

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ KLİNİĞİ**

Meme Kanserinde Agresif Davranış Özelliği Gösteren Mikropapiller Komponentin Önemi; Mikropapiller Komponent İçeren İnvaziv Duktal Karsinomlar İle İnvaziv Duktal Karsinom, NST Grupları Arasında Kök Hücre Belirteçleri Olan CD133 ve ALDH1'in Ekspresyonunun Prognostik-Prediktif Değeri ve Önemi

Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Ümit Seza TETİKKURT

UZMANLIK TEZİ

DR.YAZGI KÖY

İSTANBUL 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde sahip olduğu akademik bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimin her aşamasına katkı sağlayan eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Ümit Seza Tetikkurt'a,

Bölümümüz idari sorumlusu ve başasistanımız Dr. Esra Paşaoğlu'na,

Önceki başasistanımız Dr. Aslı Kahraman Akkalp'e,

Kısa bir süre de olsa çalışma şansı yakaladığım ve Nöropatoloji'yi sevmemde büyük katkısı olan Prof. Dr. Tarık Tihan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma fırsatı bulduğum; Dr. Mehmet Sar, Dr. Şenay Yalçın, Dr. Meral Uyar, Dr. Aysel Çağlar, Dr. Ali Muhammedoğlu, Dr. Serdar Altınay, Dr. Şule Özsoy, Dr. Funda Emre, Dr. Pelin Demirtürk, Dr. Atay Uludokumacı, Dr. Tuğçe Çay, Dr. Bahar Elezoğlu, Dr. Yiğit Ülgen'e,

Uzmanlık eğitimi sürecinde yolumun kesiştiği asistan arkadaşlarım; Dr. Asouman Chioumet Amet, Dr. Yüksel Ulu, Dr. Uğur İzol, Dr. Deniz Tolga, Dr. Gonca Kavşut, Dr. Çiğdem Öztürk, Dr. Elif Çelik, Dr. Tuğçe Bölme Şavlı ve Dr. Mahmut Çelebi'ye,

Tezimin teknik aşamalarında yardımcı olan Damla Bulut'a,

Bölümümüz laboratuvar ve sekreterlik personeline,

Rotasyonum süresince bilgi ve birikimlerinden faydalandığım İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma ve personeline,

Çalışmamın istatistik çalışmasına katkıda bulunan Rana Konyalıoğlu'na,

Hayattaki duruşuyla ve karakteriyle tanıdığım en özel ve en güçlü kadın olan, büyük şansım ve öğretmenim anneme,

Eksikliğini her an hissettiğim ve bir gün yine buluşacağımızı umduğum babama,

Sevgi ve desteklerini her zaman hissettiren kardeşlerime,

Teşekkür ederim.

Yazgı Köy
İstanbul2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KISALTMALAR.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ.....	5
2.2 MEMENİN ANATOMİSİ.....	6
2.3 MEMENİN HİSTOLOJİSİ.....	7
2.4 MEME KANSERİ.....	7
2.4.1 EPİDEMİYOLOJİ.....	7
2.4.2 ETİYOLOJİ.....	8
2.4.3 LOKALİZASYON.....	9
2.4.4 SEMPTOMLAR.....	9
2.4.5 RADYOLOJİ.....	10
2.5 MEME KARSİNOMUNUN HİSTOLOJİK ALTTİPLERİ.....	10
2.5.1 İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM (İNFİLTRATİF DUKTAL KARSİNOM, NST).....	13
2.5.2 İNVAZİV MİKROPAPİLLER KARSİNOM.....	23
2.6 ALDEHİD DEHİDROGENAZ 1 (ALDH1).....	26
2.7 CD133.....	27
3. MATERYAL-METOD.....	30
3.1 İMMÜNİSTOKİMYASAL BOYAMA.....	32
3.2 İMMÜNREAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	32
3.3 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....	33
4. BULGULAR.....	33

5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ.....	66
7. RESİMLER.....	68
TABLO LİSTESİ.....	82
ŞEKİL LİSTESİ.....	83
RESİM LİSTESİ.....	84
ÖZET.....	85
KAYNAKLAR.....	89

KISALTMALAR

mm: Milimetre

TNM: tümör, nod, metastaz

ER: Östrojen reseptör

PR: Progesteron reseptör

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

NST: No special type

NOS: No otherwise specified

ALDH: Aldehid dehidrogenaz

RAR: Retinoik asit reseptör

RXR: Retinoik x reseptör

PPAR: Peroksizom proliferatif aktive reseptör

H&E: Hematoksilen&Eozin

IDK, NST: İnvaziv duktal karsinom, no special type

MPKİDK: Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom

TDLU: Terminal duktal lobüler ünit

WHO: World Health Organization(Dünya Sağlık Örgütü)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, kadınlarda en sık görülen karsinom olup, kadınlarda kansere bağlı ölümün primer sebebidir(1). Tüm dünyada kadın kanserlerinin % 22'sini, gelişmiş ülkelerde ise % 26'sını oluşturmaktadır. Bu oran, kadınlarda diğer organ kanserlerinin yaklaşık iki katıdır. Gelişmiş ülkelerde 1970'li yıllarda başlayan tıp alanında yaşanan gelişmelere 1990'lı yıllarda toplum taramalarının ve hormon terapilerinin eklenmesiyle hastalığa bağlı ölüm oranları oldukça azalmıştır. Epitelyal tümörlerin çoğunda olduğu gibi meme kanseri sıklığı da yaşla birlikte artmaktadır. Erken evrelerde teşhis edildiğinde, prognozu oldukça iyidir(2).

İnvaziv duktal karsinom, malign meme tümörleri içinde yaklaşık %75 oranı ile tanı alan en geniş gruptur(3,4). Meme kanserinin tübüler, medüller, metaplastik, müsinöz, mikropapiller ve adenoid kistik karsinom gibi daha nadir görülen histolojik alttipleri de bulunmaktadır(5).

İnvaziv mikropapiller karsinom, tüm meme kanserlerinin %2'sinden daha azını oluşturan agresif bir meme kanseri varyantıdır(2). İlk kez 1980 yılında Fisher ve arkadaşları tarafından diğer meme karsinomlarından ayrı bir grup olarak tanımlanmıştır(6). Daha sonra 1993 yılında Petersen ve Tavassoli tarafından morfolojik özellikleri, stromal yapılar içerisinde boşluk oluşturan, fibrovasküler kora sahip tümör hücrelerinin, morül-benzeri kümeleri şeklinde karakterize edilmiştir(7,8). Kim ve arkadaşları tarafından ise morfolojisi endotel ile dōşeli olmayan, içinde hücrelerin mikropapillaya benzeyen küçük kümeler oluşturduğu bir karsinom grubu olarak tanımlanmıştır(9). Mikropapiller karsinom saf bir tip olarak ya da invaziv duktal karsinomun bir komponenti olarak görülebilir(5). Ancak saf ya da mikst formu birbirinden ayırmak için literatürdekesin bir sınır bulunmamaktadır. Bu konuda uzman araştırmacıların bir kısmı tümörün en az %50'si mikropapiller patern gösterdiğinde, bazıları

ise lezyonun tamamını oluşturduğunda 'mikropapiller karsinom' terminolojisini kullanmaktadır(5,8). Pratik olarak tümörün saf tipte tanımlanması için %75'inin mikropapiller morfolojide olmasının yeterli olacağı belirtilmiştir. Ayrıca bazı müsin üreten tümörlerin de bu komponenti içerebileceği bildirilmiştir. Bu özellikteki tümörler 'invaziv mikropapiller müsinöz karsinom, müsinöz karsinom, mikropapiller varyant ya da müsinöz mikropapiller karsinom olarak adlandırılır(5,10). Farklı bir histolojik tip olarak invaziv mikropapiller karsinom, en sık meme, mesane, akciğer, over ve kolorektal bölge karsinomları olarak görülmektedir(9,11,12). Daha az sıklıkla üreter, renal pelvis, ampulla vateri, pankreas, tükürük bezi, tiroid, mide, safra kesesi ve safra kanalı gibi anatomik bölgelerde de görülebilir(13-18). Son yıllarda bu gruptaki tümörlerin giderek önem kazanmasının nedeni, literatürde aksiller lenf nodlarına yayılım ve lenfovasküler invazyon oranlarının invaziv duktal karsinoma göre daha yüksek olması ve bu nedenle agresif prognoza sahip olduğunun bildirilmesidir(19,20). Ancak invaziv duktal karsinoma benzer ya da daha iyi prognozlu olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur(21,22). Klinik önemi nedeniyle cerrahlar ve patologlar tarafından tanınması önemlidir(23).

Kanser, morfolojik ve fonksiyonel olarak farklı özellikteki malign hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıdır. Bu konuda iki model öne sürülmektedir. Kanser başlangıcı ve gelişimini açıklamada geleneksel olarak bilinen birinci model, ardarda gerçekleşen mutasyonlarla dokunun spesifik özelliklerini kaybederek primitif bir fenotip kazanması ve böylece dediferansiye olmasıdır. Bu klonal evrim modeline göre her kanser hücresi tümör oluşturmak için benzer potansiyele sahiptir. İkinci model ise tümör gelişiminde kök hücre benzeri hücrelerin sorumlu olduğunu kabul eden kanser kök hücresi hipotezidir. Buna göre tümörler hiyerarşik olarak yapılanan bu hücrelerin organizasyonu ile oluşur. Tümör başlatıcı hücreler olan kök hücreler piramidin tepesinde yer alır ve proliferasyon kapasitesi yüksek hücreler olarak tümör gelişimini sağlarlar(24,25). Kanser kök hücreleri kendi kendine

yenilenebilen ve farklı hücelere diferansiye olabilen hücrelerdir(26,27). Ayrıca kanser kök hücreleri, tümör hücre heterojenitesi, metastaz, terapötik rezistans ve onkojenik sinyal yollarında önemli rol oynar(28). Farklı tümör tiplerinde ve lösemilerde yapılan çalışmalarla bu hücrelerin sahip olduğu CD133, CD44, CD24, CD166 gibi belirteçler tanımlanmıştır. Solid tümörlerde bunlardan en sık CD133 ve CD44 izole edilmiştir(29,30,31).

Normal meme dokusu terminal duktuler lobüler ünit (TDLU) ile sonlanan duktus yapılarından oluşan komplike bir ağa sahiptir. Bu yapılar puberte ve laktasyon dönemlerinde rejeneratif özellikler gösteren farklı hücre tiplerini içermektedir. Ayrıca hücreler kendi kendine yenilenme ve duktus epiteline, alveolar veya myoepitelyal hücelere farklılaşma kapasitesine sahiptir(32,33,34). Meme kanser kök hücreleri ilk kez 1993 yılında Al-Hajj ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Meme kanserinde önerilen yeni strateji mortalite oranlarını azaltmak için, öncelikle meme kanser hücrelerinin moleküler biyolojisini anlamaktır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar diğer birçok kanserde olduğu gibi meme kanserinde de kök hücrelerin varlığını göstermiştir. Meme kanser kök hücreleri, CD44 ekspresyonunun varlığı ve CD24 ekspresyonunun yokluğu ya da düşük olmasıyla karakterize hücrelerdir (CD44+CD24-/düşük)(26,35). Bu hücrelerin kök hücre benzeri olduğu, invazyon kapasitesinin ve radyasyona direncinin daha yüksek olduğu ve böylece konvansiyonel tedavilere dirence neden olarak, tedavide başarısızlığa yol açtığına inanılmaktadır(36,37,38,39). Meme kanser kök hücreleri, sahip oldukları CD44+/CD24-/düşük yüzey belirteçleri yanında, flow sitometrik yöntemlerde artmış Aldehid dehidrogenaz 1 (ALDH1) ekspresyonuyla da izole edilirler(40). ALDH1 retinolün retinoik aside dönüşümünden sorumlu bir detoksifikasyon enzimidir ve meme kanser kök hücrelerinde güçlü bir belirteçtir(40-43). Meme kanser kök hücrelerinin CD44+/CD24-/düşük ve ALDH1 pozitif fenotipe sahip olduklarında fazlaca tümörojenik özellik kazanarak, tümör oluşturma kapasitelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir(40). Meme kanser kök hücrelerinin ALDH1 ekspresyonu gösterdiği tümörler sıklıkla östrojen reseptör (ER) negatif,

progesteron reseptör (PR) negatif, human epidermal growth faktör reseptör tip-2 (HER2) pozitif olmakta ve bu tümörlerde uzak metastaz daha sık görülmektedir(41,42). ALDH1 pozitif hücreler paklitaksel ve epurubisin gibi konvansiyonelkemoterapötiklere dirençlidir(43).

CD133 (Prominin 1), insanlarda ve kemirgenlerde bulunan ve pentaspan transmembran proteinlerinin üyesi olan bir glikoproteindir(44). CD133 ekspresyonu, hematopoetik kök hücreler, endotelyal progenitör hücreler, nöronal ve glial sistem, erişkin böbrek, meme glandları, trakea, tükürük bezleri, plasenta, sindirim sistemi, testis ve diğer birçok hücrede normal olarak; ayrıca gastrik kanser, glioblastom, skuamöz hücreli karsinom, çeşitli pediatrik beyin tümörlerinde de mevcuttur(44-54). CD133'ün meme kanserlerindeki biyolojik fonksiyonu tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte tümör başlatıcı, hücrel göç ve yeni damar oluşumuna katkısı bilinmektedir(55).CD133 ekspresyonunun triple negatif tip, artmış lenf nodu metastazı oranı ve büyük tümör çap ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Tümörün agresif özelliklerini öngörerek optimal tedavi seçeneklerini değerlendirme için yardımcı olabileceği düşünülmektedir(56,57).

Çalışmamızda patoloji laboratuvarımıza 2010-2016 yılları arasında invaziv meme karsinomu tanısı ile gönderilen parsiyel, basit mastektomi ve modifiye radikal mastektomi materyellerinde tanı alan meme karsinomlu hastaların rezeksiyon materyalleri gözden geçirilerek invaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom olguları belirlenecektir. Bu olgularda CD133, ALDH1 ekspresyon profilleri değerlendirilerek; mikropapiller komponentin ve bu belirteçlerin klinik-patolojik prognostik faktörlerle ilişkisi ve prediktif önemleri araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ

Meme glandlarının gelişimi, fetüsün ventral yüzünde ektoderm kalınlaşmalarının görüldüğü, gestasyonun 5. haftasında başlar. Aksilladan kasığa kadar uzanan bu çizgiler süt çizgileri olarak bilinir. Pektoral bölgedeki küçük bir alan hariç bu çizgi laktiferöz duktusların birleşmesi sonucu regrese olurken meme başı doğuma yakın bir dönemde şekillenir.

Gestasyonun son birkaç haftasında maternal ve plasental kaynaklı steroid etkisiyle fetal meme glandının asiner biriminin epitelyal hücreleri sekretuar aktivite göstermeye başlar. Doğum sırasında maternal ve plasental seks steroidlerinin geri çekilmesi prolaktin sekresyonunu stimüle eder ve böylece kolostrum sekresyonu sağlanır. Bu sırada erkek ve kız yenidoğanda meme glandı tomurcuk halindedir. Yaşamın ilk haftasında maternal ve plasental seks steroidlerinin, prolaktin seviyelerinin azalmasıyla sekretuar aktivite sonlanarak glandlar inaktif hale geçer. Puberteye kadar meme glandları progresif alveoler diferansiyasyon göstermeksizin primer laktiferöz duktuslardan oluşur(54).

Mezenkimal kondansasyon gestasyonun 15. haftasında, meme tomurcuğunun epitelyal yapısının çevresinde oluşur. Epitel kordlarının mezenkimin içerisine doğru ilerlemesiyle meme glandı loblara ayrılır. Fetal dermisin papiller tabakası gelişen epitelyal kordları örterek devam eder ve sonunda duktusları ve dallarını çevreleyen vaskülarize fibröz doku ile lobüller oluşur. Meme tomurcuğundan salgılanan transforming growth faktor-alfa, bir mitojen ve diferansiyasyon faktörü olarak östrojenin meme gelişimindeki etkisini devam ettirir.

