19
	<b>İnvaziv Lobüler Karsinom</b> 35/50 (%70)	15	10	18	7

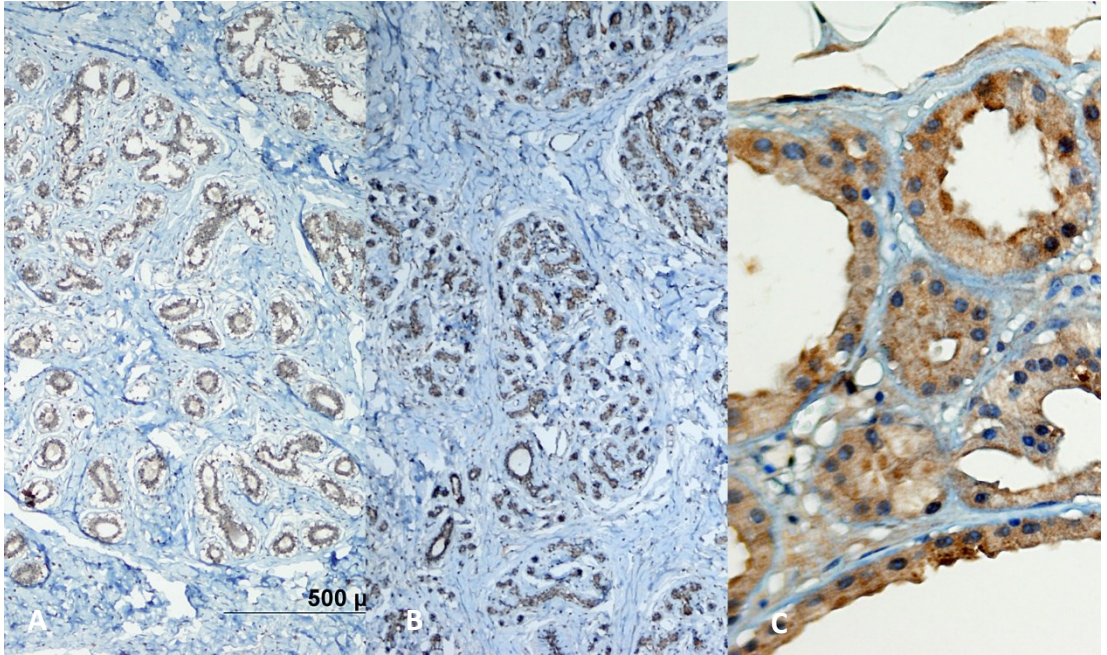


**Şekil 8:** İHK'sal Boyanma Sonuçları.

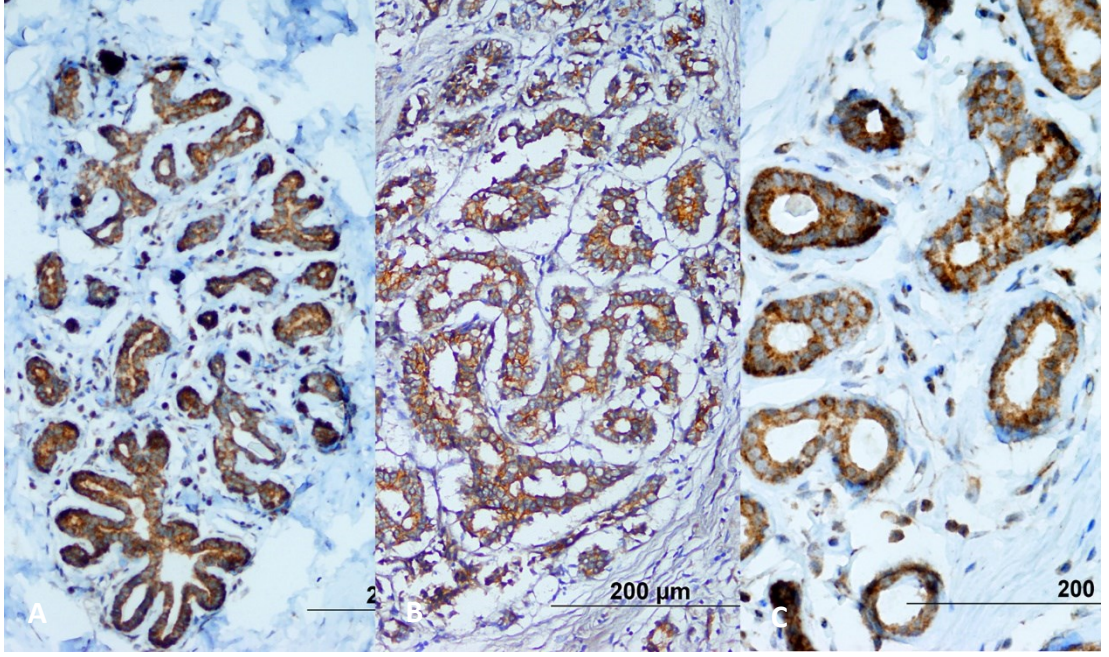
Çalışmamızda 50 NMD'nin 17 tanesi (%34) MAGE–A11 ile boyanmazken, 33 olguda (%66) MAGE–A11 ile pozitif boyanma belirlendi. Boyanan olguların 11'inde (%22) boyanma skoru 1+ (Şekil 9), 15'inde (%30) 2+ (Şekil 10), 7'sinde (%14) ise 3+ olarak bulundu (Şekil 11). NMD'li olguların %90,9'u sitoplazmik boyanma gösterirken %9,1'i sitoplazmik ve nükleer boyanma gösterdi.



**Şekil 9:** NMD'de 1+ MAGE-A11 boyanması. Boyanma yaygınlığı: 1, boyanma şiddeti: 1, BS: 1+ (İmmünperoksidaz, x40).

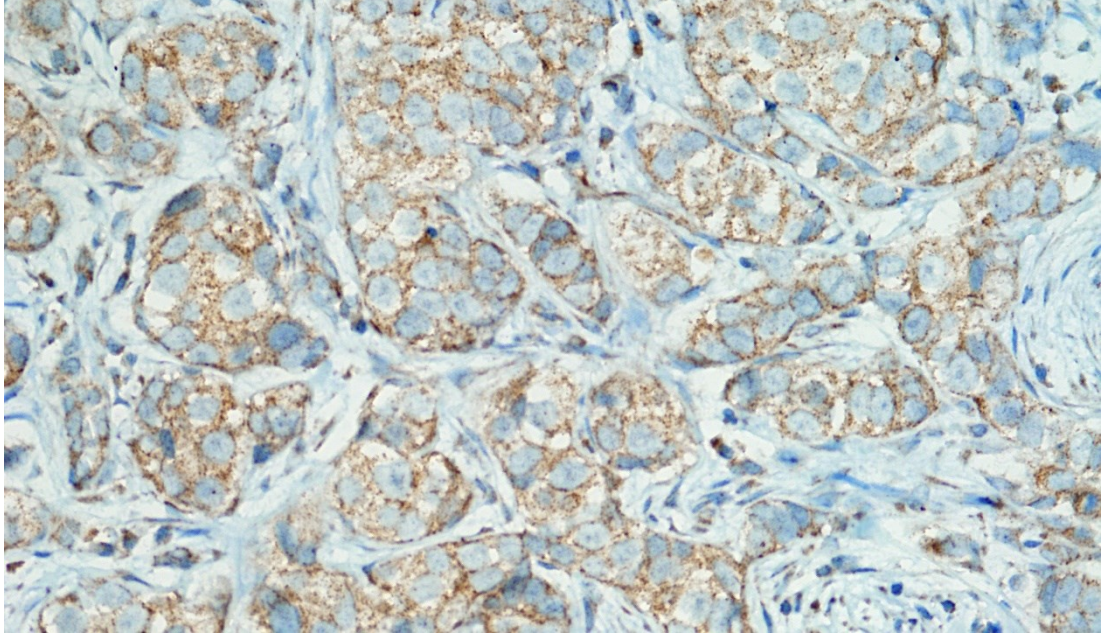


**Şekil 10:** NMD'de 2+ MAGE-A11 boyanması. (A) Boyanma yaygınlığı: 2, boyanma şiddeti: 2, BS: 2+ (x40). (B) Boyanma yaygınlığı: 2, boyanma şiddeti: 2, BS: 2+ (x40). (C) Apokrin metaplazi. Boyanma yaygınlığı: 1, boyanma şiddeti: 2, BS: 2+ (İmmünperoksidaz, x400).