Meme tomurcuğunu çevreleyen stroma, hücre matriksi etkileşimini sağlayan TGF-β1' den zengindir. Bazal membran proteini olan kollajen tip 4, meme tomurcuğunun bazal tabaka hücreleri arasında dağılmış halde bulunur. Fetal gelişimin erken dönemlerinde Ki-67 proliferasyon indeksi meme tomurcuğunun boyun kısmındaki epitelyal ve stromal hücrelerde

maksimum düzeydedir. Fetal meme duktus ve tomurcukları sitokeratin 14, 18, 19 ve aktin eksprese ederler. Myoepitelyal hücreler 23.-28. gestasyon haftasında bazal hücrelerden gelişir.

Düşük selülaritede ve daha çok kollajenize olan stroma, retiküler dermisten orijin alan, lobları ve lobçukları kapsayarak meme parankimini cilde bağlayan Cooper ligamanını oluşturur. Aynı zamanda 20.-32. haftada kollajenöz stroma içerisinde yağ dokusu gelişimi olur. Gestasyonun son 2 haftasında lobüloalveolar glandüler yapıların gelişimini takiben oluşan epitelyal kordlarda kanallar oluşur. Laktiferöz duktusların açıldığı kısım çukur şeklindeyken doğuma yakın dönemde evajinasyon göstererek meme ucu normal şeklini alır. Bu dönüşümün yetersizliği sonucunda konjenital inverted nipple gelişir(58).

2.2. MEMENİN ANATOMİSİ

Matür meme dokusu, göğüs duvarında pektoralis major kasının üzerinde ve aksillaya Spence kuyruğu ile uzanım göstererek, ekzantrik konfigürasyonda yerleşmiştir. Sınırları; lateralde serratus anterior kası, inferiorde eksternal oblik kas ve superior rektus kılıfı, medialde sternumdur. Meme boyutu, şekli ve ağırlığı oldukça değişkendir.

Matür meme dokusu her biri değişken boyutta 15-25 adet lobdan oluşur. Bu loblardan çıkan major laktiferöz duktuslar meme başında birbirlerinden bağımsız olarak sonlanır. Meme başı çok katlı skuamöz epitelle örtülüdür ve prepubertal döneme kadar pigmentasyon göstermez. Menarş ile başlayan dönemde melanin sentezi pigmentasyonu başlatır ve gebelikte devam eder. Meme başını çevreleyen areolaya modifiye sebaceöz glandlar olan Montgomery glandları Morgagni tüberkülleri olarak adlandırılan yapılara açılır.

Memenin fonksiyonel glandüler ve duktal elemanları, fibrotik-yağlı doku içerisine gömülmüş durumdadır. Kollajenöz stroma ile yağlı doku oranı fizyolojik ve hormonal faktörlerin etkisiyle yaşa göre değişkenlik gösterir.

Memenin arteriyel dolaşımı internal torasik arter, aksiller arter ve interkostal arterler ile

sağlanır. Venöz drenaj, varyasyonlar göstermekle birlikte genellikle arteriyel sirkülasyonu takip eder. Lenfatik drenaj üç önemli yoldan sağlanır. Drenajın % 75'ini sağlayan en önemli yol aksiller lenf nodlarına uzanan lenfatik kanallardır. İkinci yol; akımın yaklaşık %25'ini sağlayan, pektoralis majör ve interkostal kasları penetre ederek internal torasik lenf nodlarına ulaşan yoldur. Kostovertebral arkta yerleşik posterior interkostal lenf nodlarına ulaşan posterior interkostal lenfatikler üçüncü yolu oluşturur. Ayrıca minör lenfatik kanalların supraklavikular, infraklavikular ve intramammaryan lenf nodlarına drenajı görülebilir(58).

2.3. MEMENİN HİSTOLOJİSİ

Memenin duktal-lobüler sistemi, içte lüminal epitel ve dışta bazal (myoepitelyal) tabakadan oluşan iki tabakalı epitelle döşelidir. Lüminal epitelyal hücreler küboidal ve kolumnar şekilli, eozinofilik sitoplazmalı, uniform oval nükleusludur. Bu hücreler sitokeratin 7, 8, 18 ve 19 gibi düşük molekül ağırlıklı sitokeratinleri eksprese ederler.

Dış tabaka (myoepitel) hücreleri bazen belirsiz olup, basık veya belirgin nükleuslu, berrak sitoplazmalıepiteloid hücreler olarak görülebilirler. Bazı vakalarda iğsi hücreleri taklit eden dens, eozinofilik sitoplazmalı myoid görünümde olabilirler. Belirsiz olduklarında varlıklarını göstermek için S-100, aktin, kalponin, smooth muscle myosin ağır zincir, p63, CD10 ve p75 gibi proteinler kullanılabilir. Üçüncü hücre tipi duktal-lobüler sistem boyunca dağılmış olarak bulunan luminal epitelyal ve myoepitelyal hücrelere dönüşüm kapasitesine sahip progenitör hücrelerdir. Bu hücreler sitokeratin 5 ve 14 eksprese ederler. Kendi kendine yenilenme ve farklı hücre tiplerine dönüşebilme gibi kök hücre karakteristiklerine sahip bu hücreler hem meme gelişiminde hem de karsinogenezde rol oynar(58).

2.4. MEME KANSERİ

2.4.1. EPİDEMİYOLOJİ

Meme kanseri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen kadın malignitesi olupkadınlarda kanser ölümlerinin en sık görülen sebebidir(1). Tüm dünyada kadın

kanserlerinin % 22'sini, gelişmiş ülkelerde ise % 26' sını oluşturmaktadır(2). Kuzey Amerika, Avrupa ve Avusturalya'da 75 yaşından genç kadınların % 6'sında görülmektedir. Sahra altı Afrika, Japonya dahil Güney ve Doğu Asya gibi daha az gelişmiş bölgelerde risk, gelişmiş ülkelerdeki riskin üçte biridir. Risk 1980'li yıllara kadar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde artmış, daha sonra özellikle gelişmiş ülkelerde artmaya devam etmiştir(59).

2.4.2. ETİYOLOJİ

Alkol: Riski az bir oranda arttırmaktadır(64,66).

Sigara: Meme kanseri ile ilişkisi için yeterli kanıt yoktur ancak tütünün anti-östrojen olduğu için koruyucu olabileceği düşünülmektedir(67-71).

Fiziksel Aktivite: Meme kanseri ve fiziksel aktivite arasındaki ilişki menopozdan bağımsızdır. Yüksek aktiviteye sahip kadınlarda riskin %20-40 oranında azaldığı görülmüştür.

Aktivitenin sürekli olması ve özellikle menopozdan sonra devam etmesi riskin azalmasında yararlı olarak bildirilmiştir(72).

Endojen hormonlar: Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda androjenlerin, östrojenlerin ve progesteronların meme tümörlerinin gelişiminde önemli bir rolü olduğunu göstermiştir(73). Bir teoriye göre meme kanseri riski östrojen maruziyetiyle direkt olarak ilişkilidir. Yapılan in vitro çalışmalarda östrojenin meme hücrelerinde proliferasyonu arttırdığı ve apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir. Testosteron ve androstenedionun plazma seviyelerinin yüksek, seks hormon bağlayıcı globulin seviyesinin düşük, östron, östradiol ve serbest östradiol seviyesinin yüksek olduğu postmenopozal kadınlarda meme kanseri gelişim riskinin arttığı görülmüştür.

İkinci teoriye göre ise östrojen ve progesteron seviyelerinin kombine olarak yüksek olduğu hastalarda kanser riski artmaktadır. Menstrüel sıklusta folliküler faza kıyasla luteal faz boyunca meme epitel hücrelerinde proliferasyon olması bu teoriyi desteklemektedir.

Premenopozal kadınlarda meme kanseri riski ile androjen, östrojen ve progesteron seviyeleri arasında net ilişki gösterilememiştir(74-76).

Vücut ağırlığının fazla olduğu ve fiziksel aktivitenin yetersiz olduğu kişilerde insülin direnci gelişimine bağlı olarak artan plazma insülin seviyesi ovaryan ve/veya adrenal seks steroidlerinin sentezini, seks hormon bağlayıcı globulinlerin karaciğer sentezini ve plazma düzeylerini artırır. Özellikle postmenopozal kadınlarda artmış plazma androjenleri adipöz dokuda östrojene dönüşür, buna bağlı olarak da östron ve östradiol seviyelerinin artmasına neden olur(77).

Meme kanseri riskini etkileyen bir diğer etken; fetal hayattaki maruziyetlerdir. Doğum ağırlığının yüksek olması özellikle meme kanseri için yüksek bir risk faktörüdür. İkiz gebeliğin dizigot veya monozigot olması, dizigotik gebeliklerde cinsiyet, meme kanseri riskini etkileyen faktörlerdir(78).

Spesifik maruziyetler: Bu konuda sınırlı bilgi olmakla birlikte Hiroshima ve Nagazaki nükleer patlamalarına özellikle de puberte döneminde maruz kalmış kadınlarda riskin arttığı bildirilmiştir(79).

Tüberküloz tedavisinin, çeşitli spesifik kimyasal ve fiziksel maddelerin riski arttırdığı belirtilmiştir(80). Ayrıca gece çalışan kadınlarda biyolojik ritmin bozulmasına bağlı olarak riskin arttığı bildirilmektedir(81). Hormonal aktiviteyi taklit eden yapay ürünler, retrovirus ve Epstein-Barr virüsleri suçlanan diğer faktörlerdir(82).

2.4.3. LOKALİZASYON

Meme kanseri en sık TDLU'nun epitelyal hücrelerinden gelişir. Sol memede sağ memeye oranla ve üst dış kadranda daha sık görülmektedir.

2.4.4. SEMPTOMLAR

Meme kanserinin kendine özgü spesifik bir semptomu yoktur. Semptomatik hastalarda

ağrılı ya da ağrısız kitle, meme başı akıntısı, distorsiyon, retraksiyon veya ekzema gibi meme başı problemleri görülebilir. Bu durumlar varlığında değerlendirme; klinik muayene, görüntüleme (mamografi ve ultrason) ve ince iğne aspirasyon sitolojisi veya kor iğne biyopsisi gibi doku örneklemesini içeren üç aşamadan oluşmalıdır.

2.4.5. RADYOLOJİ

Mamografi, 35 yaşın altındaki kadınlar hariç tüm hastalarda yapılmalıdır. Mamografik görünüm oldukça değişken olup iyi sınırlı, kötü sınırlı ve spiküle uzantılar gösteren kitleler, parankim deformitesi, kalsifikasyonlar görülebilir. En sık mamografi bulgusu kalsifikasyon içermeyen tümör kitlesidir(2).

Tablo1.1: Radyolojik incelemede malign meme lezyonlarının mammografik görünümü

★ yıldızsı veya sirküler/ kalsifikasyon yok	64%
★ yıldızsı veya sirküler, kalsifikasyon var	17%
★ yalnızca kalsifikasyon	19%

Ultrasonografik incelemede spiküler uzanım, angüler kenarlar, belirgin hipoekojenite, gölgelenme, kalsifikasyonların varlığı, duktus genişlemesi, mikrolobülasyon ve dallanma paterninin görülmesi malignite lehine bulgulardır(83).

Manyetik rezonans görüntüleme, artmış olan anjiogenez sonucunda kan akımının artması ve buna bağlı olarak kontrast tutulumunun artışı, spiküle uzantılar içeren ve halka şeklinde genişleme gösteren düzensiz kitleler malignite şüphesi uyandıran özelliklerdir(84).

2.5. MEME KARSİNOMUNUN HİSTOLOJİK ALT TIPLERİ

Spesifik diferansiyasyon içermeyen invaziv meme kanserleri daha önceleri ‘no otherwise specified’ (NOS) olarak adlandırılırken 2012 WHO sınıflamasına göre ‘no special

type' (NST) olarak adlandırılırlar. İnvaziv meme kanserlerinin pleomorfik karsinom, osteoklastik dev hücreler içeren karsinom, koryokarsinomatöz bulgular içeren karsinom ve melanotik bulgular içeren karsinom gibi özel mikst formları bulunmaktadır. Bunun dışında en sık invaziv lobüler, tübüler, kribriform, metaplastik, apokrin, müsinöz, papiller, mikropapiller karsinom gibi alttipler; medüller, nöroendokrin ve tükürük bezi/ deri eki tipi bulgular içeren karsinomları da bulunmaktadır(103). 2012 WHO sınıflamasına göre histolojik alttipler Tablo 2.1'de aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Meme Karsinomunun Histolojik Alt Tipleri (103).

İnvaziv meme karsinomları (mikroinvaziv karsinom ve invaziv papiller lezyonlar hariç)

İnvaziv duktal karsinom (no special type-NST)

Pleomorfik karsinom

Osteoklast benzeri stromal dev hücreler içeren karsinom

Koryokarsinomatöz özellikler içeren karsinom

Melanotik özellikler içeren karsinom

İnvaziv lobüler karsinom

Klasik lobüler karsinom

Solid lobuler karsinom

Alveoler lobüler karsinom

Pleomorfik lobüler karsinom

Tübülobüler karsinom

Mikst lobüler karsinom

Tübüler Karsinom

Kribriform karsinom

Müsinöz karsinom

Medüller özellikler içeren karsinom

Medüller karsinom

Atipik medüller karsinom

Medüller özellikler içeren invaziv karsinom, NST

Apokrin diferansiye karsinom

Taşlı yüzük hücreli diferansiye karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom

Metaplastik karsinom, NST

Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom

Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom

Skvamöz hücreli karsinom

İğsi hücreli karsinom

Mezenkimal diferansiyasyon gösteren metaplastik karsinom

kondroid diferansiyasyon

osseöz diferansiyasyon

mezenkimal diferansiyasyon, diğer

Mikst metaplastik karsinom

Myoepitelyal karsinom

Nadir tipler

Nöroendokrin özellikler içeren karsinom

Nöroendokrin tümör, iyi diferansiye

Nöroendokrin karsinom, kötü diferansiye (küçük hücreli karsinom)

Nöroendokrin diferansiye karsinom

Sekretuar karsinom

İnvaziv papiller karsinom

Asinik hücreli karsinom

Mukoepidermoid karsinom

Polimorföz karsinom

Onkositik karsinom

Lipidden zengin karsinom

Glikojenden zengin karsinom

Sebaseöz karsinom

Tükürük bezi/ Deri eki tipi tümörler

Silindrom

Berrak hücreli hidroadenom

2.5.1. İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM (İNFİLTRATİF DUKTAL KARSİNOM, NST)

İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık % 40 ile % 75'ini oluşturan en geniş grubudur(2,3). Daha önceden prodüktif fibrozis gösteren duktal karsinom, skirroz karsinom, karsinoma simpleks ve sferoidal hücreli karsinom gibi isimlendirmeler de kullanılmıştır. Bu tümörlerin lobüler tümörlerden farklı olarak meme duktus epitelinden geliştiği düşünülmektedir(2).

Duktal, NST tümörler tüm diğer meme kanseri tipleri gibi 40 yaşından önce nadir görülür(87). Coğrafik, kültürel/ yaşam tarzı, reproduktif değişiklikler ile spesifik tipler arasında ilişki bulunmamaktadır. Atipik duktal hiperplazi ve lobüler hiperplazi özellikle tübüler ve klasik lobüler karsinom gibi spesifik tiplerle ilişkili olarak görülmüştür(88). BRCA1 mutasyonu ile ilişkili olan ailesel meme kanserleri genellikle duktal, NST tipte olup; sporadik formlara göre yüksek mitotik aktivite, itici tarzda sınırlar, belirgin lenfositik infiltrasyon gibi medüller karsinom benzeri özellikler gösterirler. BRCA2 mutasyonu ile ilişkili olanlar da sıklıkla duktal, NST tipte olup, az sayıda tübül yapısı, düşük mitotik aktivite, itici tarzda sınırlara sahiptir(89).

2.5.1.1. Makroskopi

İnvaziv duktal karsinomu diğer invaziv karsinomlardan ve benign tümörlerin bir kısmından ayırmayı sağlayacak klinik bir bulgu yoktur. Farklı olarak; meme başı tutulumu ile ilişkili Paget hastalığında invaziv karsinom genellikle duktal tip karsinomdur. İnvaziv duktal karsinom tipik olarak solid bir tümördür. Çok nadiren nekroz veya hemorajiye bağlı dejenerasyon nedeniyle kistik değişimler görülebilir. Kistik olmayan alanlar yumuşak kıvamda, tebeşirimsi beyaz renkte veya kanamalı görünümde olabilirler. Fibrotik stromadan zengin tümörler beyaz-gri renkte ve oldukça sert kıvamlı olurlar(2).

2.5.1.2. Mikroskopi

Değişken olmakla birlikte bazen minimal stroma içeren, kordlar, kümeler oluşturan veya solid ve sinsityal patern gösteren trabeküler formda dizilmiş hücreler tümörü oluşturur. Tümör hücrelerinde sitoplazma genellikle geniş, eozinofiliktir. Nükleuslar düzenli, uniform veya belirgin nükleolus içeren pleomorfik görünümde olabilirler. Mitotik aktivite olmayabilir ya da yüksek oranda olabilir(2). Vakaların %80' ine duktal karsinoma in situ eşlik eder(90,91). Tümörün tamamı incelendiğinde % 50'den fazlasının duktal karsinom olması durumunda duktal karsinom, NOS adını alır. Duktal karsinomun %10-49' unu farklı bir histolojik tipin oluşturmasıyla mikst duktal ve özel tip olarak adlandırılır(2,3).

2.5.1.3. Prognostik ve prediktif faktörler

Histolojik derece: Histolojik derece invaziv duktal karsinomlarda mikroskopik büyüme paternini ve diferansiyasyonun sitolojik bulgularını tanımlar. En sık kullanılan histolojik derecelendirme sistemleri, Bloom-Richardson ve Elston-Ellis sistemleridir. Elston-Ellis sistemi Modifiye Bloom-Richardson sistemi veya Nottingham kombine gradeleme sistemi olarak da bilinir. Pinder ve arkadaşlarının 465 hasta ile yaptığı bir çalışmada histolojik derece, prognostik bir faktör ve kemoterapi cevabını gösteren bir belirteç olarak görülmüştür. Bu çalışmada Bloom-Richardson ile Nottingham gradeleme sistemi arasında total ve hastalısız sağkalım açısından fark görülmemiştir(92). Invaziv duktal karsinomların çoğunda histolojik ve nükleer grade birbiriyle örtüşmektedir(93). Çok sayıda çalışma, mastektomi uygulanan kötü diferansiye veya yüksek dereceli invaziv duktal karsinomlu hastada düşük dereceli hastalara göre aksiller lenf nodu metastazının ve sistemik rekürrenslerin daha fazla olduğunu göstermiştir(94-103). Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda hastalığın evresine göre prognozun nükleer ve histolojik derece ile korele olduğu gösterilmiştir(94,101,104). Yapılan birçok çalışma, histolojik derece ile sağ kalım arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Oldukça önemli bir prognostik faktör olduğu

için raporda mutlaka belirtilmelidir(105,106).

Histolojik Derecelendirme Metodu: Invaziv duktal karsinomlar ve tüm diğer invaziv tümörler tübül/ gland formasyonu, nükleer pleomorfizm, mitoz sayısına göre derecelendirilir. Nükleer pleomorfizm, glandüler diferansiyasyonu gösteren tübül formasyonu ve mitoz sayısının her biri 1-3 puan üzerinden değerlendirilir. Tübül ve glandüler yapılar değerlendirilirken sadece berrak ve açık lümenli yapılar dikkate alınır. Nükleer pleomorfizm, nükleer boyut ve şeklin çevre meme dokusundaki normal epitelyal hücreler ile karşılaştırılarak değerlendirilmesiyle belirlenir. Mitoz sayısı, piknotik ve hiperkromatik nükleuslar dikkate alınmaksızın 10 büyük büyütme alanındaki mitotik figürlerin sayılmasıyla belirlenir. Bu 3 kriter birlikte değerlendirilerek; Grade 1: iyi diferansiye: 3-5 puan, Grade 2: orta diferansiye: 6-7 puan, Grade 3: kötü diferansiye: 8-9 puan olarak derecelendirilir.

Tablo 2.2: Modifiye Bloom-Richardson Sınıflaması

♣ tübül formasyonu

skor 1: > %75

skor 2: %10-75

skor 3: < % 10

♣ nükleer boyut

skor 1: normal duktal hucreye benzer (eritrositx2-3)

skor 2: intermediate boyut

skor 3: veziküler, büyük nükleus, belirgin nükleol

♣ mitotik indeks (10 BBA/x40, her alan 0.196 mm²)

skor 1: 0-7 mitoz

skor 2: 8-14 mitoz

skor 3: 15 veya daha fazla mitoz

Tümör apı: Tümör apı ortalama 10 mm ile 100 mm arasında değişir. Tümör düzensiz sınırlı, nodüler düzenlenimde olabilir(2). Tümörün sahip olduğu en geniş çap, en önemli prognostik değişkendir(3). Yapılan birçok çalışmada tümör çapı arttıkça aksiller lenf nodlarına metastaz oranı artmaktadır (86-88). Yapılan çalışmalarla tümör boyutu ile TNM evrelemesindeki alt gruplar arasında korelasyon olduğu bulunmuştur(93,107,108). Örneğin; T1 meme karsinomları (≤ 20 mm) 5 mm'lik alt gruplara ayrıldığında, tümör boyutu ile çap, nodal metastaz sıklığı ve prognoz arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur(94,109). Roger ve arkadaşlarının aksiller lenf nodu tutulumu ile tümör çapı arasındaki ilişkiyi göstermek için 534 hasta ile yaptıkları bir çalışmada dağılım, T1a (0-0.5 cm, %3); T1b (0.6-1 cm, %10); (1.1-1.5 cm, %21) ve (1.6-2 cm, %35) şeklinde olmuştur(110). Breast Cancer Surveillance

Consortium'un verilerine göre 40-89 yaş arasında mamografi taramasıyla tanı alan 786.846 meme kanserli kadında; tümör boyutu 0-10 mm, 11-20 mm ve 21-50 mm olarak gruplandırıldığında negatif aksiller lenf nodu oranları sırasıyla; %91.8 mm, %78.2 ve %57.9 şeklinde bulunmuştur(111). Abner ve arkadaşlarının cerrahi ve radyoterapi uygulanmış hastalarda T1 tümörler ile yaptığı bir çalışmada, makroskopik tümör boyutu ile mikroskopik boyut %22 hastada eşit çıkmıştır. Makroskopik boyut, vakaların %31'inde mikroskopik boyuttan daha küçük olup, %47'sinde daha büyük bulunmuştur. Aksiller lenf nodu tutulumu hastaların %21'inde mevcuttur. Tümörün makroskopik boyutunun 1 cm'den küçük olduğu N0 hastalarda rekürrensiz sağkalım %91, 1.1-2 cm olan hastalarda ise %77 olarak bulunmuştur. Bu oran mikroskopik boyutun 1 cm'den küçük olduğu hastalarda %96 ve 1.1-2 cm olan hastalarda %72 olmuştur(112).

Tümör şekli: İnvaziv duktal karsinomların çoğu yıldızsı (spiküle, infiltratif, radyal, serrated), yuvarlak (itici tarzda, kapsüllü) ya da mikst kontürlere sahiptir. Makroskopik olarak ya da mamografi ile incelemede yuvarlak kontürlere sahip tümörler daha iyi prognoza sahiptir. İnfiltratif tümörlerin tanı sırasında boyutları daha büyük ve aksiller lenf nodlarına metastaz oranları daha yüksek olmaktadır. Fokal nekroz içeren ve yıldızsı düzenlenime sahip tümörler daha kötü prognoza sahiptir(113).

Nekroz: Nekroz prognoz için bağımsız bir prediktif faktördür(113,114,117,118,119). Yüksek grade nekrotizan karsinomlu 33 hastada yapılan bir çalışmada, vakaların % 87.9' u bazal-benzeri fenotipte olup, %46.2'sinde myoepitelyal belirteçler pozitifdir. Progresyonsuz sağkalım ortalama 15.5 ay olup 12 hastada lokal rekürrens ve/veya uzak metastaz gelişmiştir. Bu verilere göre nekroz varlığı invaziv meme kanserinde olumsuz bir prognostik faktördür(120).

Apoptotik İndeks: 288 hasta ile yapılan bir çalışmada apoptotik indeks, tümör derecesi, S-faz proliferasyonu, mitotik indeks, hormon reseptörleri ve p53 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur(122).

BCL-2: Bcl-2 ekspresyonu ile prognoz ve tedaviye cevap arasındaki ilişki henüz net değildir. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre: bcl-2 ekspresyonu, hormonal tedaviye daha iyi cevabı ve lenf nodlarının durumuna bakılmaksızın iyi prognozu göstermektedir(123). Berardo ve arkadaşları, yüksek bcl-2 ekspresyonu ile hastalısız sağkalım ve total sağkalım sürelerinin ilişkili olduğunu göstermiştir(124).

Telomeraz: Telomeraz kromozom uçlarına telomerik DNA' yı ekleyen bir enzimdir. Aktivitesinin artması normal hücresel yaşlanma ve ölüm mekanizmalarını engelleyerek ölümsüzlüğe neden olur. Bir çalışmada lenf nodu durumu, tümör çapı ve hormon reseptör durumu ile telomeraz aktivitesi arasında ilişki bulunmamıştır(125). Ancak başka bir çalışmada, lenf nodu negatif olan hastalarda telomeraz aktivitesinin yüksek olması prognozun kötü olduğunu göstermektedir(126).

İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu: Invaziv duktal karsinomlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonunun prognostik önemi henüz tartışmalı bir konudur. Plazma hücrelerinden baskın inflamasyon genellikle medüller karsinomlarda ya da medüller özellikler içeren karsinomlarda belirgindir(127). Belirgin lenfositik reaksiyon içeren nonmedüller duktal karsinomlar kötü diferansiye ve yuvarlak kontürlere sahip olma eğilimindedir. Belirgin lenfositik reaksiyon içeren medüller ve invaziv duktal karsinomlar östrojen ve progesteron reseptörler açısından çoğunlukla negatif olmaktadır. Yapılan bazı araştırmalarda konak cevabını gösteren lenfoplazmositik yanıtın belirgin olmasının prognozunu daha iyi olmasıyla ilişkili olduğu gösterilirken, bazı çalışmalarda önemli bir fark bulunmadığı ve prognoza etkisinin olmadığı gösterilmiştir(93,128).

Lenfatik Tümör Embolisi: Peritümöral lenfatik emboli invaziv duktal karsinomların yaklaşık % 15’inde saptanmaktadır. Yapılan çalışmalarda mastektomi ve meme koruyucu cerrahi uygulanmış lenf nodları negatif hastalarda rutin H&E kesitlerde peritümöral lenfatik emboli saptanmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(109,119,129,130). Lenf nodu negatif ancak peritümöral lenfatik emboli pozitif saptanan hastalarda metastazlar sıklıkla 5 yıldan sonra ve sistemik metastaz şeklinde olmaktadır. Lenfatik tümör embolisi varlığı, lenf nodu negatif hastalarda lokal rekürrens için predispozan değilken meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda artmış rekürrens ile ilişkili olarak görülmüştür(131).

Vasküler İnvazyon: Vasküler invazyon, tümör hücrelerinin arter ya da ven lümeninde bulunmasıdır ve sıklıkla lenfatik invazyon ile birlikte(132,133). Vasküler invazyon varlığında rekürrens daha sık görülmektedir(5).

Anjiogenez: Yüksek mikrovasküler dansite varlığında, invaziv duktal karsinomlarda yüksek histolojik grade görülme ve aksiller lenf noduna metastaz olasılığı artmaktadır(134,135). Bazı araştırmacılara göre yüksek mikrovasküler dansite, büyük tümör çapı, HER2/neu ekspresyonu, ER negatifliği ve tanı anındaki yaşın 50’den genç olması ile ilişkilidir(134-137).

Perinöral İnvazyon: Meme dokusu, prostat ve pankreas gibi nöral yapılardan zengin olmadığı için perinöral invazyon meme tümörlerinin ancak %1’inden azında nadir olarak görülmektedir(138). Yüksek gradeli tümörlerde daha sık görülebilmektedir ancak prognostik açıdan önemi henüz net değildir(5).

Duktal Karsinoma İn Situ: Duktal karsinoma in situ paterni ve dağılımı oldukça değişken olup prognostik öneme sahiptir. Radyoterapi ve lumpektomi uygulanmış hastalarda primer tümörün içinde ve çevresindeki DCIS’ in dağılımı lokal rekürrens riski ile korele ancak

sistemik rekürrens ile ilişkisizdir(139). Komedo tip DCIS ve neoplazmın % 25'inde DCIS varlığı rekürrens riskiniarttırır(140).

Diğer Histolojik Parametreler: Tümör hücreleri tarafından üretilen müsin miktarı ve müsinin tipi, tümör stromasının mukopolisakkarit içeriği, tümör hücrelerinin glikojen içeriği, tümörde kalsifikasyon varlığı ve memede benign veya atipik proliferatif lezyonların varlığı gibi kriterler net olmamakla birlikte potansiyel prognostik indikatörlerdir(5).

Bazal-Benzeri Fenotip: Meme kanserlerinin özellikle CK5, CK5/6, CK14 ve CK 17 gibi yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin eksprese eden grubudur. Genel olarak bu gruptaki karsinomlar ER, PR, HER2 negatifken EGFR eksprese ederler. Bazal-like karsinomlar genellikle premenopozal dönemde ve Afrika kökenli kadınlarda görülür. Yapılan çalışmalarda bazal-like karsinom tanısı alan hastalarda lokal ve sistemik rekürrenslerin daha sık, hastalısız sağkalım ve total sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür(141).

Östrojen / Progesteron Reseptör: Östrojen Reseptör ve Progesteron Reseptör değerlendirmesi meme karsinomunun patolojik değerlendirmesi için temel öneme sahiptir(142). Östrojen Reseptör, östrojen tarafından aktive edilen nükleer transkripsiyon faktörüdür. Meme kanserlerinin yaklaşık % 75'i hormon reseptörleri açısından pozitifdir. Tübüler karsinom, iyi diferansiye duktal karsinom ve klasik invaziv lobüler karsinom gibi düşük dereceli invaziv karsinomlar genellikle. Östrojen Reseptör ve Progesteron Reseptör pozitifdir. Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom, adenoid kistik karsinom ve sekretuar karsinom gibi bazı düşük dereceli invaziv karsinomlar tipik olarak negatifdir. Östrojen Reseptör, tümörün metastatik potansiyelini öngörmez ancak sakın bir klinik gidişe sahip olacağını ve rekürrens süresinin daha uzun olacağını gösterir. Östrojen Reseptör pozitif tümörler daha çok kemik, yumuşak doku ve genitoüriner sisteme metastaz yaparken Östrojen

Reseptör negatif tümörler viseral organlara ve beyine metastaz yaparlar. Östrojen Reseptör ve Progesteron Reseptör, zayıf prognostik ancak endokrin terapi için güçlü prediktif faktörlerdir(143-147).

Rutin pratikte, Östrojen Reseptör ve Progesteron Reseptör formalin fikse, parafine gömülü dokularda immunhistokimyasal yöntemlerle değerlendirilir. Östrojen Reseptör ve Progesteron Reseptör değerlendirmesinde pozitif diyebilmek için tümör hücrelerinin en az %1'inde ekspresyon olmalıdır(5).

HER2: Meme karsinomlarında kalıtsal ya da edinilmiş çeşitli moleküler değişiklikler mevcuttur. Bu değişiklikler kanserin büyümesi ve varlığını sürdürmesini sağlar. HER2, büyüme, anjiogenez, mitozu kolaylaştırma ve invazyon kapasitesini artırma gibi multipl kanser yollarında rol alır. HER2 değerlendirmesinin asıl amacı Trastuzamab (Herceptin) tedavisinden yararlanacak hastaları seçmektir(148).