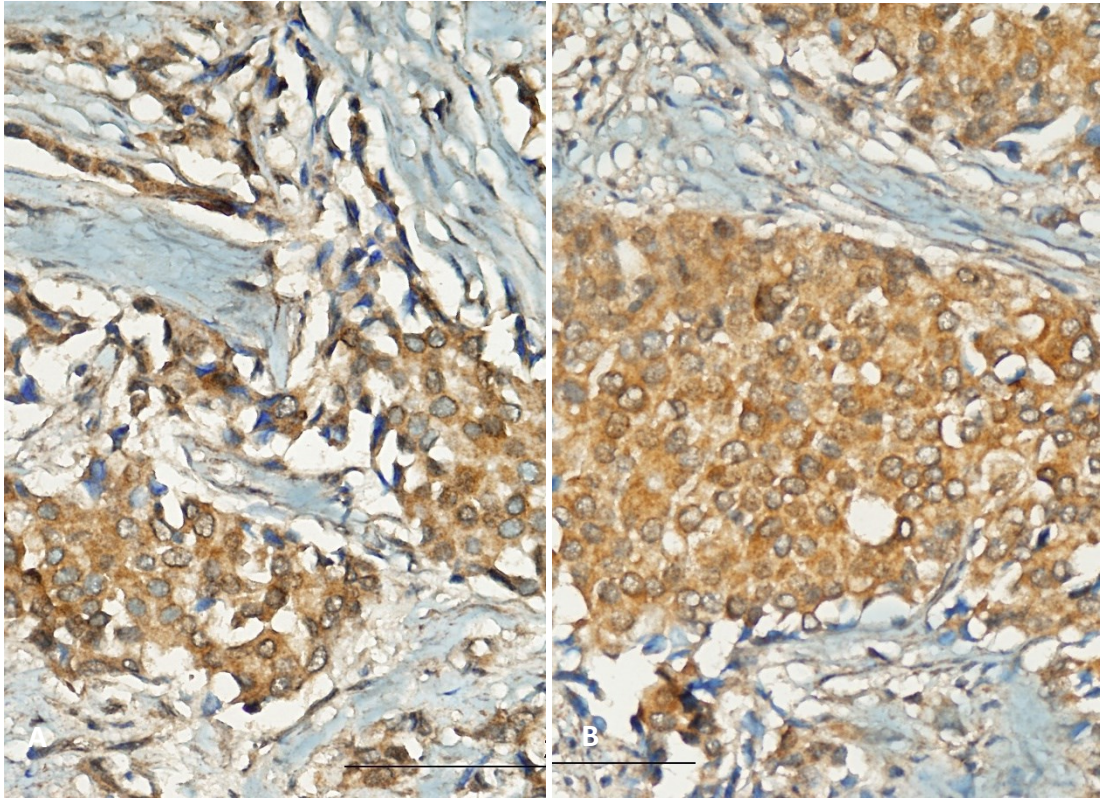


**Şekil 11:** NMD’de 3+ MAGE–A11 boyanması. (A) Boyanma yaygınlığı: 2, boyanma şiddeti: 3, BS: 3+ (x200). (B) Boyanma yaygınlığı: 3, boyanma şiddeti: 2, BS: 3+ (x200). (C) Boyanma yaygınlığı: 2, boyanma şiddeti: 3, BS: 3+ (İmmünperoksidaz, x400).

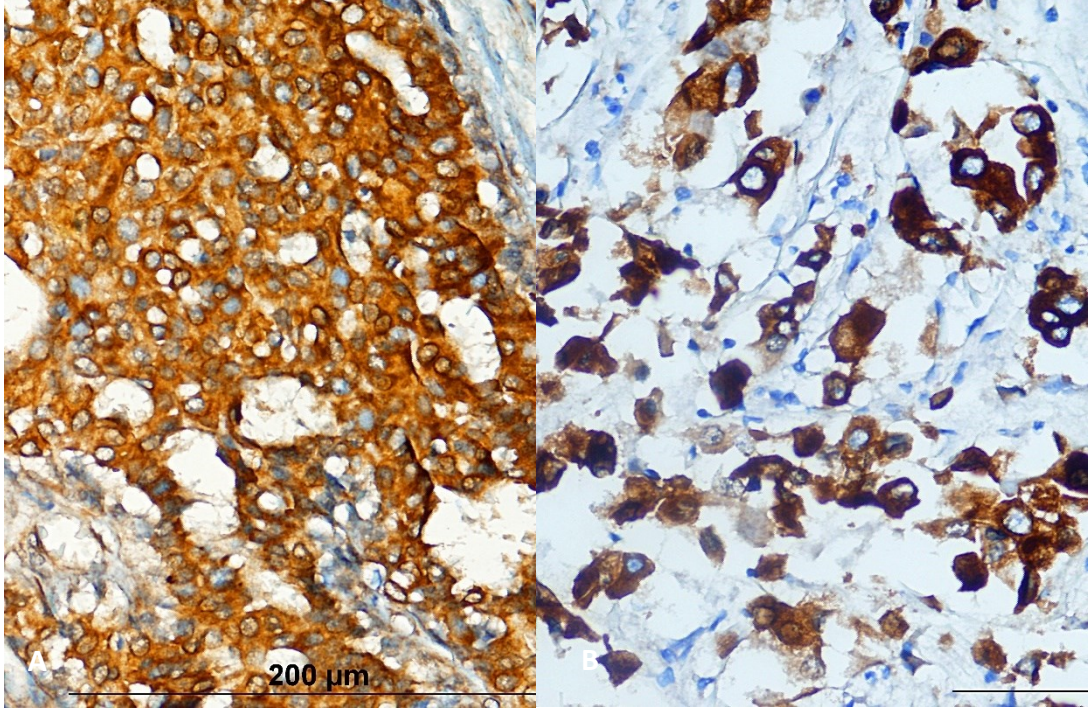
Çalışmamızdaki 50 IDC’nin 5 tanesi (%10) MAGE–A11 ile boyanmazken, 45 olguda (%90) MAGE–A11 ile pozitif boyanma belirlendi. Boyanan olguların 5’inde (%10) boyanma skoru 1+, 18’inde (%36) 2+, 19’unda (%38) ise 3+ olarak bulundu (Tablo 17, Şekil 12–14). IDC’li olguların %4,4’ü nükleer boyanma, %80’i sitoplazmik boyanma gösterirken %15,5’i sitoplazmik ve nükleer boyanma gösterdi.