Meme kanserlerinin % 20'si HER2 pozitifdir. HER2 gen amplifikasyonu varlığı tümör çapı, lenf nodlarının durumu, histolojik dereceden bağımsız, kötü klinik gidişi gösteren prognostik bir faktördür(149).

İrk: 40 yaşından genç Afro-Amerikan kadınlarda beyaz ırktaki kadınlara göre meme kanseri riski daha fazladır. Ancak 40 yaşından sonra durum tersine döner ve beyaz ırktaki kadınlarda daha sık görülür. Afro-Amerikan ırktaki hastalarda tümör boyutu daha büyük ve nekroz içerme oranı daha fazladır. Afro-Amerikan kadınlarda tedaviye yanıt daha kötü, tanı sonrası tedavi almamış hastalarda sağkalım oranı daha kısadır(5).

Genetik Faktörler: Heterozigosite kaybının rekürrens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Spesifik olarak BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan hastaların BRCA mutasyonu içermeyen hastalara göre daha yüksek histolojik grade, Östrojen Reseptör, Progesteron Reseptör ve HER2 negatifliği ve yüksek proliferasyon indeksine sahip olduğu gösterilmiştir. Medüller karsinom sıklığı, yüksek histolojik grade, yüksek mitotik indeks, belirgin lenfositik infiltrasyon ve

yüksek nekroz oranı olasılığı BRCA1 ilişkili tümörlerde BRCA2 ile ilişkili olanlara göre daha fazladır(5).

Bilateralite: Bilateral karsinomu olan hastalarda unilateral karsinomu olan hastalara göre tek ya da her iki memede multisentrik tümör görülme olasılığı daha sıktır(5).

Tarama Yöntemleri ve Görüntüleme: Tümör tarama yöntemi prognozu ve hastalıksız sağkalımı etkilemektedir. Mamografi taramasından önceki dönemlerde, klinik muayene ile taranan hastalarda, kendi kendine muayene ile taranan hastalara göre rekürrensin düşük olduğu gösterilmiştir(150). Mamografi taramasının yapılmasının meme karsinomuna bağlı mortalite oranını düşürdüğü bildirilmiştir(151) Mamografi ile saptanan tümörler, klinik olarak prezente olanlara göre daha küçük boyutlu, düşük gradeli olmakta ve daha az oranda nodal metastaz yapmaktadırlar(152).

Rekürrens Süresi: Lokal rekürrens, tanı yaşının 40 ve daha küçük olması, premenopozal menstrüel durum, yaygın intraduktal komponent ve birden fazla tümör odağı varlığında daha sık görülür. Sistemik rekürrens, metastatik lenf nodu sayısı, yüksek histolojik grade ve lokal rekürrens varlığı ile ilişkilidir(5).

Rekürrens sonrası sağkalım: Rekürrenssiz sağkalım süresi, viseral metastaz, Östrojen Reseptör negatifliği, büyük tümör boyutu, tanı sırasında metastatik lenf nodu varlığı ve tedavi başlandığı dönemdeki menstrüel durum ile ilişkilidir. Sistemik adjuvan terapi uygulanması hastalıksız sağkalım süresini uzatmaktadır(5).

Lokal Radyoterapi: Mastektomi ya da lumpektomi sonrası göğüs duvarına uygulanan radyoterapi lokal rekürrens riskini düşürmektedir(5).

Rekürrensin erken tanınması: Rutin takipler sırasında yapılan görüntüleme ve laboratuvar testleri ile asemptomatik metastazların tespit edilmesi ileri evrede tanı alacak olan rekürrenslere için geçen süreyi azaltmaktadır(5).

2.5.2. İnvaziv Mikropapiller Karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom, stromal boşluklar içerisinde fibrovasküler kora sahip, tümör hücrelerinin morül benzeri kümeler oluşturduğu yapılarla karakterize morfolojik olarak farklı bir meme karsinomu formudur. Bu büyüme paterni lezyonun tamamını oluşturarak pür formda ya da konvansiyonel invaziv duktal karsinomun bir parçası olarak mikst formda görülebilir. Pratik olarak tümörün en az %75' inin mikropapiller formda olması 'pür' olarak kabul edilir. Bazı müsin üreten tümörlerde de mikropapiller büyüme paterni görülmektedir ancak bunun mikropapiller karsinomun ya da müsinöz karsinomun bir varyantı olduğuna dair bir konsensus yoktur. Tanı anındaki yaş 25- 89 arasında değişmekle birlikte ortalama yaş farklı çalışmalarda 46, 48.9, 50, 57 ve 62 olarak bildirilmiştir(8,137,138,139).

Hastalar genellikle ele gelen kitle ve nadiren mamografide mikrokalsifikasyonlar nedeniyle şüpheli görünen lezyonların varlığı ile başvururlar. Ayrıca meme başı çekilmesi, meme başı akıntısı, ciltte kalınlaşma gibi semptomlar da nadiren görülebilir.

Mikropapiller karsinom, histolojik olarak berrak boşluklar içerisinde sıkıca kümelenmiş tümör hücrelerinin lenfovasküler invazyonu taklit eden büyüme paternine sahiptir. Genellikle merkezinde berrak bir boşluk bulunan ve fibrovasküler kora sahip ya da dışı yüzü sıklıkla yıldızsı sınırlara sahip hücre kümelerinden oluşur. Nadiren mikrokistik dilatasyon ya da apokrin diferansiyasyon görülebilir. Neoplastik epitelyal hücreler küboidal ya da kolumnar şekilli, ince granüler ya da eozinofilik sitoplazmalara sahiptir. Nükleer grade genellikle orta veya yüksek derecede ve mitotik aktivite yüksektir(136). Paterakos ve arkadaşları, yaptıkları çalışmayla mikropapiller karsinomların yüksek mitotik aktiviteye sahip olduklarını ve yüksek dereceli tümöral özellikler içerdiğini göstermiştir(10).

Chen ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada mikropapiller özellikler gösteren invaziv karsinomların histolojik gradelerini; % 32'sinde grade 3, % 37'sinde grade 2, % 31'inde grade 1 olarak göstermiştir(156). Kim ve arkadaşlarınının 38 invaziv mikropapiller karsinom ve 217

nonmikropapiller invaziv duktal karsinomu karşılaştırdığı çalışmada; invaziv mikropapiller karsinomların ortalama tümör çapının daha büyük ve lenfovasküler invazyon oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir(9). Yu ve arkadaşları yaş, boyut ve evresi uyumlu olan 144 adet kontrol tümör ve 72 adet invaziv mikropapiller karsinomla yaptığı çalışmada, yaş, boyut ve evre açısından fark olmadığını ancak nükleer derecenin, lenfovasküler invazyon ve ekstrakapsüler yayılımla birlikte lenf nodu metastazının invaziv mikropapiller karsinom grubunda daha yüksek oranda olduğunu göstermiştir(156).

Mikropapiller karsinomlarda perinöral invazyon, nekroz ve lenfositik infiltrasyon gibi bulgular nadiren görülür. Miksoid stroma ve tümör hücre kümeleri içinde psammomatöz kalsifikasyonlar görülebilir. Pür invaziv mikropapiller karsinom nadirdir. Bir seride, 1056 karsinom vakasında mikropapiller alana sahip tümör oranı % 4.83 olarak gösterilmiştir. Mikropapiller komponent oranı; 9 vakada % 25' ten az, 11 vakada %25-%49 arasında, 12 vakada % 50-% 75 arasında, 19 vakada % 75' ten fazla olarak gösterilmiştir ve son grup tüm meme karsinomlarının % 1.80'ini oluşturmaktadır(141). Paterakos ve arkadaşları, 1.287 vakanın 21'ini pür invaziv mikropapiller karsinom olarak tanımlamış ve oranı % 1.7 olarak bildirmişlerdir(10). Pettinato ve arkadaşları, 1.635 karsinom vakasının 62' sinde (%3.8) invaziv mikropapiller komponent bulunduğunu göstermiştir. Mikropapiller komponent, 40 vakada (%64.5) %50-%100 oranında, 12 vakada (%19.4) %25-%50 oranında, 10 vakada (%16.1) %25' ten az oranda görülmüştür(154). Chen ve arkadaşları, invaziv mikropapiller karsinom bulguları gösteren 100 vakada tümördeki mikropapiller morfoloji oranı ; 45 vakada (%45) %75'ten fazla, 26 vakada (%26) %50-%75, 15 vakada (%15) %25-%49 ve 14 vakada (%14) %25' ten az bulmuştur. Aynı çalışmada 68 duktal karsinomda (NST), 2 müsinöz karsinomda ve 1 adet invaziv lobüler karsinomda invaziv mikropapiller komponent izlenmiştir(155).

Histolojik incelemede mikst mikropapiller karsinomlarda, mikropapiller komponent ile duktal karsinom, NST komponenti arasında genellikle keskin bir sınır bulunmaktadır.

İnvaziv mikropapiller karsinom, ince iğne aspirasyonunda fibrovasküler kor içermeyen, yuvarlak-oval şekilli, üç boyutlu ve anguler hücre kümelerinden oluşur.

Yapılan birçok çalışmada invaziv mikropapiller karsinomların çoğunda östrojen reseptör ve progesteron reseptör pozitif bulunmuştur. Marchio ve arkadaşları, 24 pür invaziv mikropapiller karsinom vakasının tümünde östrojen reseptör ve % 83.3'ünde progesteron reseptör ve HER2 vakaların % 4.2' sinde 3+ oranda pozitif olarak bulunmuştur(159). Ki-67 oranı vakaların %24.2' sinde %10-%30, oranında; kalan %45.8' inde %30'dan fazla olarak bulunmuştur. Vakaların bir kısmında p53 pozitif; CK5/6, EGFR ve CK14 genellikle negatiftir.

İnvaziv duktal karsinom, NST, stromanın artefaktif retraksiyonu nedeniyle histolojik incelemede invaziv mikropapiller karsinomu taklit edebilir. Ancak invaziv duktal karsinomda EMA boyanması tümör hücrelerinin oluşturduğu kümelerin sadece iç yüzlerini boyamaktadır.

Yapılan çalışmalar mikropapiller karsinomlarda VEGF-C, TNF-alfa ve TNF-RII ekspresyonunun ve tümör mikrodamar dansitesinin, mRNA düzeylerinin ve anjiogenez ile ilgili bir belirteç olan CD146'nın immünreaktivitesinin arttığı görülmüştür. CD146 aynı zamanda histolojik derece, östrojen reseptör, progesteron reseptör, p53 ekspresyonu ve tümör progresyonu ile de ilişkilidir(160).

Peritümöral lenfovasküler invazyon, invaziv mikropapiller karsinomların %50-70'inde görülmektedir. Hastaların çoğunda tanı anında aksiller lenf nodunda metastaz mevcuttur. Chen ve arkadaşlarının invaziv mikropapiller karsinom ve invaziv duktal karsinom, NST grubunu karşılaştırdığı bir çalışmaya göre invaziv mikropapiller karsinom grubunda lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı daha sık ve tutulan lenf nodu sayısı daha fazladır(155).

Mikropapiller bulgular içeren invaziv duktal karsinomlar daha agresif seyirli ve daha kötü prognoza sahiptir(153).

2.6. Aldehid Dehidrogenaz 1 (ALDH1)

Aldehid dehidrogenaz 1(ALDH1), retinolün retinoik aside dönüşümü ve hücre içi aldehidlerin oksidasyonundan sorumlu bir enzimdir(161). Son yıllarda yapılan çalışmalarla ALDH süper ailesinin 19 farklı gen ve bunların multipl sayıda birleşimlerinden oluşan varyantları tanımlanmıştır. ALDH'nin izoformları, sitozol, nükleus, mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi çeşitli hücresel kompartmanlarda bulunur. ALDH1, ALDH3 ve ALDH8 gibi formları, lipid peroksidasyonunda reaktif aldehidlerin detoksifikasyonundan; ALDH1A1, ALDH1A2 ve ALDH1A3 gibi formları, kök hücre ve progenitör hücre diferansiyasyonundan sorumludur. Ayrıca ALDH, alkilleyici bir ajan olan siklofosamid ve analog kemoterapötik ilaçların inaktivasyonunda rol alır. ALDH1A1, ALDH3A1 ve ALDH7A1 gibi formlar hücrenin yapısal ve osmoregülatör aktivitelerini etkiler. ALDH'nin hücre proliferasyonu ve hücrenin kendi kendini koruması gibi görevleri düzenlemesi nedeniyle kanser kök hücrelerinin tümör progresyonu, fenotipik heterojenite ve tedaviye direnç gibi yeteneklerine katkı sağladığı düşünülmektedir.

Retinoik asit, normal hücrelerde ve kanser hücrelerinde gen ekspresyonunun düzenlenmesinde ve gelişiminde rol oynar. Tümör biyolojisinde, retinoik asit yolağının gen ekspresyonu, apoptotik yolların düzenlenimi ve immün sistem regülasyonu gibi dualistik rol oynadığı görülmüştür. Sitozolik ALDH1A1, ALDH1A2 ve ALDH1A3'ten oluşan ALDH1A ailesi retinaldehidi retinoik aside irreversibl olarak okside eder. Retinoik asit, nükleusa transloke olarak, retinoik asit reseptör (RAR), retinoik X reseptör (RXR) ve peroksizom proliferatör aktive reseptör beta/delta (PPAR/beta/delta) reseptörleri üzerinden 500'den fazla genin transkripsiyonunu düzenler. RAR ve RXR'nin retinoik asit aktivasyonu tümör süpresör

faktörlerin artışı ve hücre siklusunun durmasına neden olur. PPAR reseptörlerin retinoik asit aktivasyonu onkogen ekspresyonunun artışı hücre siklusunun progresyonuna neden olur.

Retinoik asit ilişkili, ALDH1A2 dışındaki ALDH1A1 ve ALDH1A3 izoformlar, hematopoetik ve solid tümörlerle en çok ilişkili ALDH izoformlarıdır. Akciğer ve meme kanserlerinde, kanser hücre migrasyonu ve invazyonunda önemli rol oynarlar. ALDH, kanser hücrelerinde hem ekzojen hem de endojen tehditlere karşı koruyucudur. Substrat spesifik ilaç inaktivasyonu ile koruyucu özellikte, NADPH geridonuşum fonksiyonu ile antioksidan olarak görev yapmaktadır. Mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte siklofosamid, doksorubisin, sisplatin, arbinofuranosil sitidin, temozolomid ve taksan grubu ilaçlara dirençten sorumludur. Ayrıca ALDH, kanser hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu dışında tümör hücre sağkalımı, ksenobiyotiklerin dışarı atılımı, oksidatif stress cevabının gelişmesinde rol oynar.