**Şekil 12:** IDC'de 1+ MAGE-A11 boyanması. Boyanma yaygınlığı: 1, boyanma şiddeti: 1, BS: 1+ (İmmünperoksidaz, x200).

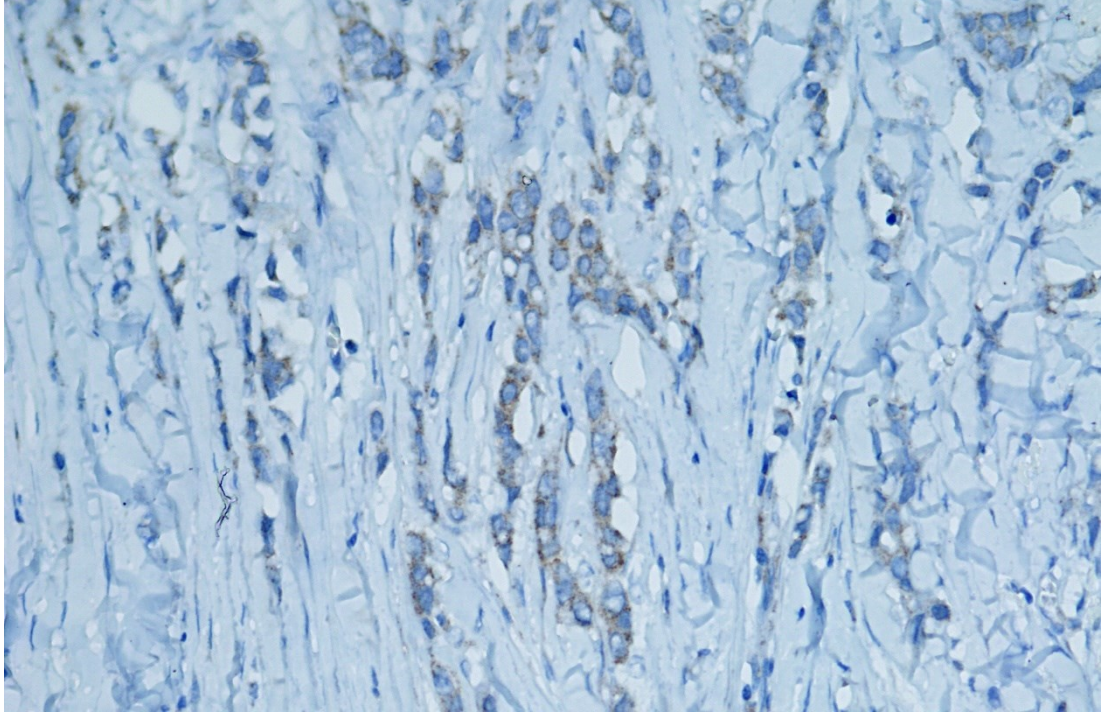


**Şekil 13:** IDC'de 2+ MAGE-A11 boyanması. Boyanma yaygınlığı: 2, boyanma şiddeti: 2, BS: 2+ (İmmünperoksidaz, x400).

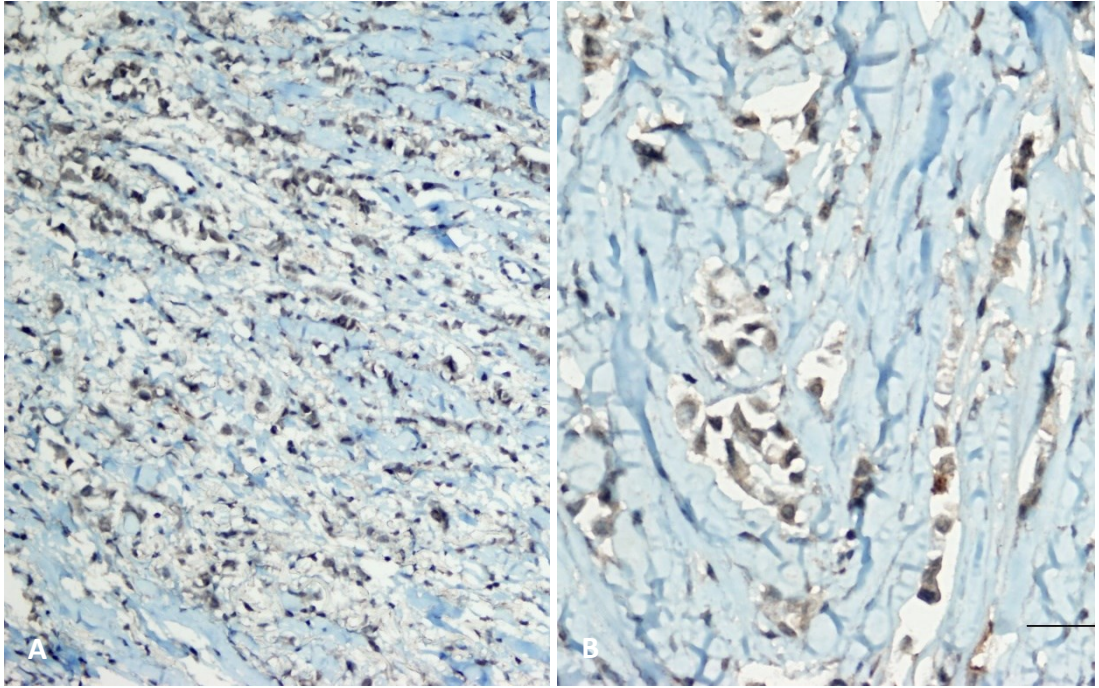


**Şekil 14:** IDC’de 3+ MAGE–A11 boyanması. (A, B) Boyanma yaygınlığı: 2, boyanma şiddeti: 3, BS: 3+ (İmmünperoksidaz, x400).

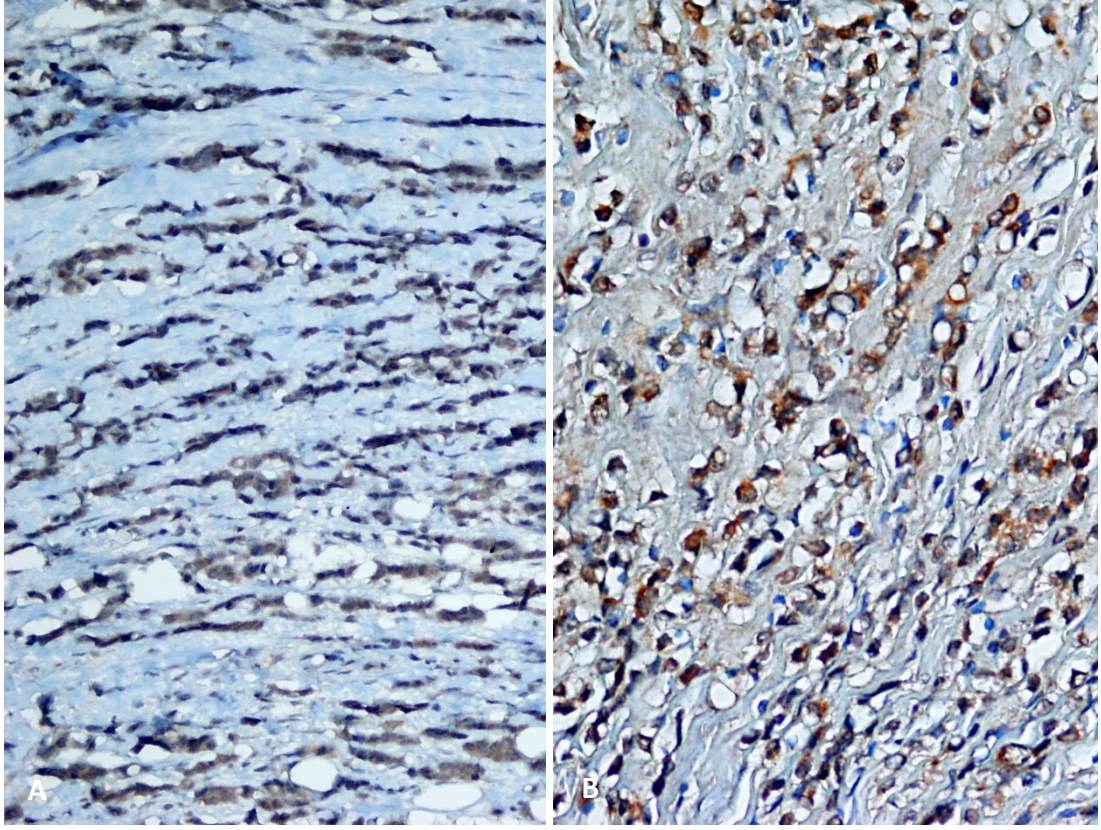
Çalışmamızdaki 50 ILC’nin 15 tanesi (%30) MAGE–A11 ile boyanmazken, 35 olguda (%70) MAGE–A11 ile pozitif boyanma belirlendi. Boyanan olguların 10’unda (%20) boyanma skoru 1+, 18’inde (%36) 2+, 7’sinde (%14) ise 3+ olarak bulundu (Tablo 17). ILC’li olguların %5,71’i nükleer boyanma, %82,85’i sitoplazmik boyanma gösterirken %11,42’si sitoplazmik ve nükleer boyanma gösterdi.



**Şekil 15:** ILC'de 1+ MAGE–A11 boyanması. Boyanma yaygınlığı: 1, boyanma şiddeti: 1, BS: 1 (İmmünperoksidaz, x400).



**Şekil 16:** ILC'de 2+ MAGE–A11 boyanması. (A) Boyanma yaygınlığı: 2, boyanma şiddeti: 2, BS: 2+ (İmmünperoksidaz, x200). (B) Boyanma yaygınlığı: 1, boyanma şiddeti: 2, BS: 2+ (İmmünperoksidaz, x400).