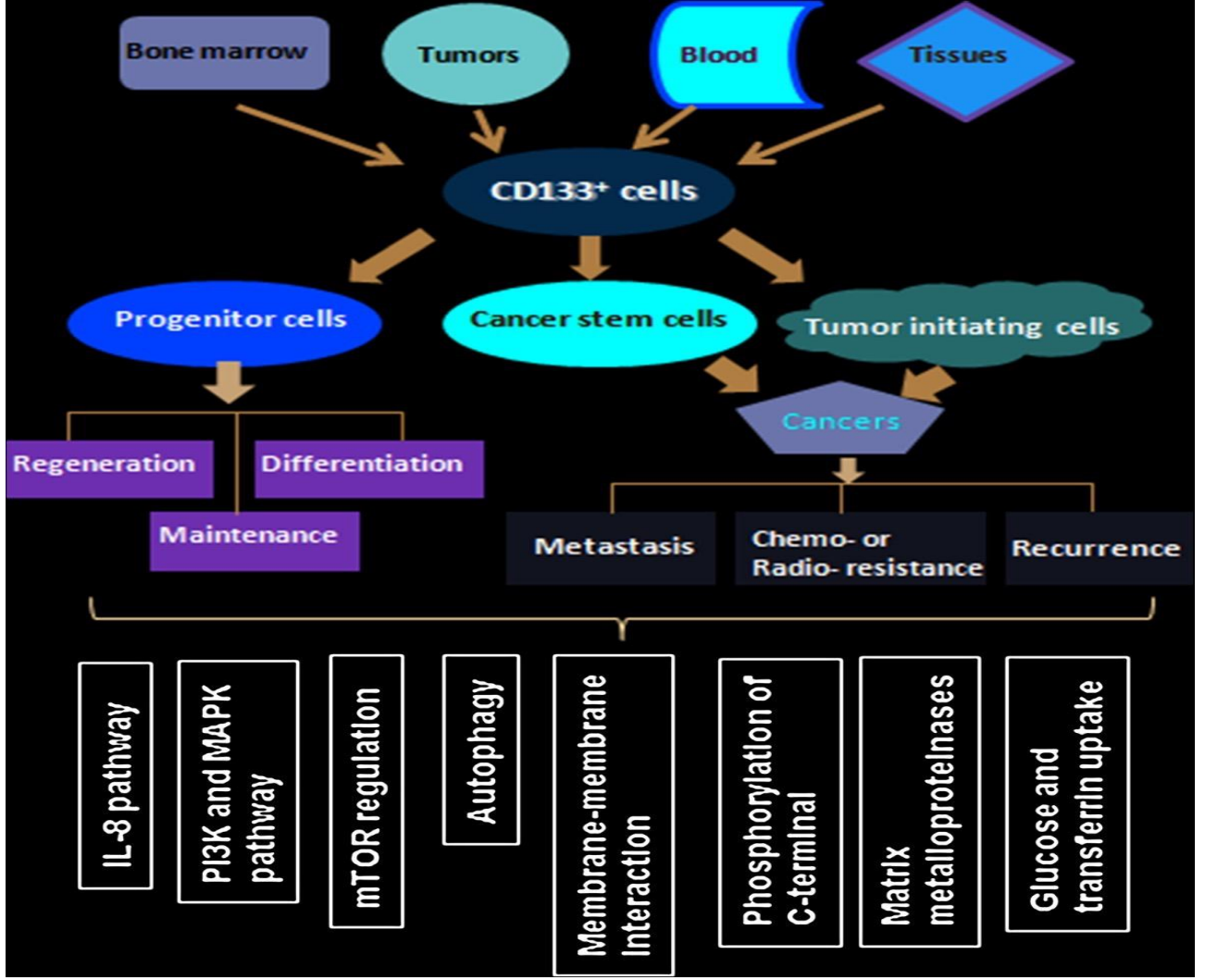
Çeşitli ALDH izoformları metastatik davranışla ilişkilidir. Örneğin; ALDH1A1' in ekspresyonu küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde, özofagus, over, pankreas ve böbrek kanserlerinde in vitro olarak artmış klonojenik aktiviteyle ilişkilidir. Bu izoform, akciğer kanseri, renal kanser ve özofagus kanserinde artmış migratuar aktiviteden; akciğer kanseri, renal kanser, melanom ve özofagus kanserinde in vitro terapi direncinden sorumludur. ALDH1A3, meme kanseri, melanom, pankreas kanseri ve beyin tümörlerinde; ALDH3A1, prostat ve karaciğer kanserinde, ALDH7A1, prostat kanserinde metastatik davranışla ilişkilidir.

Tümör hücrelerindeki aktivitesine ek olarak ALDH'nin, melanom ve oral kanserlerde tümör ilişkili endotelial hücrelerde in vivo ekspresyonu gösterilmiştir. Tümör ilişkili endotelial hücreler, anjiogenik faktörlerin ekspresyonunu artırır ve kanser kök hücrelerinin intravasküler boşluklardan kaçışını sağlar(162).

2.7. CD133 (Prominin 1)

CD133 ya da diğer adıyla Prominin 1, insanlarda kromozom 4'te yerleşik bir genin ürünü olan, 865 aminoasitten oluşan 120 kDa ağırlığında transmembran bir glikoproteindir.

CD133 hem kanser kök hücresinde hem de diferansiye tümör hücrelerinde eksprese edilir. Hücrede özellikle mikrovillus ve diğer plazma membranı protrüzyonlarında lokalize olur. CD133 ekspresyonu hücrenin özelleşmiş fonksiyonlarına, ekstrasellüler ve intrasellüler birçok faktörün etkisine bağlı olarak değişir. Hipoksi, mitokondriyal disfonksiyon veya mitokondriyal DNA'nin deplesyonu CD133 ekspresyonunu artırır(163). Hipoksiye bağlı artmış CD133 ekspresyonu akciğer kanseri, pankreas kanseri ve gliomlarda gösterilmiştir(164,165). Toll-like reseptörlerin bazı alttıplerinin kanser kök hücrelerinde CD133 ekspresyonunu arttırdığını gösterilmesi nedeniyle CD133'un membran reseptörlerinin iletişimde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Hepatosellüler karsinomda portal ven invazyonunun, kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında immunhistokimyasal olarak CD133 ekspresyon pozitifliği ile ilişkili olarak gösterilmiştir. Bu nedenle CD133 pozitif hücrelerin metastatik potansiyelinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Akciğer kanserinde, oral skuamöz hücreli karsinomda CD133 pozitif hücrelerin standart kemoterapiye dirençli olduğu görülmüştür.



Şekil 2.1: CD133+ hücrenin fonksiyonları. CD133+ hücreler kemik iliği, kan, çeşitli dokularda ve tümörlerde bulunur. Kimyasal, fiziksel ya da mutasyonel nedenlerle doku hasarı meydana geldiğinde CD133+ progenitör ya da kök hücreler kendi kendine yenilenme, proliferasyon ve diferansiyasyon özellikleriyle onarımı sağlar. CD133+ kanser kök hücreleri ya da tümör başlatıcı hücreler metastaz, kemo-radyodirençten ve rekürrensten sorumludur. Hücrenin mikroçevresindeki değişimlere cevaben gelişen CD133+ ekspresyonu dinamik ve geri dönüşümlüdür. CD133 glikoz ve transferrin alımı, otofaji, membran-membran etkileşimi ve matriks-metalloproteinaz fonksiyonları gibi birçok hücrenel olayda etkindir(163).

CD133 pozitif hücrelerin, ekstrinsik apoptoz yolağındaki inhibitör bir protein olan FLICE-benzeri inhibitör protein (FLIP) ile ilişkili olarak TGF-beta ve TNF aracılı apoptoza, CD133 negatif hücrelere göre daha dirençli olduğu görülmüştür.. CD133'ü hedef alan faktörler apoptoz ve otofaji sonucunda hücre ölümüne neden olmaktadır.

Kemik iliği, kord kanı ve periferik kandan izole edilen CD133 pozitif hücreler, doku

yaralanması sonucunda tamir mekanizmalarına katılmaktadırlar. Endotelyal progenitor hücreler ve kord kanındaki hücreler hipoksi durumunda preanjiojenik süreci başlatır. Periferik kandan izole edilen CD133 pozitif hücrelerin, spinal kord yaralanması oluşturulan fare modelinde, anjiogeneze, astrogliozise, akson büyümesine ve fonksiyonel geri dönüşüme katkı sağladığı gösterilmiştir(166).

Meme kansinomlarında ALDH1 ve CD133 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bir çalışmada ALDH1 ekspresyonunun tümör boyutu, evre, ER negatifliği, nonluminal subtip, triple negatif meme kanseri ve rekürrens oranı ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada CD133 ekspresyonu tümör çapı, lenf nodu metastazı, evre, ER-PR negatifliği, HER2 pozitifliği, nonluminal subtip, triple negatif meme kansinomu, kemoterapive rekürrens oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. CD133 ve ALDH1 kombine olarak tümör çapı, evre, ER negatifliği, HER2 pozitifliği, nonluminal subtip, triple negatif meme kansinomu ve rekürrens oranı ile ilişkili olarak gösterilmiştir(167). Farklı bir çalışmada; yaş, büyük tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve ileri evre gibi daha agresif özellikler gösteren tümörlerde CD133 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Ancak histopatolojik derece ve in situ duktal kansinom komponent oranı ile ilişki bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada ALDH1 ekspresyonunun tümör çapı ve lenf nodu metastazı ile korele olduğu görülmüştür(168).

3. MATERYAL-METOD

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010-2016 yılları arasında memede invaziv kansinom tanısı nedeniyle ameliyat edilerek modifiye radikal mastektomi, basit mastektomi, parsiyel mastektomi, nipple-areola koruyucu mastektomi, segmenter mastektomi, subkutan mastektomi cerrahisi uygulanan 319 adet vakanın patoloji laboratuvarımızda raporlanan bilgileri incelendi. Bu hastalardan 97 vaka, farklı spesifik alt tiplerin varlığı, doku takibi ve

boyanma artefaktları nedeniyle değerlendirmenin yapılamaması ve bir kısmına ait lam ve blokların arşivde bulunamaması sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 222 adet invaziv duktal karsinom, NST tanılı vakadan 72 tanesi neoadjuvan kemoterapi uygulanmış olduğu için çıkarılarak, 150 adet vakadeğerlendirmeye alındı. Bu olgulara ait lamalar arşivden çıkarılarak H&E boyalı preparatlar tekrar değerlendirildi. İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içerdiği düşünülen invaziv duktal karsinomlar seçildi. Bu olgulardan 67 tanesinde invaziv duktal karsinomla birlikte mikropapiller komponent olasılığı düşünüülerek, her olgu için 1 adet parafin blok seçildi. Seçilen bloğa bu komponentin varlığını doğrulamak amacıyla immünohistokimyasal olarak EMA uygulandı. En az % 1 oranında neoplastik kümelerin periferinde tümör hücre membranlarında EMA ekspresyonunun varlığı, mikropapiller komponent için yeterli olarak kabul edildi(169). 7 olguda mikropapiller komponentin varlığı doğrulandı. Diğer olgularda da tümörü en iyi temsil eden 1 adet parafin blok seçilerek, immünohistokimyasal yöntemle ALDH1 ve CD133 antikoları uygulandı.

İnvaziv duktal karsinom, NST'li 143 hastanın 7 tanesinde, ALDH1 ve CD133 boyları iki kez tekrarlanmasına rağmen kesitler döküldüğü için ve 38 vakada raporda Ki-67 proliferasyon indeksinin değerlendirilmemiş olması nedeniyle, bu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Olgulara ait materyallerin tümör içeren preparatları çalışmadaki tek bir çalışmacı tarafından Nottingham histolojik derecelendirme sistemine göre yeniden değerlendirildi. Olgulara ait demografik özellikler, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, tümörün histolojik tipi, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, cerrahi sınır durumu, patolojik tümör ve lenf nodu evreleri (sırasıyla pT ve pN) ve uzak metastaz durumu hastaların kayıtlarından ve patoloji raporlarından elde edildi.

Olgularda mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomlar ile invaziv duktal karsinom, NST grubu arasında demografik özellikler, tümör lokalizasyonu, tümör çapı,

tümörün Nottingham derecelendirme sistemine göre histolojik derecesi, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı gibi parametreler, ALDH1 ve CD133 boyanma şiddeti ve oranı karşılaştırıldı.

3.1. İMMÜNHİSTOKİMYASAL BOYAMA

Olguların modifiye radikal mastektomi, basit mastektomi, parsiyel mastektomi, nipple-areola koruyucu mastektomi, segmenter mastektomi, subkutan mastektomi materyellerine ait Hematoksilen-Eozin boyalı preparatlar incelenerek, tümörü en iyi temsil eden; nekroz, kanama ve artefaktın en az olduğu doku blokları seçildi. Bu bloklarda immünhistokimyasal olarak CD133 (AC133) (poliklonal, IgG izotip, 1:150; Biorbyt, San Francisco, CA, USA) ve ALDH1 (poliklonal, IgG izotip, 1:150; GeneTex, Irvine, CA, USA) antikorları çalışılmak üzere, 3-4 mikron kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 60 derece sıcaklıktaki etüvde 60 dakika bekletildi. Etüvden alınan kesitler, oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra Ventana BenchMark XT model cihazda multimer teknolojiye dayalı XT DAB V3 protokolüyle otomatik olarak boyandı. Boyama işlemi bittikten sonra cihazdan alınan kesitler 5-10 dakika sabunlu suda yıkandı. Kurutularak %96'lık alkol ve ksilenden geçirilen lamlar, Sakura Tissue Tek Film model otomatik film kapama cihazında kapatıldı.

3.2. İMMÜNREAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Değerlendirmeler Olympus marka U-MDOB3 model 8H16329 seri nolu mikroskopta yapıldı. Değerlendirme daha önce çeşitli çalışmalarda kullanılan yöntem temel alınarak CD133 ve ALDH1 için tümör hücrelerinde; skor 0: hücrelerin tamamında boyanma olmaması; skor 1: hücrelerin %10'undan azında zayıf ya da fokal boyanma; skor 2: hücrelerin %10-50'sinde orta şiddette; skor 3: hücrelerin %50'sinden fazlasında güçlü sitoplazmik boyanma olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak ALDH1 ve CD133 ekspresyonunun pozitif değerlendirme için skorun 2 ve üzerinde olması yeterli kabul edildi (39,40,42,57). Stromal hücrelerde ALDH1

boyanması; negatif ya da stromal hücrelerin %10'undan fazlasında ekspresyon olduğunda pozitif olarak değerlendirildi(178). ALDH1 için erişkin karaciğer dokusu ve CD133 için fetal karaciğer dokusu pozitif kontrol olarak kullanıldı.

3.3 VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların(ortalama standart sapma) yanı sıra, çoklu gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi; alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi; ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji laboratuvarımızda 2010-2016 yılları arasında invaziv duktal karsinom, NST tanılı 98 ve mikropapiller komponent içerdiği gösterilen 7 adet invaziv duktal karsinom olmak üzere toplam 105 vaka çalışmaya dahil edildi.

İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastaların 8'ine (%8,16) basit mastektomi (BM), 3'üne (%3,06) cilt koruyucu mastektomi (CKM), 65'ine (%66,33) modifiye radikal mastektomi (MRM), 3'üne (%3,06) modifiye radikal mastektomi ile birlikte basit mastektomi (MRM+BM), 12'sine (%12,24) nipple areola koruyucu mastektomi (NAKM), 4'üne (%4,08) parsiyel mastektomi (PM), 1'ine (%1,02) segmenter mastektomi (SM), 2'sine (%2,04) subkutan mastektomi (SKM) uygulanmıştır. Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomlu hastaların 6'sına (%85,71) MRM ve 1'ine SM (%14,29) uygulanmıştır. Yukarıda belirtilen Invaziv duktal karsinom, NST tanılı hastalardan bilateral tümöre sahip olan 3 hastaya MRM ve BM, 2 hastaya da bilateral MRM uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen vakalarda invaziv duktal karsinom, NST tanısı alan 98 vakanın 96'sı (% 97,96) kadın, 2'si (% 2,04) erkek; mikropapiller komponent içeren 7 vakanın (%100) tamamı kadındır. İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir(p=0,703).

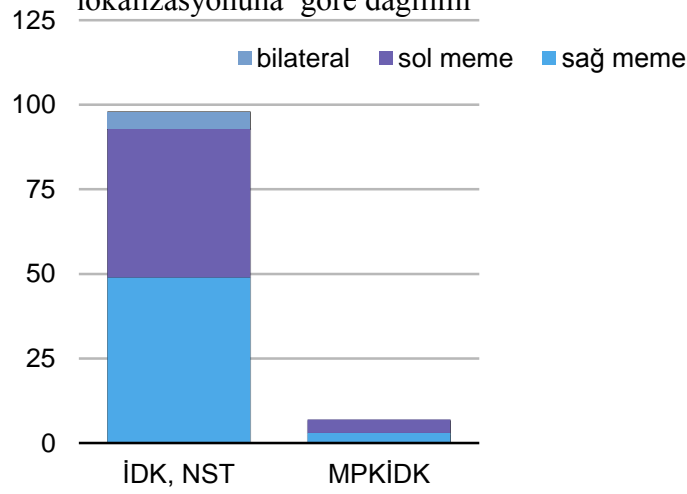
İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastaların yaş ortalaması 52,08±13,39, yaş aralığı 24 ile 78 arasındadır. Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastaların yaş ortalaması 50,86±7,56 olup, yaş aralığı 42 ile 60 arasındadır. İnvaziv duktal karsinom, NST ile mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomlar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark görülmemiştir(p=0,812)(Tablo4.1).