**Şekil 17:** ILC’de 3+ MAGE–A11 boyanması. (A) Boyanma yaygınlığı: 3, boyanma şiddeti: 2, BS: 3+ (x200). (A) Boyanma yaygınlığı: 3, boyanma şiddeti: 3, BS: 3+ (İmmünperoksidaz, x400).

Olgularımıza uygulanan MAGE–A11’in değerlendirilmesinde benign meme dokusu ile malign lezyonlar (IDC + ILC) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 18). MAGE–A11’in sensitivitesi %80 iken spesifitesi %34 olarak bulundu. Pozitif prediktif değer %70, negatif prediktif değer ise %45 olarak tespit edildi.

**Tablo 18:** NMD ve Malign Lezyonların MAGE–A11 değerlerinin karşılaştırılması.

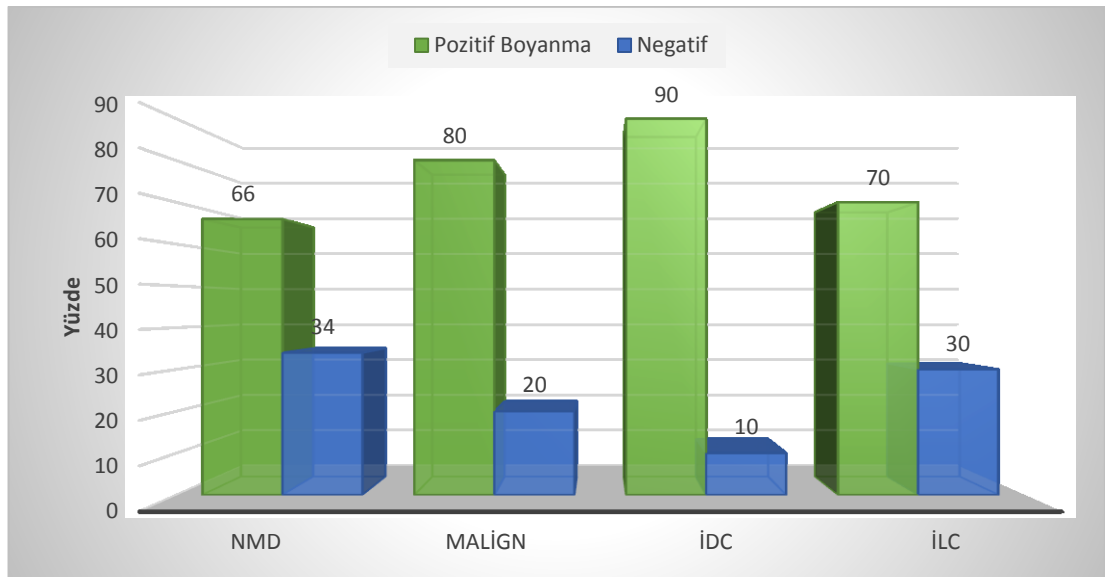
	NMD	Malign Lezyonlar (IDC + ILC)	p değeri
<b>MAGE–A11 Boyanması (– / + Olgu sayıları)</b>	17/33	20/80	0,061
<b>Boyanma Skoru</b>			
<b>1 puan</b>	11	18	
<b>(Olgu Sayısı)</b>			
<b>2 puan</b>	15	36	0,352
<b>3 puan</b>	7	26	

Malign lezyonların (IDC, ILC) kendi aralarında kıyaslanmasında MAGE–A11 boyanmasının IDC’de ILC’ye oranla fazla olduğu izlendi ( $p < 0.05$ ). Ancak malign lezyonların boyanma skorları ve dereceleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 19).

**Tablo 19:** IDC ve ILC'nin MAGE–A11 değerlerinin karşılaştırılması.

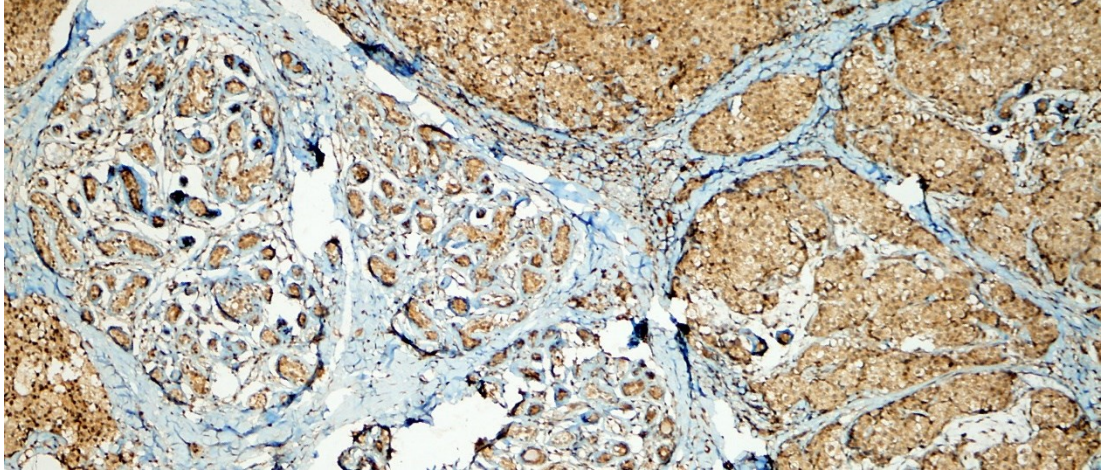
		IDC	ILC	P değeri
<b>MAGE–A11 Değerleri</b> (– / + Olgu sayıları)		5/45	15/35	0,012
<b>Boyanma Skoru</b> <b>(Olgu Sayısı)</b>	<b>1 puan</b>	8	10	0,101
	<b>2 puan</b>	18	18	
	<b>3 puan</b>	19	7	
<b>Grade</b>	<b>1 (İyi)</b>	13	11	0,458
	<b>2 (Orta)</b>	33	31	
	<b>3 (Az)</b>	4	8	

MAGE–A11 ekspres eden olguların oranı incelendiğinde normal memeden (%66) invaziv karsinoma (%80) geçişte MAGE–A11 salınımında artış olduğu görüldü. Malign lezyonlardan IDC’de (%90), ILC’ye (%70) oranla daha fazla MAGE–A11 salınımı olduğu izlendi.

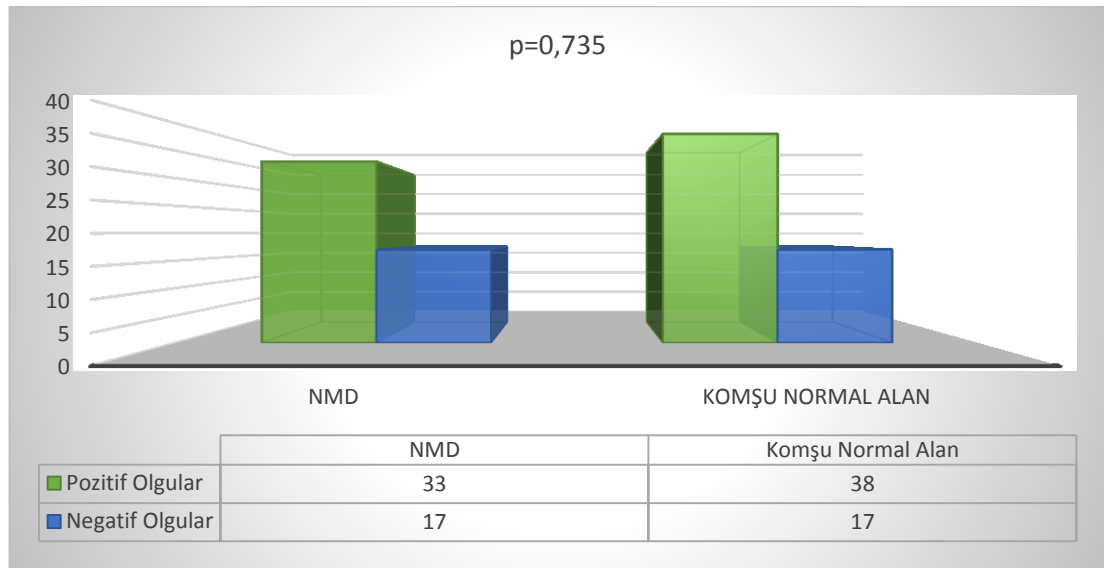


**Şekil 18:** Gruplar arası MAGE–A11 boyanma oranları.

Çalışmamızda tümörden bağımsız NMD yanı sıra tümöre komşu normal alanlar da incelendi. Tümöre komşu normal alanı bulunan 55 olgudan, 38 tanesinde (%69) komşu normal alanda MAGE-A11 boyanması izlenirken 17 olguda (%31) boyanma olmadığı görüldü (Şekil 19, 20). Bu oranlar tümörden bağımsız NMD ile kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı izlendi ( $p>0,05$ ).

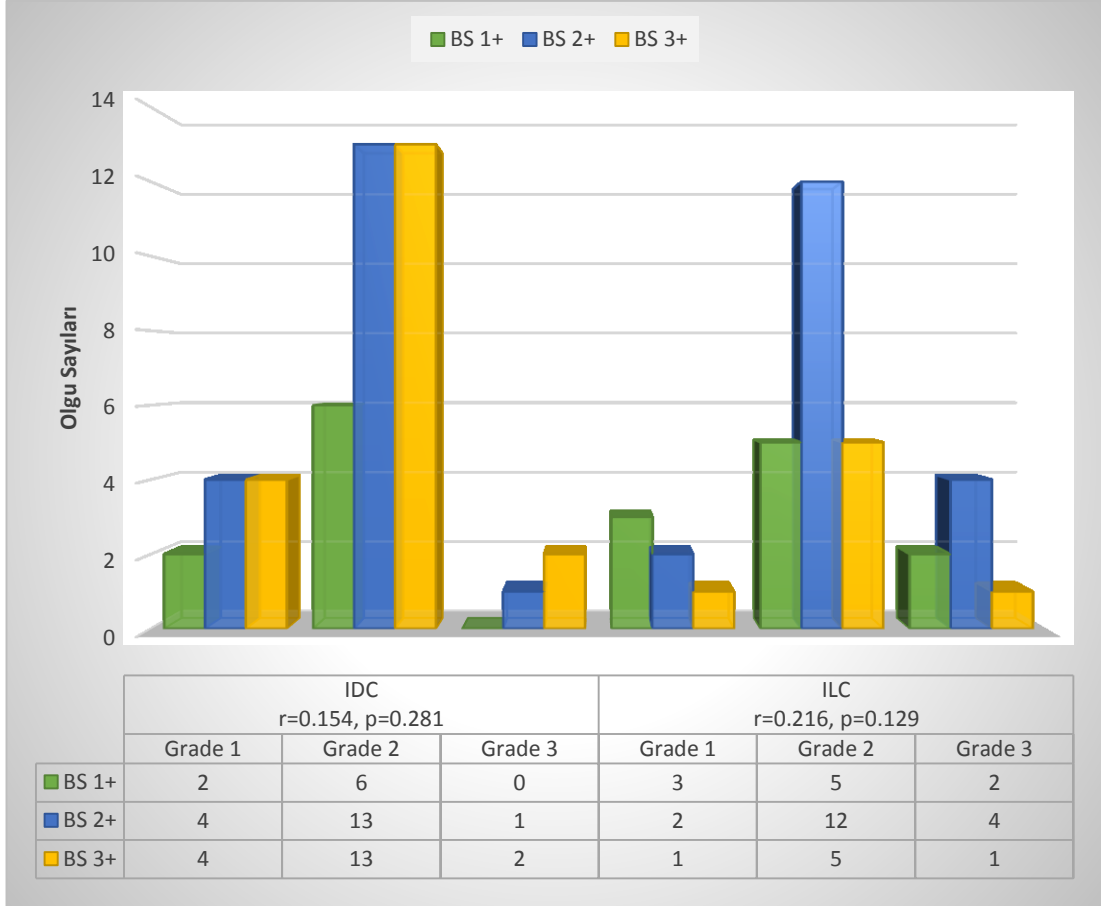


**Şekil 19:** Tümöre komşu normal alanda MAGE-A11 boyanması (İmmünperoksidaz, x40).



**Şekil 20:** Tümörden bağımsız NMD alanları ile tümöre komşu NMD alanlarının karşılaştırılması.

Çalışmamızda, IDC ve ILC olgularının MAGE–A11 ile elde edilen BS’leri ile grade arasındaki ilişkide, her iki tümörde de Grade büyüdükçe boyanma şiddetinin arttığı ancak bu artışın anlamlı olmadığı görüldü (IDC:  $p > 0,05$ ; ILC:  $p > 0,05$ ) (Şekil 21).



**Şekil 21:** Malign lezyonlarda derecelendirmeye göre olgu sayıları.

#### 4. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda özellikle sanayileşmiş ülkelerde akciğer kanseri ile birlikte en sık görülen ve ölüme en sık neden olan kanser türüdür (18). Dünyada 2008 yılı verilerine göre tüm kanserlerin %23'ünü oluşturan meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olma özelliğini korumaktadır. Bu kanser türü, kadınlarda deri kanserlerinden (melanom dışı) sonra en sık görülür ve akciğer kanserinden sonra 2. sıklıkta ölüme neden olur (19).

Ülkemizin batı bölgelerinde görülen meme kanseri insidansı (50/100.000) doğuda görülenden (20/100.000) iki kat daha fazladır. Menarş, geç menapoz, ilk doğum yaşının 30'dan büyük olması, emzirme sıklığının azalması gibi batılı yaşam tarzı meme karsinomuna neden olmaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın 2007–2012 yılları arasındaki verilerine göre kadınlardaki her 4 kanserden biri meme dokusundan kaynaklanmaktadır (20).

Meme kanseri gelişiminde birçok risk faktörü bilinmektedir. Ancak meme kanserine neden olan spesifik durumu kadınların büyük kısmında tespit etmek mümkün değildir (21–22).

Meme kanserlerindeki artış, tarama ve gelişen görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması nedeniyle, tanıdaki artışa ve insanların yaşam sürelerinin uzamasıyla hastalığın ileri yaş grubunda daha sık görülmesiyle açıklanabilir (4).

Meme kanseri gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmalar ise halen tam olarak açık değildir. Genel görüş kanser başlangıcında birikmiş olan genetik hasarların, protoonkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ile sonuçlanan genetik değişikliklerin rolü bulunmaktadır. Bu gelişmeleri kontrolsüz hücre proliferasyonu ve/veya programlı hücre ölümü takip eder (32).

İnvaziv duktal karsinom, invaziv meme karsinomları içerisinde en sık görülen grubu oluşturur. Büyük çoğunluğu saf duktal karsinom olmakla birlikte, düşük oranda diğer invaziv karsinom tipleri ile birliktelik gösterebilir. İnvaziv duktal karsinom erkeklerde de en sık görülen invaziv meme karsinom tipidir (57–58). Duktal karsinomlar herhangi bir yaşta görülebilir ancak 40 yaşın altındakilerde yaygın değildir. Makroskopik olarak spesifik özellikleri yoktur (72). Değişen çaplarda olabilir, çoğunlukla da 0,5 ile 10 cm arasında değişmektedir (58). Bizim çalışmamızda da tümör çapları 0,8–9,5 cm arasında olup ortalama 2,89 cm olarak bulundu.

İnvaziv Duktal Karsinomun immün profiline baktığımızda benign malign ayırımı ve %100 tip tayini yaptıracak bir belirteç bulunmamaktadır. Grade I ve Grade II lezyonların çoğunda ER ve PR pozitifliği görülürken Grade III tümörlerde her ikisi de negatiftir. Nadiren (%10–15) ER pozitif ve PR negatif olabilir. Yüksek dereceli tümörlerde C-erbB-2 daha yaygın olarak pozitiflik göstermekte Ki-67 oranları da artmaktadır (74). Düz kas aktini (SMA) ya da diğer myoepitelyal markerlar invaziv karsinom tanısında kullanılabilirler. Nöroendokrin markerlar (Kromogranin A ve sinaptofizin), nöroendokrin özellikler gösteren bazı tümörlerde pozitif olabilir ancak kesin prognostik bir önemi yoktur (75).