Tablo 4.1: invaziv duktal karsinom,NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomlu hastaların yaş dağılımı

	N	ort.	SS	min.	max.	
invaziv duktal karsinom, NST	98	52.08	13.39	24	78	p=0,812
mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom	7	50.86	7.56	42	60	

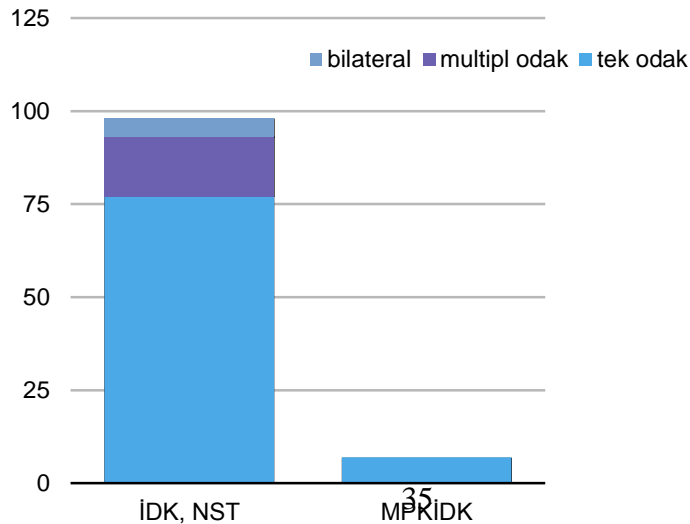
İnvaziv duktal karsinom, NST (İDK, NST) tanılı hastaların tümör yerleşimi 49'unda (%50,00) sağ meme, 44'ünde (%44,89) sol meme, 5'inde (%5,10) bilateraldir. Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomlu (MPKİDK) hastaların tümör yerleşimi 3'ünde (%42,86) sağ meme, 4'ünde (%57,14) sol meme yerleşimlidir. İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının tümör lokalizasyonuna göre dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,788)(Şekil 4.1).

Şekil 4.1: İnvaziv duktal karsinom, NST ve Mikropapiller
komponent içeren invaziv duktal
karsinom gruplarının tümör
lokalizasyonuna göre dağılımı



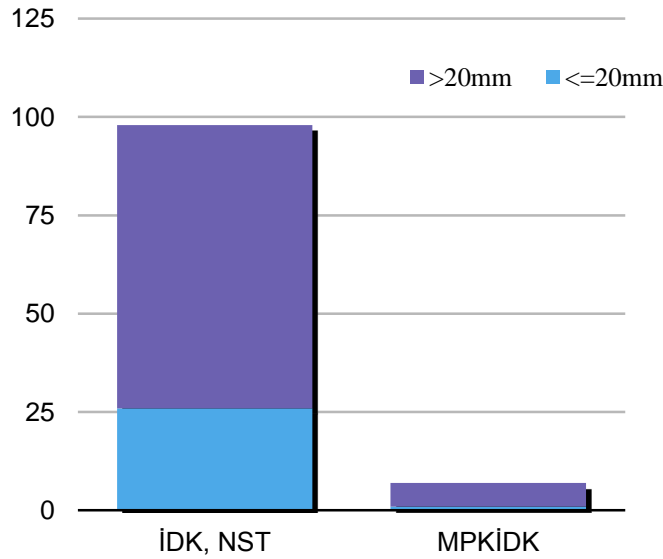
İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastaların 77'sinde tümör (%78,57) tek odak, 16'sında (%16,32) multipl odak, 5'inde (%5,10) bilateral olarak görülmüştür. Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastaların tamamında tümör tek odak olarak görülmüştür. İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının fokalite dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,392$)(Şekil 4.2).

Şekil 4.2: İnvaziv duktal karsinom, NST ve Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının tümör fokalitesine göre dağılımı



İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastalarda ortalama tümör boyutu 27,42 mm±11,62mm; mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastalarda 31,29±14,5 mm'dir. İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastaların 26'sında (%26,53) tümör boyutu 2 cm ve altında; 72'sinde (%73,47) 2 cm'nin üzerindedir. Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastaların 1'inde tümör 2 cm'nin altında (15 mm) (%14,29); 6'sında 2 cm'nin (%85,71) üzerindedir. İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastalar arasında tümör boyutu dağılımı açısından fark görülmemiştir(p=0,474)(Şekil 4.3;Tablo 4.2).

Şekil 4.3: İnvaziv duktal karsinom,NST ve Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastalarda tümör boyutu dağılımı

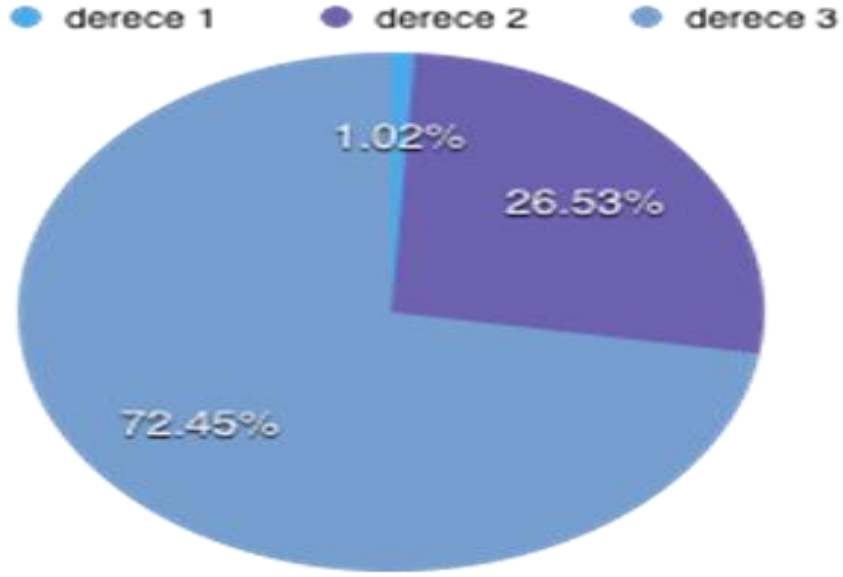


Tablo 4.2: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastalarda tümör boyutuna göre dağılımı

		≤ 20 mm	> 20 mm	
invaziv duktal karsinom, NST	sayı	26	72	p=0,474
	oran	26.53%	73.47%	
mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom	sayı	1	6	
	oran	14.29%	85.71%	

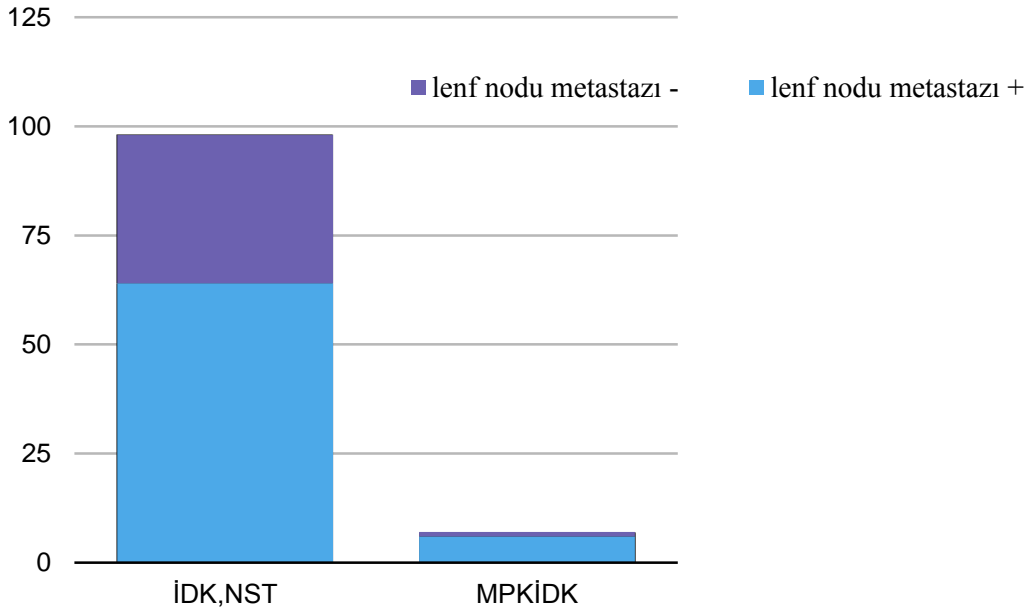
İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastaların 1'i (%1,02) Nottingham histolojik derece 1(Resim 1), 26'sı (%26,53) histolojik derece 2(Resim 2), 71'i (%72,45) histolojik derece 3 (Resim 3); mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastaların tamamı histolojik derece 3'tür (Resim 4,5,6). İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastalar arasında histolojik derece dağılımı arasında anlamlı fark görülmemiştir(p=0.273)(Şekil4.4).

Şekil 4.4: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastalar arasında histolojik derece dağılımı



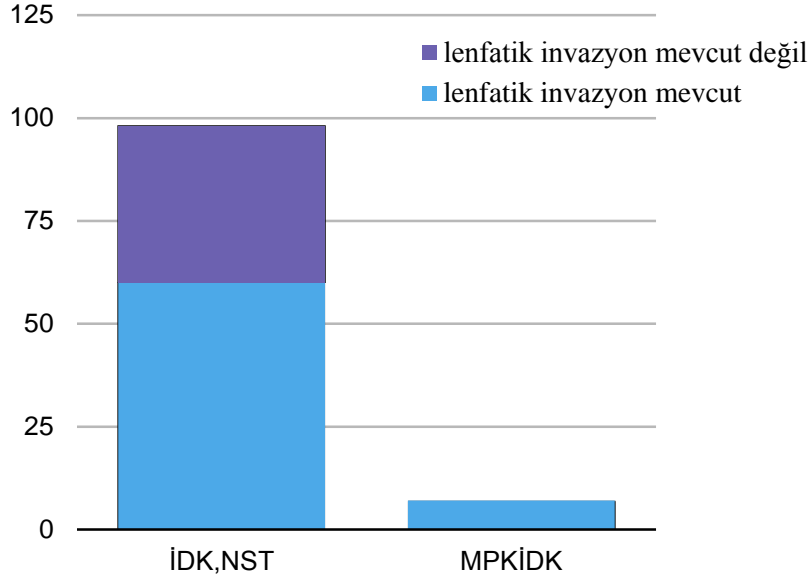
İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastaların 64'ünde (%65,31) lenf nodu metastazı pozitif, 34'ünde (%34,69) lenf nodu metastazı negatiftir. Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastaların 6'sında (%85,71) lenf nodu metastazı pozitif, 1'inde (%14,29) lenf nodu metastazı negatiftir. İnvaziv duktal,NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv karsinom gruplarının lenf nodu metastazı dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir($p=0,268$)(Şekil4.5).

Şekil 4.5: İnvaziv duktal karsinom,NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının lenf nodu metastazı açısından dağılımı



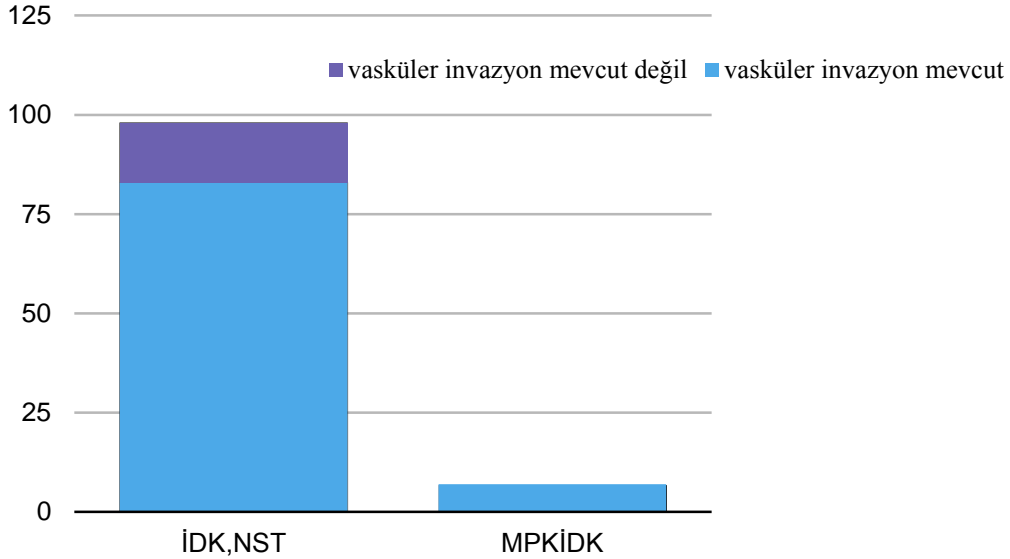
İnvaziv duktal karsinom, NST tanıılı hastaların 60'ında (%61,22) lenfatik damar invazyonu mevcut,38'inde (%38,78) lenfatik invazyon mevcut değildir. Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanıılı hastaların 6'sında (%85,71) lenfatik damar invazyonu mevcut, 1'inde (%14,29) lenfatik invazyon mevcut değildir. İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının lenfatik invazyon dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir($p=0,195$)(Şekil 4.6).

Şekil 4.6: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının lenfatik invazyon durumuna göre dağılımı



İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastaların 23'ünde (%23,47) vasküler invazyon mevcut, 75'inde (%76,53) vasküler invazyon mevcut değildir. Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastaların 2'sinde (%28,57) vasküler invazyon mevcut, 5'inde (%71,43)vasküler invazyon mevcut değildir. İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının vasküler invazyon dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,759$)(Şekil4.7).

Şekil 4.7: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının vasküler invazyon durumuna göre dağılımı



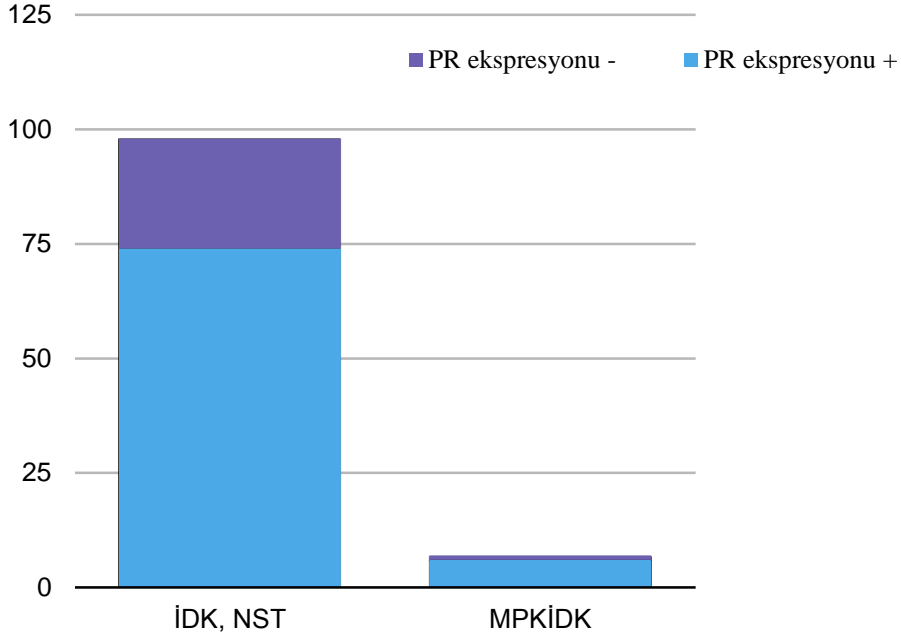
İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastaların 83'ünde (%84,69) ER (östrojen reseptörü) ekspresyonu mevcut, 15'inde (%15,31) ER ekspresyonu mevcut değildir.

Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastaların 7'sinde (%100) ER ekspresyonu mevcuttur. İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının ER ekspresyonu dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,264$).

İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastaların 74'ünde (%75,51) PR(progesteron reseptör) ekspresyonu mevcut, 24'ünde (%24,49) PR ekspresyonu mevcut değildir.

Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastaların 6'sında (%85,71) PR ekspresyonu mevcut, 1'inde (%14,29) PR ekspresyonu mevcut değildir. İnvaziv duktal karsinom,NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının PR ekspresyonu dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,541$)(Şekil4.8).

Şekil 4.8: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının PR ekspresyonu açısından dağılımı



İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastaların 29'unda (% 29,59) HER2

amplifikasyonu mevcut, 47'sinde (%47,96) HER2 amplifikasyonu mevcut değildir.

Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastaların 1'inde (% 14,29)

HER2 amplifikasyonu mevcut, 5'inde (%7,43) HER2 amplifikasyonu mevcut değildir.

İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastaların 22'sinde (%22,44) ve mikropapiller komponent

içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastaların 1'inde HER2 ekspresyonu 2+ olarak

değerlendirilmiş; ancak laboratuvarımızın rapor tarihi ve mevcut şartlarında in-situ

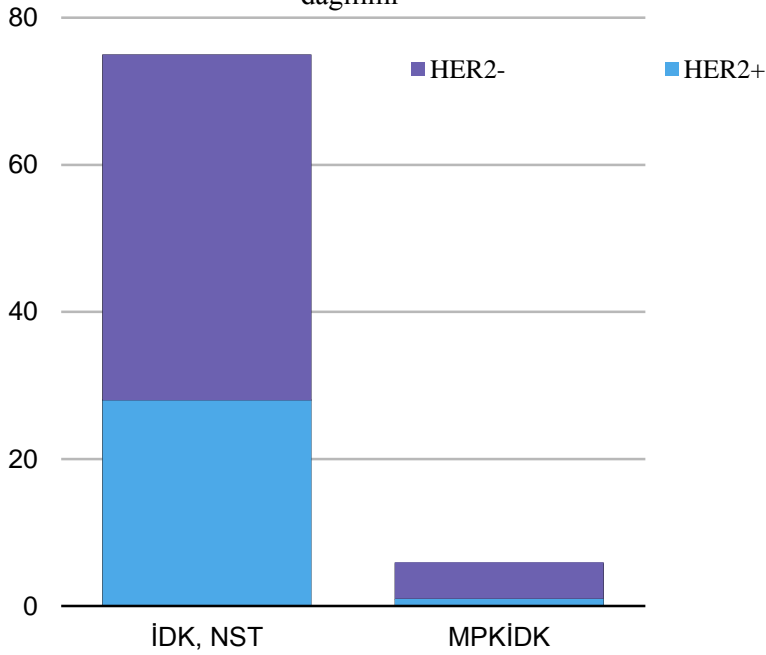
hibridizasyon yapılamadığı için sonucu değerlendirilememiştir. İnvaziv duktal karsinom, NST

ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının mevcut HER2

amplifikasyon dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir

(p=0,484)(Şekil 4.9).

Şekil 4.9: İnvaziv duktal karsinom, NST ve Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının HER2 amplifikasyonu açısından dağılımı



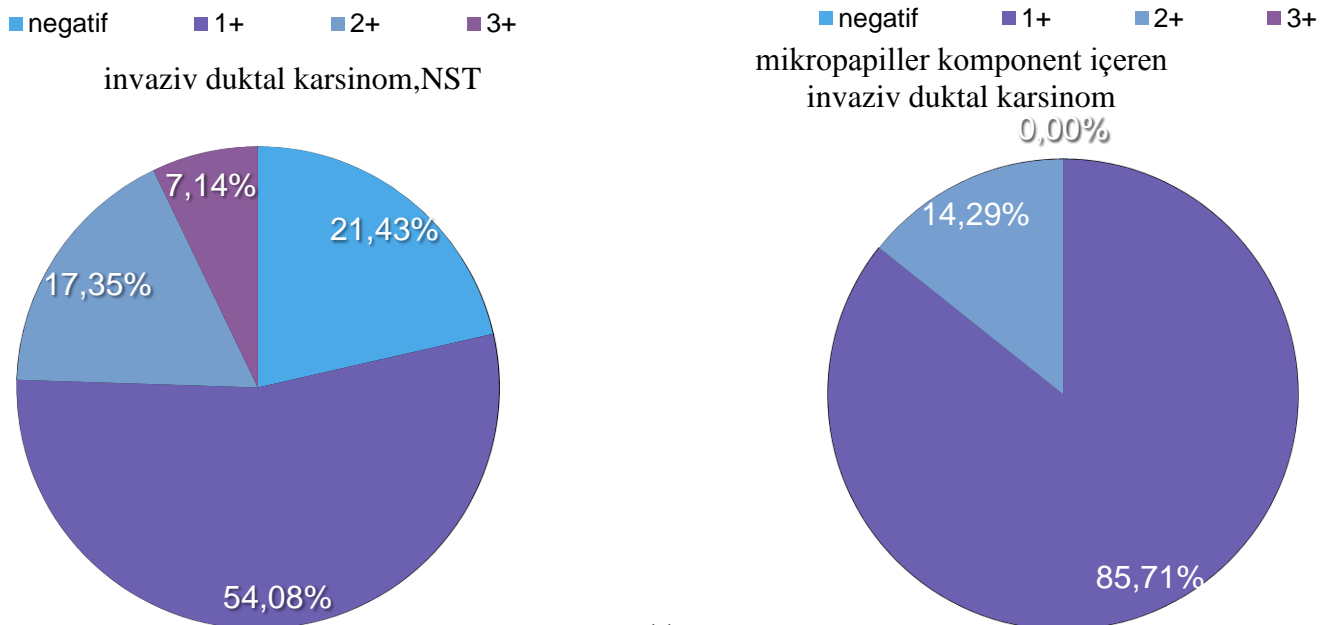
İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastalarda ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi %24,97 \pm 19,06; mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastalarda ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi %18,14 \pm 7,8 olarak görülmüştür. İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının Ki-67 proliferasyon indeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir(p=0,350)(Tablo 4.3).

Tablo 4.3: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının Ki-67 proliferasyon indekslerinin dağılımı

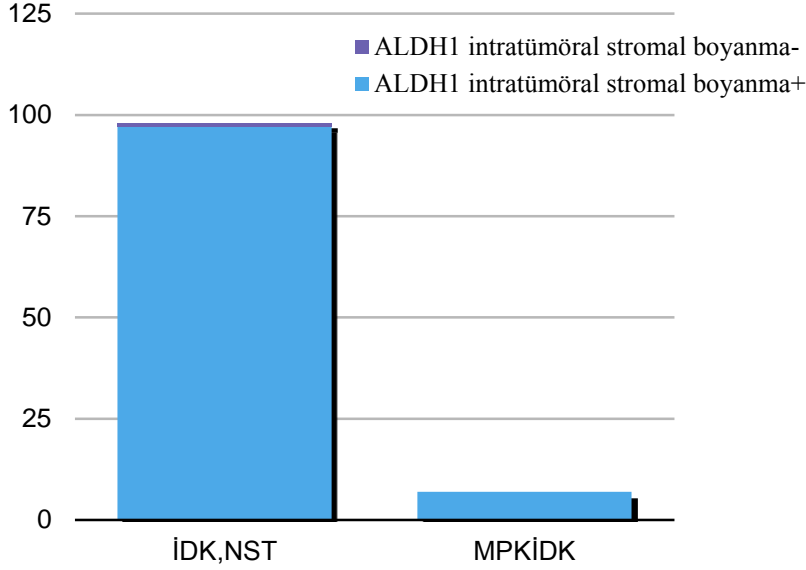
	Vaka Sayısı	Ortalama Değer	Standart Sapma	Minimum Değer	Maksimum Değer
invaziv duktal karsinom, NST	98	24.97	19.06	3%	80%
mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom	7	18.14	7.8	10%	30%

Tümör alanında ALDH1 ekspresyonu invaziv duktal karsinom, NST tanı hastaların 21'inde(%21,43) negatif(Resim 7); 53'ünde(%54,08) 1+(Resim 8), 17'sinde(%17,35) 2+(Resim 9); 7'sinde(%7,14) 3+(Resim 10) boyanma göstermiştir. ALDH 1 ekspresyonu mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanı hastaların 6'sında(%85,71) 1+(Resim 11); 1'inde(%14,29) 2+ olarak değerlendirilmiştir. İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının tümöral ALDH1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir($p=0,362$)(Şekil 4.10).

Şekil 4.10: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının tümöral ALDH1 boyanma dağılımı



Şekil 4.11: İnvaziv duktal karsinom,NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının intratümöral stromal ALDH1 boyanma dağılımı



İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastaların tümör içinde yer alan(intratümöral) stromal ALDH1 boyanması vakaların 97'sinde (%98,98) pozitif (resim 9), 1'inde (%1,02) negatif olarak görülmüştür. Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastaların intratümöral stromal ALDH1 boyanması vakaların tamamında (%100)) pozitif olarak görülmüştür. Ancak boyanmalar duktus çevresindeki alanlara nispeten tümörün interstisyel stromal alanında daha belirgin görülmüştür. Sadece 1 vakada negatiflik olmasının istatistiksel olarak anlamı olmayacağından karşılaştırma yapılmamıştır (Şekil 4.11). Tümör çevresinde yer alan stromal (peritümöral) boyanma her iki grupta vakaların tamamında izlenmiştir. Gözlenen boyanmalar peritümöral alanda duktuslar çevresinde yoğunlaşmaktadır.

Her iki gruptaki (İDK, NST+MPKİDK) vakaların tamamı incelendiğinde tümöral ALDH1 boyanması negatif olan 21 hastanın yaş ortalaması $49,76 \pm 14,96$; 1+ şiddette boyanma gösteren 59 vakanın yaş ortalaması $51,92 \pm 12,15$; 2+ şiddette boyanma gösteren 18 vakanın yaş ortalaması $55,33 \pm 14,58$, 3+ şiddette boyanma gösteren 7 vakanın yaş ortalaması $50,86 \pm 11,31$

olarak görülmüştür. ALDH1 ekspresyonuna ait tümörde negatif, 1+, 2+, 3+ gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,611)(Tablo 4.4).

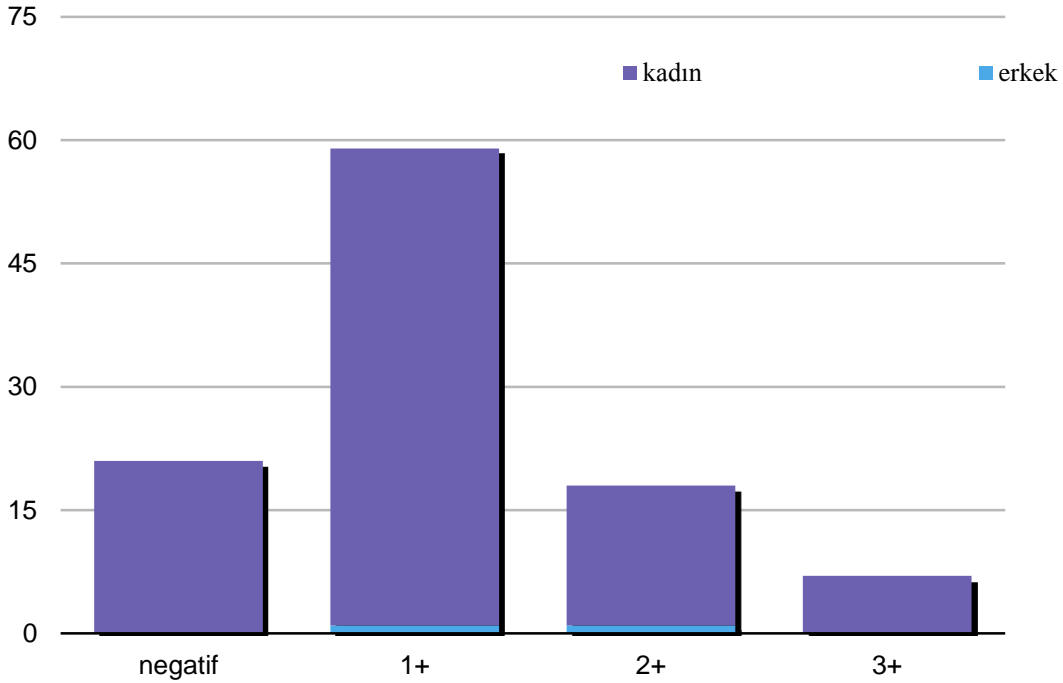
Tablo 4.4: ALDH1 boyanma şiddeti ile vaka sayısı ve yaş ortalamalarının dağılımı

	ALDH1 negatif	ALDH1 1+	ALDH1 2+	ALDH1 3+	
vaka sayısı	21	59	18	7	p=0,611
yaş ortalaması	49,76	51,92	55,33	50,86	
standart sapma.	14,96	12,15	14,58	11,31	

Tümöral ALDH1 boyanması negatif olan 21 hastanın tamamı (%100) kadın, 1+ şiddette boyanma gösteren 59 vakanın 1'i (%1,69) erkek, 58'i (%98,31) kadın; 2+ şiddette boyanma gösteren 18 vakanın 1'i (%5,56) erkek, 17'si (%94,44) kadın; 3+ şiddette boyanma gösteren 7 vakanın tamamı (%100) kadın olarak gözlenmiştir. ALDH1 tümöral negatif, 1+, 2+, 3+ gruplarının cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,606)(Şekil 4.12).

ALDH1 ile boyanma görülmeyen 21 vakanın 7'sinde (%33,33) tümör boyutu 20 mm veya altında, 14'ünde (%66,67) 20mm'nin üstünde; 1+ şiddette boyanan 59 vakanın 16'sında (%27,12) tümör boyutu 20 mm veya altında, 43'ünde (%72,88) tümör boyutu 20 mm'nin üstünde; 2+ şiddette boyanan 18 vakanın 4'ünde (%22,22) tümör boyutu 20 mm veya altında, 14'ünde (%77,78) tümör boyutu 20 mm'nin üstünde; 3+ şiddette boyanan 7 vakanın 7'sinde (%100) tümör boyutu 20 mm'nin üzerindedir. ALDH1 tümöral boyanma negatif, 1+, 2+, 3+ gruplarının tümör boyutu dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,356)(Tablo 4.5).

Şekil 4.12: ALDH1 boyanma şiddetinin cinsiyete göre dağılımı



Tablo 4.5: Tümör boyutu ile ALDH1 boyanma şiddeti arasındaki dağılım

	negatif	+1	+2	+3	
≤20 mm	7	16	4	0	p=0,356
>20 mm	14	43	14	7	
TOPLAM	21	59	18	7	

ALDH1 ile boyanma görülmeyen 21 vakanın 7'si (%33,33) histolojik derece 2, 14'ü (%66,67) histolojik derece 3; +1 şiddette boyanma gösteren 59 vakanın 1'i (%1,69) histolojik derece 1; 12'si (%20,34), histolojik derece 2; 46'sı (%77,97) histolojik derece 3; 2+ şiddette boyanma gösteren 18 vakanın 6'sı (%33,33) histolojik derece 2; 12'si (%66,67) histolojik derece 3; 3+ şiddette boyanma gösteren 7 vakanın 1'i (%14,29) histolojik derece 2; 6'sı (%85,71) histolojik derece 3'tür. ALDH1 tümöral negatif, 1+, 2+, 3+ gruplarının histolojik derece dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,777) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: ALDH1 boyanma şiddeti ile histolojik derece arasındaki dağılım

	ALDH1 negatif	ALDH1 1+	ALDH1 2+	ALDH1 3+	
histolojik derece 1	0	1	0	0	p=0,777
histolojik derece 2	7	12	6	1	
histolojik derece 3	14	46	12	6	
TOPLAM	21	59	18	7	

ALDH1 ile boyanma görülmeyen 21 vakanın 14'ünde (%66,67) lenf nodu metastazı mevcut, 7'sinde (%33,33) lenf nodu metastazı mevcut değil; 1+ şiddette boyanma gösteren 59

vakanın 40'ında (%67,80) lenf nodu metastazı mevcut, 19'unda (%32,20) lenf nodu metastazı mevcut değil; 2+ şiddette boyanma gösteren 18 vakanın 10'unda (%55,56) lenf nodu metastazı pozitif, 8'inde (%44,44) lenf nodu metastazı mevcut değil; 3+ şiddette boyanma gösteren 7 vakanın 6'sında (%85,71) lenf nodu metastazı mevcut, 1'inde lenf nodu metastazı mevcut değildir. ALDH1 tümöral negatif, 1+, 2+, 3+ gruplarının lenf nodu metastazı dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,537$).