İnvaziv Lobüler Karsinom, invaziv meme karsinomlarının %5–15'ini oluşturur. ILC'li hastanın yaş ortalaması 57–65 olup invaziv meme karsinomlu diğer hastalardan hafifçe yüksektir (71). İnvaziv karsinom NST'ler ile karşılaştırıldığında mamografinin sensitivitesi daha düşüktür (%57–89). Yanlış negatiflik oranı %19'dur. Multisentrik tümörlerin sayısı bazı çalışmalarda yüksek oranlarda bildirilmiştir. Fakat bu klinik ve radyolojik temelli diğer serilerde izlenmemiştir. Kontralateral özellikle de senkron tümörlerin insidansı %5–19 olarak bildirilmiştir. Bu invaziv karsinom NST'lerden daha yüksektir (71).

İnvaziv lobüler karsinom sıklıkla düzensiz sınırlıdır ve diffüz bir büyüme gösterdiğinden makroskopik olarak tanımlanması zor olabilir. ILC'nin çapı İnvaziv NST'lerden hafifçe daha yüksek olarak bildirilmiştir (71). Çalışmamızda ortalama tümör çapı 3,46 cm (0,3–13) olarak bulundu.

İnvaziv Lobüler Karsinomun klasik paterni, kohezyon kaybı ve çevre fibröz doku içerisine tek hücreler şeklinde kordlar oluşturan invaziv görünümdeki küçük hücrelerin proliferasyonu ile karakterizedir. Çeşitli histolojik varyantlarının olması yanlış tanıya neden olabilir. ILC'de derecelendirmenin prognostik değeri sınırlıdır. Çoğu (yaklaşık %70) klasik ILC Grade 2 düzeyindedir, Grade 3 olanlar ise çoğunlukla klasik olmayan tiplerdir. Çalışmamızdaki olguların %62'si Grade 2 olarak belirlendi.

İmmün profili IDC gibi nonspesifiktir. Sadece ILC ve varyantlarındaki en tutarlı moleküler değişikliklerden biri hücre adezyon moleküllerinden E-kadherin salınıminin kaybıdır. E-kadherin ve P120 salınımlarının analizi lobüler ve morfolojik kriterler temelinde sınıflandırması zor olan düşük dereceli İnvaziv Karsinom

NST'lerin ayrımında faydalı olabilir. Ancak ILC'lerin %15 kadarında E-kadherin salındığı da unutulmamalıdır (71).

İnvaziv lobüler karsinom ayırıcı tanısında en büyük grubu IDC oluşturur. Tümör hücrelerinin küçük ve uniform olması ve hücrelerin kohezyon kaybı önemli bulgulardır. Bazı olgularda morfolojik ve histopatolojik kriterler ayırıcı tanıda yeterli olmayıp immünohistokimyasal yöntemler ön plana çıkabilir (7).

Melanom ilişkili antijenler yaklaşık 55 protein çeşidi içeren kanser/testis antijen (CTA) ailesinde iyi tanımlanmış bir gruptur. İki büyük alt tip içerir: MAGE-I ve MAGE-II. MAGE-I ailesi MAGE-A, MAGE-B ve MAGE-C subtiplerini içerir. Bunların çoğu CTA ile ilişkili olduğundan ve bu nedenle testis dışındaki normal dokularda nadiren, çeşitli kanser tiplerinde ise yüksek oranda salınırlar (68).

MAGE-A antijenleri tümöre spesifik ve birçok çeşit tümörde görüldüğünden çalışmaların çoğu tip 1 MAGE'ler özellikle de MAGE-A alttipi üzerine yapılmıştır. Bu nedenle MAGE-A ailesi kanser immünoterapisi için cazip hale gelmiştir. Ancak MAGE antikörlerinin spesifitesinin sınırlı olması nedeniyle MAGE proteinlerinin farklarının ayırt edilmesinde için birçok araştırmacı mikroarray analizleri, RT-PCR ve RNA insitu hibridizasyonu gibi yöntemler kullanmışlardır (68).

Otte ve ark. (83) MAGE-A1, -A2, -A3, -A4, -A6 ve -A12 salınımlarını meme kanserlerinde PCR yöntemiyle analiz ederek, salınımlarının nüks riski yüksek olan hastalarda arttığını görmüşlerdir.

Bandic ve ark. (84) invaziv duktal karsinomda MAGE-A4 salınımını immünohistokimyasal yöntemle analiz ederek MAGE-A4 pozitif hastaların MAGE-A4 negatif hastalara oranla anlamlı şekilde daha uzun yaşadığını bulmuşlardır.

Karpf ve ark. (85) MAGE-A11 seviyelerinin cAMP'nin artması ve östradiolün azalması gibi etkenlerle düzenlendiğini, prostat kanserlerinde de MAGE-A11 salınımının arttığını tespit etmişlerdir.

Lian ve ark. (68) yaptıkları çalışmada tümörsüz meme dokularında MAGE-A10 ve MAGE-A11 salınımlarını İHK'sal yöntemle araştırmış normal meme dokularında (75 olgu) hiç salınmadıklarını belirlemişlerdir. Meme kanserli hastalarda ise MAGE-A11'in %52 düzeyinde salındığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada MAGE-A11'in prognostik faktörlerle de ilişkisi araştırılarak hiçbir prognostik

faktörle ilişkisi olmadığını görmüşlerdir Ayrıca MAGE–A11’in ER salınımı ile ilişkili olduğu belirlenerek hücre proliferasyonunda etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Lian ve ark. (86) diğer çalışmalarında 60 adet kanserli meme dokusu ve kanser komşuluğundaki normal alanlara İHK’sal olarak MAGE–A11 uygulamışlardır. Kanserli dokuların 31’inde (%51,7) MAGE–A11 salınımı görülürken, parakanseröz dokularda (60 olgu) salınımına rastlanmamıştır.

Hou ve ark. (87) 60 meme kanserli doku, 60 tümörden bağımsız meme dokusu ve 60 benign meme dokusu (fibroadenom ve adenozis içeren) üzerinde RT-PCR yöntemiyle MAGE–A9 ve MAGE–A11 düzeylerini araştırmışlardır. Normal dokularda hiç salınım olmazken, IDC’de %71,7, ILC’de %42,9 oranında MAGE–A11 salınımı tespit etmişlerdir. MAGE–A9salınımları biraz daha düşük bulunmuş normal ancak dokularda salınımına rastlanmamıştır. Xia ve ark.(69) yaptıkları çalışmada 100 normal meme dokusu ve 100 kanserli meme dokusuna İHK’sal olarak MAGE–A11 uygulamış, normal dokularda hiç MAGE–A11 salınımı görmezken, kanserli dokularda %66 oranında boyanma tespit etmişlerdir. Ayrıca MAGE–A11 salınımlarının HER-2 ve ER salınımları ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir.

MAGE-A ailesi prostat ve meme kanserleri dışında da çalışılmıştır. Piotti ve ark. (89) Skuamöz hücreli karsinom, skuamöz displazi ve skuamöz papillom olgularında MAGE–A ailesinin salınımlarını araştırmış, karsinom grubunda %66, skuamöz displazide %12 ve papillomlarda yaklaşık %2 MAGE–A salınımı tespit etmişlerdir. Xylinas ve ark. (90) mesanenin Ürotelyal karsinomunda %45 oranında MAGE–A salınımı olduğunu raporlamışlardır. Sang ve ark. (91) Over kanserlerinde MAGE–A salınımı ve kötü prognozla ilişkisini belirlemişlerdir.

Huang ve ark. (88) iki yeni peptidin (P264I9 ve P264H8) antitümör immünoterapisindeki etkilerini araştırmış ve bu peptitlerin MAGE–A antijenlerinin HLA-A\*02:01-restricted CTL epitopları üzerinden, MAGE–A antijeni salgılayan tümör hücreleri üzerinde lizis etkisi yarattığı sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada MAGE–A11 üzerinde de çalışılmış ancak yeterli bir veri elde edemediklerinden MAGE–A11 üzerindeki çalışmaların artırılmasını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda MAGE–A11’in normal meme dokularında ve kanserli meme dokularında salınımını araştırdık. Normal meme dokularında %66 oranında salgılanan MAGE–A11’in tümöre komşu normal alanlarda da benzer şekilde (%69) bir salınım

belirledik. Birçok çalışmada normal meme dokularında MAGE–A11 salınımı izlenmezken bulgularımız normal meme dokusunda pozitiflik gösterdi. Yapılan çalışmalarda meme kanserlerinde MAGE–A11 salınımı için %52, %51,7 ve %57,3 gibi oranlar bildirilmiştir (68, 86, 87). Bizim çalışmamızda bu oran meme kanseri için %80 olarak tespit edildi. IDC’de %90, ILC’de ise %70 oranında MAGE–A11 boyanması görüldü. Çalışmamızda normal meme dokularında görülen MAGE–A11 pozitifliği literatür bilgileri ile benzerlik göstermemektedir. Ancak literatür araştırması yapıldığında MAGE–A11 ile meme dokusunda çok az sayıda çalışma mevcuttur. Ayrıca bu çalışmalar dikkatlice incelendiğinde çalışmaların hemen hepsinin aynı çalışma grubu tarafından yapıldığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle farklı çalışma gruplarının yapacağı çalışmalar bu konunun açıklanmasında katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda MAGE–A11 ile elde edilen boyanmada normal meme dokusu ile malign lezyonlar (IDC + ILC) arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). MAGE–A11’in sensitivitesi %80 iken spesifitesi %34 olarak bulundu. Pozitif prediktif değer %70, negatif prediktif değer ise %45 olarak tespit edildi. Malign lezyonların kendi aralarında kıyaslanmasında MAGE–A11 boyanmasının IDC’de ILC’ye oranla daha fazla olduğu izlendi ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızdaki verilerin özetlenmesinde;

- MAGE–A11 normal meme dokusunda %66, malign lezyonlarda %80 oranında belirlendi ( $p>0,05$ ).
- IDC’de %90 ve ILC’de %70 MAGE–A11 salınımı görüldü ( $p<0,05$ ).
- Malign lezyonlar ile benign dokuların boyanma skorları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).
- MAGE–A11 salınımı Malign Lezyonlarda “Grade” ile pozitif bir korelasyon gösterdi ancak bu anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).
- NMD ile tümöre komşu normal alanlar arasında MAGE–A11 salınımı arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Sonuç olarak;** MAGE–A11 salınımı normal meme dokusu (tümörsüz ve tümöre komşu) ile malign lezyonların ayırımında bir yarar sağlamamaktadır. Ancak IDC’de daha fazla salgılanan MAGE–A11 ILC’den ayırımında yarar sağlayabilir. Ancak bu konuda yapılacak çok sayıda çalışma bu belirtecin pratik uygulamada kullanılması konusunda fayda sağlayacaktır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-156.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 2012; 62:10-29.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 2011; 61:69-90.
4. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg C, Chlebowski RT, Feuer EJ et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1670-4.
5. Burget R, Tuncer İ, Bozdemir N. Türkiye’de kanser sıklığı. *Cukurova Med J* 1994; 38-39.
6. Gusterson A.B, Ross T.D, Heath J.V, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Research* 2005; 7:143-148.
7. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10 ed. London: Elsevier; 2004; 1659-1733.
8. Mills SE. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2004; 341-368.
9. De Plaen E, Arden K, Traversari C, Gaforio JJ, Szikora JP, De Smet C. Structure, chromosomal localization, and expression of 12 genes of the MAGE family. *Immunogenetics* 1994; 40:360-369.
10. Rogner UC, Wilke K, Steck E, Korn B, Poustka A. The melanoma antigen gene (MAGE) family is clustered in the chromosomal band Xq28. *Genomics* 1995; 29: 725-731.

11. Jurk M, Kremmer E, Schwarz U, Förster R, Winnacker EL. MAGE-11 protein is highly conserved in higher organisms and located predominantly in the nucleus. *Int J Cancer* 1998; 75:762-766.
12. Irvine R.A, Coetzee G.A. Additional upstream coding sequences of MAGE-11. *Immunogenetics* 1999; 49:585.
13. Serrano A, Lethé B, Delroisse JM, Lurquin C, De Plaen E, Brasseur F et al. Quantitative evaluation of the expression of MAGE genes in tumors by limiting dilution of cDNA libraries. *Int J Cancer* 1999; 83: 664-669.
14. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. 2002. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 300344. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
15. Bai S, He B, Wilson EM. Melanoma antigen gene protein MAGE-11 regulates androgen receptor function by modulating the interdomain interaction. *Mol Cell Biol* 2005;25: 1238-1257.
16. Askew EB, Gampe RT Jr, Stanley TB, Faggart JL, Wilson EM. Modulation of androgen receptor activation function 2 by testosterone and dihydrotestosterone. *J Biol Chem* 2002; 282: 25801-25816.
17. Bai S, Wilson E.M. Epidermal-growth-factor-dependent phosphorylation and ubiquitinylation of MAGE-11 regulates its interaction with the androgen receptor. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 1947-1963.
18. Mitrunen K, Hirvonen A. Molecular Epidemiology of Sporadic Breast Cancer- The Role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutation Research* 2003; 544: 9–41.
19. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures, 2010 Atlanta, Ga: American Cancer Society 2010.
20. Özmen V. Breast Cancer in the World and Turkey. *J Breast Health* 2008; 4:1-4.

21. Lacey JV Jr, Kreimer AR, Buys SS, Marcus PM, Chang SC. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort, *BMC Cancer* 2009; 9: 8
22. IARC, World cancer report, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008. World Wide Web URL: [http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr\\_2008.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf)
23. Rosen PP, editor. *Rosen's Breast Pathology*. 3 ed: Lippincott Williams & Wilking; 2008; 358-405.
24. Box BA, Russel CA. Breast cancer. In: Casciato DA (ed). *Manual of clinical oncology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; 233-53.
25. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 71:1258-65.
26. Garber J. Risk factors. In: Silva EO, Zumda S. *Breast cancer*. 3rd edition. Oxford: Elsevier Saunders. 2005; 26-53.
27. Courneya KS, Katzmarzyk PT, Bacon E. Physical activity and obesity in Canadian cancer survivors: population-based estimates from the 2005 Canadian Community Health Survey. *Cancer* 2008; 112:2475-82.
28. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF et al. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:923-9.
29. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360:187-95.

30. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with Breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713-27.
31. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-59.
32. Trichopoulos D, Adami HO, Ekblom A, Hsieh CC, Lajou P. Early life events and conditions and breast cancer risk: from epidemiology to etiology. *Int J Cancer* 2008; 122:481-5
33. Tavassoli FA. *Pathology of the Breast* 1st ed. Appleton&Lange 1992; 1-24.
34. Silverberg SG, Masood S. The Breast. In: Silverberg SG, De Lellis RA, Frable W.J ed. *Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology* 3rd ed. Churchill Livingstone, 1997; 575-673.
35. Lester SC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N ed. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: 7th ed. Elsevier Saunders, 2005; 1119-1154.
36. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins R, Dyson M. In: *Gray's Anatomy*. 8th ed. Great Britain, 1995: 4217-4240.
37. Collins LC, Schnitt SJ. Breast. In: Mills SE ed. *Histology for Pathologists*. New York: 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 55-71.
38. Tavassoli FA, Hoefler H, Rosai J, Holland R, Ellis IO. WHO Classification of tumours. Pathology and genetics of tumors of the breast and Female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003; 63-73.
39. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008; 26:2568-81.

40. Su L, Morgan PR, Lane EB. Expression of cytokeratin messenger RNA versus protein in the normal mammary gland and in breast cancer. *Hum Pathol* 1996; 27: 800-6.
41. Böcker W, Moll R, Poremba C, Holland R, Van Diest PJ, Dervan P et al. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Invest* 2002; 82:737-46.
42. Kumar V AAK, Fausto N, Aster JC. *Pathologic Basis of Disease*. 8 ed. Philadelphia: Saunders, 2010; 1065-1094
43. Azzopardi JG. *Problems in breast pathology*. Philadelphia: WB Saunders, 1979; 8-22
44. Faverly D, Holland R, Burgers L. An original stereomicroscopic analysis of the mammary glandular tree. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992; 421:115–119
45. Giacometti L, Montagna W. The nipple and the areola of the human female breast. *Anat Rec* 1962; 144:191–197
46. Huston SW, Cowen PN, Bird CC. Morphologic studies of age-related changes in normal human breast and their significance in the evolution of mammary cancer. *J Clin Pathol* 1985; 38:281–287.
47. Moffat DF, Going JJ. Three dimensional anatomy of complete duct systems in human breast: pathological and developmental implications. *J Clin Pathol* 1996; 49:48–52
48. Collins LC, Schnitt SJ. *Breast: Stacey EM (editor). Histology for Pathologists*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 57-68.
49. Stirling JW, Chandler JA. The fine structure of ducts and subareolar ducts in the resting gland of the female breast. *Virchows Arch* 1977; 373:119–132

50. Haupt B, Ro JY, Schwartz MR. Basal-like breast carcinoma: a phenotypically distinct entity. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:130-133.
51. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80:1188-97
52. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. Prognostic factors in breast cancer college of american pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:966-78.
53. Tavassoli FA. *Pathology of the Breast* 2nd ed. Stamford, Connecticut: Appleton and Lange; 1999; 205-23.
54. Nagle RB, Böcker W, Davis JR, Heid HW, Kaufmann M, Lucas DO et al. Characterization of breast carcinomas by two monoclonal antibodies distinguishing myoepithelial from luminal epithelial cells. *J Histochem Cytochem* 1986; 34:869-81.
55. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilki H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* 2001;160:953-8.
56. Fisher ER, Sass R, Fisher B, Wickerham L, Paik SM. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). I. Intraductal carcinoma (DCIS). *Cancer* 1986; 57:197-208.
57. Silverberg SG, editor. *Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology*. 4 ed. USA: Churchill Livingstone Elsevier; 2005.
58. Fletcher CDM, editor. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. 4 ed. Philadelphia: Saunders, 2013; 1057-1140.
59. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 1997; 80:1798-802.

60. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual 7 ed. Chicago: American Joint Committee of Cancer, Springer Co, 2010:345-76.
61. Erhan Y, Canda T. Meme Hastalıkları Patolojisi ve Meme Kanseri. Mocan Kuzey G (editor). Temel Patoloji. Ankara: Günes Kitabevi, 2007; 22: 705-739.
62. Russo J, Balogh GA, Russo IH. Full-term pregnancy induces a specific genomic signature in the human breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:51-66.
63. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2009; 358-616.
64. Allred DC, Wu Y, Mao S, Nagtegaal ID, Lee S, Perou CM et al. Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. *Clin Cancer Res* 2008; 14:370-8.
65. Campbell LL, Polyak K. Breast tumor heterogeneity: cancer stem cells or clonal evolution? *Cell Cycle* 2007; 6:2332-8.
66. Erdem A. İnvaziv Meme Kanselerinde İntratümöral ve Peritümöral Lenf ve Kan Damarı Dağılım Yoğunluğunun Değerlendirilmesi ve Bunun Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleriyle ve Diğer Prognostik Faktörlerle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, 2012.
67. Page DL, Ellis IO, Elston CW. Histologic grading of breast cancer. Let's do it. *Am J Clin Pathol* 1995; 103:123-4.
68. Lian Y, Sang M, Ding C, Zhou X, Fan X, Xu Y et al. Expressions of MAGE-A10 and MAGE-A11 in breast cancers and their prognostic significance: a retrospective clinical study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138:519-27.

69. Xia LP, Xu M, Chen Y, Shao WW. Expression of MAGE–A11 in breast cancer tissues and its effects on the proliferation of breast cancer cells. *Mol Med Rep* 2013; 7:254-8.
70. Vogel PM, Georgiade NG, Feter BF, Vogel FS, McCarty KS. The correlation of histologic changes in human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981; 104:23-24.
71. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ. WHO Classifikasyon of tumours of the Breast, Fourth Ed. Lyon: IARC Pres; 2012; 8-42.
72. Dabbs DJ. Breast Pathology. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012; 425-443
73. Moinfar F. Essentials of Diagnostic Breast Pathology. New York: Springer, 2007; 180-181
74. Gattuso P, Reddy VB, David O, Spitz DJ, Haber MH. Differential Diagnosis in Surgical Pathology, Second Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010; 723-725.
75. Cheng L, Bostwick DG. Essentials of Anatomic Pathology, Third Ed. New York: Springer, 2011; 1284-1285.
76. Rekhtman N, Bishop JA. Quick Reference Handbook for Surgical Pathologists. New York: Springer, 2011; 21.
77. Hansen JT. Netter's Clinical Anatomy, Sekond Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010; 79-80.
78. O'Malley FP, Pinder SE. Breast Pathology, Sekond Ed. Churchill Livingstone: Elsevier inc, 2006; 159-168, 191-200.
79. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, Davies M, Dunn J. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J Surg Oncol* 2008; 6:61.

80. Tse G, Tan PH, Schmitt F. Fine Needle Aspiration Cytology of the Breast. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2013; 134-136.
81. Ali SZ, Parwani AV. Breast Cytopathology. New York: Springer Science, 2007; 91-103.
82. Tüzüner Ergönül A.B. Meme Karsinomlarında Pten, Pakt, P53 Ekspresyonları ve Klinik, Prognostik Parametrelerle İlişkisi Uzmanlık Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, 2011.
83. Otte M, Zafrakas M, Riethdorf L, Pichlmeier U, Loning T, Jänicke F et al. MAGE-A gene expression pattern in primary breast cancer. Cancer Res 2001; 61:6682-7.
84. Bandić D1, Juretić A, Sarcević B, Separović V, Kujundzić-Tiljak M, Hudolin T et al. Expression and possible prognostic role of MAGE-A4, NY-ESO-1, and HER-2 antigens in women with relapsing invasive ductal breast cancer: retrospective immunohistochemical study. Croat Med J 2006; 47:32-41.
85. Karpf AR, Bai S, James SR, Mohler JL, Wilson EM. Increased expression of androgen receptor coregulator MAGE-11 in prostate cancer by DNA hypomethylation and cyclic AMP. Mol Cancer Res 2009; 7:523-35
86. Lian Y, Sang M, Ding C, Zhou X, Fan X, Xu Y et al. Expression of MAGE–A11 in breast cancer tissues and its effects on the proliferation of breast cancer cells. Tumor 2011; 31:830-834
87. Hou SY, Sang MX, Geng CZ, Liu WH, Lü WH, Xu YY et al. Expressions of MAGE-A9 and MAGE–A11 in breast cancer and their expression mechanism. Arch Med Res 2014; 45:44-51.
88. Huang ZM, Jia ZC, Tang J, Zhang Y, Tian Y, Ni DJ et al. Cross-immunizing potential of tumor MAGE-A epitopes recognized by HLA-A\*02:01-restricted cytotoxic T lymphocytes. BMB Rep 2012; 45:408-13.

89. Piotti KC, Scognamiglio T, Chiu R, Chen YT. Expression of cancer/testis (CT) antigens in squamous cell carcinoma of the head and neck: evaluation as markers of squamous dysplasia. *Pathol Res Pract* 2013; 209:721-6.
90. Xylinas E, Cha EK, Khani F, Kluth LA, Rieken M, Volkmer BG et al. Association of oncofetal protein expression with clinical outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2014; 191:830-41.
91. Sang M, Wu X, Fan X, Sang M, Zhou X, Zhou N. Multiple MAGE-A genes as surveillance marker for the detection of circulating tumor cells in patients with ovarian cancer. *Biomarkers* 2014; 19: 34-42.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

Elazığ'da 1979 yılında orta direk bir ailenin çocuğu olarak dünyaya geldim. Dört erkek kardeşin dördüncüsüyüm. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1997 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanıp 2003 yılında mezun oldum. Bir süre TUS sınavına çalışıp İngilizce sınavında başarısız olunca, 2004 yılında Malatya'nın Pütürge ilçesinde memuriyet hayatım başladı. Kısa bir süre Sağlık ocağında Pratisyen olarak çalıştıktan sonra Sağlık Grup Başkanlığı görevini yürüttüm. 2004 yılında evlendim. Kızım Şevval'in doğumunda 3 ay sonra, 2006 yılında Vatani görevimi yapmak üzere Kocaeli'nin Gölcük ilçesine gittim. Askerlik görevim bitince Pütürge'de 2009 yılına kadar tekrar Sağlık Grup Başkanlığı görevine devam ettim. O yıl ani bir kararla memuriyetten istifa edip tekrar TUS sınavına çalışıp 2010 yılı Haziran ayında Fırat Üniversitesi Patoloji A.D'ında uzmanlık eğitimime başladım ve devam etmekteyim. 8 yaşında Şevval isminde bir kızım ve 8 aylık Nedim Hamza isminde bir oğlum var.