ALDH1 ile boyanma görülmeyen 21 vakanın 14'ünde (%66,67) lenfatik invazyon mevcut, 7'sinde (%33,33) lenfatik invazyon mevcut değil; 1+ şiddette boyanma gösteren 59 vakanın 37'sinde (%62,71) lenfatik invazyon mevcut, 22'sinde (%37,29) lenfatik invazyon mevcut değil; 2+ şiddette boyanma gösteren 18 vakanın 10'unda (%55,56) lenfatik invazyon mevcut, 8'inde (%44,44) lenfatik invazyon mevcut değil; 3+ şiddette boyanma gösteren 7 vakanın 5'inde (%71,43) lenfatik invazyon mevcut, 2'sinde lenfatik invazyon mevcut değildir. ALDH1 tümöral negatif, 1+, 2+, 3+ gruplarının lenfatikdamar invazyon dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,858$).

ALDH1 ile boyanma görülmeyen 21 vakanın 2'sinde (%9,52) vasküler invazyon mevcut, 19'unda (%90,48) vasküler invazyon mevcut değil; 1+ şiddette boyanan 59 vakanın 15'inde (%25,42) vasküler invazyon mevcut, 44'ünde (%74,58) vasküler invazyon mevcut değil; 2+ şiddette boyanan 18 vakanın 6'sında (%33,33) vasküler invazyon mevcut, 12'sinde (%66,67) vasküler invazyon mevcut değil, 3+ boyanan 7 vakanın 2'sinde (%28,57) vasküler invazyon mevcut, 5'inde (%71,43) vasküler invazyon mevcut değildir. ALDH1 tümöral negatif, 1+, 2+, 3+ gruplarının vasküler invazyon dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,329$)(Tablo 4.7).

Tablo 4.7: ALDH1 boyanma şiddeti ile lenf nodu metastazı, lenfatik invazyon ve vasküler invazyon dağılımı arasındaki ilişki

		ALDH1 negatif	ALDH1 1+	ALDH1 2+	ALDH1 3+	
lenf nodu metastazı	+	14	40	10	6	p=0,537
	-	7	19	8	1	
lenfatik invazyon	+	14	37	10	5	p=0,858
	-	7	22	8	2	
vasküler invazyon	+	2	15	6	2	p=0,329
	-	19	44	12	5	

ALDH1 ile boyanma görülmeyen 21 vakanın 17'sinde (%80,95) ER ekspresyonu mevcut, 4'ünde (%19,05) ER ekspresyonu mevcut değil; 1+ şiddette boyanma gösteren 59 vakanın 55'inde (%93,22) ER ekspresyonu mevcut, 4'ünde (%6,78) ER ekspresyonu mevcut değil; +2 şiddette boyanma gösteren 18 vakanın 14'ünde (%77,78) ER ekspresyonu mevcut, 4'ünde (%22,22) ER ekspresyonu mevcut değil; 3+ şiddette boyanma gösteren 7 vakanın 4'ünde (%57,14) ER ekspresyonu mevcut, 3'ünde (%42,86) ER ekspresyonu mevcut değildir. ALDH1 tümöral negatif, 1+, 2+, 3+ gruplarının ER ekspresyonu dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,054)(Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Östrojen Reseptör ekspresyonu ile ALDH1 boyanma şiddeti arasındaki dağılım

		ALDH1 1 negatif	ALDH1 1+	ALDH1 2+	ALDH1 3+	p=0,054
östrojen reseptör ekspresyonu	+	17	55	14	4	
	-	4	4	4	3	

ALDH1 ile boyanma görülmeyen 21 vakanın 17'sinde (%80,95) PR ekspresyonu mevcut, 4'ünde (%19,05) PR ekspresyonu mevcut değil; 1+ şiddette boyanma gösteren 59 vakanın 46'sında (%77,97) PR ekspresyonu mevcut, 13'ünde PR ekspresyonu mevcut değil; 2+ şiddette boyanma gösteren 18 vakanın 13'ünde (%72,22) PR ekspresyonu mevcut, 5'inde (%27,78) PR ekspresyonu mevcut değil, 3+ şiddette boyanma gösteren 7 vakanın 4'ünde (%57,14) PR ekspresyonu mevcut, 3'ünde (%42,86) PR ekspresyonu mevcut değildir. ALDH1 tümöral negatif, (+), (++) , (+++) gruplarının PR Ekspresyonu dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,589)(Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Progesteron Reseptör ekspresyonu ile ALDH1 boyanma şiddeti arasındaki ilişki

		ALDH1 negatif	ALDH1 1+	ALDH1 2+	ALDH1 3+	p=0,589
progesteron reseptör ekspresyonu	+	17	46	13	4	
	-	4	13	5	3	

ALDH1 ile boyanma görülmeyen 21 vakanın 8'inde (%38,10) HER2 amplifikasyonu mevcut, 10'unda (%47,62) HER2 amplifikasyonu mevcut değil; 1+ şiddette boyanma gösteren 59 vakanın 15'inde (%25,42) HER2 amplifikasyonu mevcut, 29'unda HER2

amplifikasyonu mevcut değil; 2+ şiddette boyanma gösteren 18 vakanın 4'ünde HER2 amplifikasyonu mevcut, 10'unda mevcut değil, 3+ şiddette boyanan 7 vakanın 2'sinde (%28,57) HER2 amplifikasyonu mevcut, 3'ünde (%42,86) HER2 amplifikasyonu mevcut değildir. ALDH1 negatif olan 3 vaka, 1+ olan 15 vaka, 2+ olan 4 vaka, 3+ olan 2 vakanın immünohistokimyasal olarak HER2 sonucu 2+ olarak gözlenmiş ancak in-situ hibridizasyon yapılamadığı için bu sınıflandırmada belirsiz olarak bildirilmiştir. ALDH1 tümöral negatif, 1+, 2+, 3+ gruplarının in-situ hibridizasyon dağılımı sonucu HER2 amplifikasyonu dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,891).

ALDH1 ile boyanma görülmeyen 21 vakanın ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi 25,24±19,28; 1+ şiddette boyanma gösteren 59 vakanın ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi 21,75±15,3; 2+ şiddette boyanma gösteren 18 vakanın ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi 25,06±18,58; 3+ şiddette boyanma gösteren 7 vakanın ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi 44,29±31,15 olarak görülmüştür. ALDH1 tümöral negatif, 1+, 2+, 3+ gruplarının Ki-67 proliferasyon indeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0.035)(Tablo4.10)

Tablo 4.10: ALDH1 boyanma şiddeti ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki dağılım

	ortalama değer	Standart sapma	p=0,035
ALDH1 negatif	25.24	19.28	
ALDH1 1+	21.75	15.3	
ALDH1 2+	25.06	18.58	
ALDH1 3+	44.29	31.15	

ALDH1 3+ grubunun Ki-67 proliferasyon indeksi ortalamaları, 1+ olan grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (Dunn's çoklu karşılaştırma Testi, p=0,048), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05)(Tablo 4.11).

Tablo 4.11: ALDH1 boyanma şiddeti ile Ki-67 proliferasyon indeksi dağılımı

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	p
Negatif / (+)	0,571
Negatif / (++)	0,989
Negatif / (+++)	0,208
(+) / (++)	0,588
(+) / (+++)	0,048
(++) / (+++)	0,178

İmmünohistokimyasal olarak 2 kez tekrarlanmasına rağmen 1 vakada intratümöral stromal ALDH1 boyanması görülmemiştir. Bu 1 vaka kadın; boyanma gösteren 104 vakanın 102'si (%98,08) kadın, 2'si (%1,92) erkektir. İntratümöral stromal ALDH1 boyanması göstermeyen 1 vakada tümör sağ meme yerleşimli; boyanma gösteren 104 vakanın 52'sinde (%50) tümör sağ meme, 48'inde (%46,15) sol meme, 5'inde (%3,85) bilateral olarak gözlenmiştir. Bu gruplarda cinsiyet ve tümör lokalizasyonu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

İnatümöral stromal ALDH1 ekspresyonu göstermeyen 1 vakanın tümör boyutu 70 mm; boyanma gösteren 104 vakanın 27'sinde (%25,96) tümör boyutu 20mm'nin altında, 77'sinde (%74,04) tümör boyutu 20mm ve üzerindedir. İntratümöral stromal ALDH1 boyanması göstermeyen 1 vakada histolojik derece 3; boyanma gösteren 104 vakanın 1'inde histolojik derece 1, 26'sında histolojik derece 2, 77'sinde histolojik derece 3 olarak gözlenmiştir (Tablo 4.12).

Tablo4.12: İntratümöral stromal ALDH1 boyanması ile tümör boyutu ve histolojik derece gruplarının dağılımı

		intratümöral stromal ALDH1 negatif	intratümöral stromal ALDH1 pozitif
tümör boyutu	≤20 mm	0	27
	>20 mm	1	77
histolojik derece	derece 1	0	1
	derece 2	0	26
	derece 3	1	77

İnatümöral stromal ALDH1 boyanması göstermeyen 1 vakada (%100) lenf nodu metastazı mevcut; boyanma gösteren 104 vakanın 35'inde (%33,65) lenf nodu metastazı mevcut değil, 69'unda (%66,35) lenf nodu metastazı mevcuttur. İntratümöral ALDH1 boyanması göstermeyen 1 vakada lenfatik invazyon mevcut; boyanma gösteren 104 vakanın 65'inde (%62,50) lenfatik invazyon mevcut, 39'unda (%37,50) lenfatik invazyon mevcut değildir. İntratümöral stromal ALDH1 boyanması göstermeyen 1 vakada vasküler invazyon mevcut değil; intratümöral stromal ALDH1 boyanması gösteren 104 vakanın 79'unda (%%75,96) vasküler invazyon mevcut değil, 25'inde (%24,04) vasküler invazyon mevcuttur(Tablo 4.13).

Tablo 4.13: İnatümöral stromal ALDH1 boyanması ile lenf nodu metastazı, lenfatik invazyon ve vasküler invazyon gruplarının dağılımı

		inatümöral stromal ALDH1 negatif	inatümöral stromal ALDH1 pozitif
lenf nodu metastazı	+	1	69
	-	0	35
lenfatik invazyon	+	1	65
	-	0	39
vasküler invazyon	+	0	25
	-	1	79

İnatümöral stromal ALDH1 boyanması göstermeyen 1 vakada ER ekspresyonu mevcut değil; boyanma gösteren 104 vakanın 90'unda (%86,54) ER ekspresyonu mevcut, 14'ünde (%13,46) ER ekspresyonu mevcut değildir. İnatümöral stromal ALDH1 boyanması göstermeyen 1 vakada PR ekspresyonu negatif; boyanma gösteren 104 vakanın 80'inde (%76,92) PR ekspresyonu mevcut, 24'ünde (%23,08) PR ekspresyonu mevcut değildir. İnatümöral stromal ALDH1 boyanması göstermeyen 1 vakada HER2 amplifikasyonu mevcut; boyanma gösteren 104 vakanın 28'inde (%26,92) HER2 amplifikasyonu mevcut, 52'sinde (%50,00) HER2 amplifikasyonu mevcut değildir(Tablo 4.14).

Tablo4.14: İntratümöral stromal ALDH1 boyanması ile Östrojen Reseptör, Progesteron

Reseptör ekspresyonu ve HER2 amplifikasyonu gruplarının dağılımı

		intratümöral stromal ALDH1 negatif	intratümöral stromal ALDH1 pozitif
östrojen reseptör ekspresyonu	+	0	90
	-	1	14
progesteron reseptör ekspresyonu	+	0	80
	-	1	24
HER2 amplifikasyonu	+	1	28
	-	0	52
	belirlenemeyen	0	24

Çalışmamızda, invaziv duktal karsinom, NST vakalarının 1'i hariç ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomlu vakaların hepsinde ALDH1 peritümöral stromal boyanma görülmüş; iki grup arasında fark görülmemiştir. Ancak tek bir vakada mevcut olan bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu düşünülmeyişi için, karşılaştırma yapılmamıştır. Ancak yaptığımız incelemelerde peritümöral alanda benign duktusların çevresinde ALDH1 boyanması gösteren stromal hücrelerin daha çok yoğunlaştığı, ancak tümör içinde kalan benign duktus çevrelerinde ALDH1 pozitif stromal hücrelerin daha az yoğunluk gösterdiği görülmüştür(Resim 12).

CD133, invaziv duktal karsinom,NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastaların tamamında tümör alanlarını, tümör içinde ve çevresinde bulunan benign duktusları, stromal hücreleri boyadığı için vakaların tamamında nonspesifik boyanma olarak kabul edilmiştir(Resim 13, Resim 14).İstatistiksel değerlendirme yapılmamıştır.

Saptanan bulgular doğrultusunda çalışmamızdaki mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomların klinik-patolojik özellikleri aşağıda Tablo 4.15'te özetlenmiştir.

Tablo 4.15: Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomlu hastaların klinikopatolojik özellikleri

	yaş	lateralite	tümör boyutu	mikropapiller komponentin oranı	histolojik derece	lenf nodu metastazı	lenfovasküler invazyon	ALDH1 tümöral boyanma şiddeti
vaka 1	60	sağ	35 mm	25%	3	yok	yok	+1
vaka 2	45	sağ	25 mm	30%	3	var	var	+1
vaka 3	42	sağ	35 mm	15%	3	var	var	+1
vaka 4	59	sol	15 mm	25%	3	var	var	+1
vaka 5	55	sol	27 mm	10%	3	var	var	+2
vaka 6	52	sol	22 mm	10%	3	var	var	+1
vaka 7	43	sol	60 mm	5%	3	var	var	+1

5. TARTIŞMA

Meme kanseri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, kadınlarda en sık görülen karsinom olup, kadınlarda kansere bağlı ölümün primer sebebidir(1). Tüm dünyada kadın kanserlerinin % 22'sini, gelişmiş ülkelerde ise % 26'sını oluşturmaktadır. Bu oran, kadınlarda diğer organ kanserlerinin yaklaşık iki katıdır.

Epitelyal tümörlerin çoğunda olduğu gibi meme kanseri sıklığı da yaşla birlikte artmaktadır(2). İnvaziv duktal, NST tümörler tüm diğer meme kanseri tipleri gibi 40 yaşından önce nadir görülür(87). Ayrıca erken evrelerde teşhis edildiğinde prognozu oldukça iyidir(2). İnvaziv mikropapiller karsinomlarda ise tanı anındaki yaş 25-89 arasında değişmekle birlikte, ortalama yaş farklı çalışmalarda 46, 48.9, 50, 57 ve 62 olarak bildirilmiştir(8,137,138,139). Çalışmamızda invaziv duktal karsinom, NST vakalarının yaş ortalaması $52,08 \pm 13,39$, mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom vakalarının yaş ortalaması $50,86 \pm 7,56$ 'dır. İstatistiksel bir farklılık yoktur. Hastanenin bulunduğu bölgede 45-55 yaşları arasında meme kanser taramalarının daha sıklıkla yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

İnvaziv duktal karsinom, NST, malign meme tümörleri içinde, %40-%75 oran ile tanı alan en geniş gruptur(3,4). 2010-2016 yılları arasında 319 vakanın patoloji laboratuvarımızda rapor edilen 222'si(% 69,59) invaziv duktal karsinom,NST olarak tanı almıştır. İnvaziv duktal karsinom insidansımız literatürle uyumludur. Çalışmamızdaki 105 vakanın 103'ü kadın, 2'si erkektir.

Mikropapiller karsinom saf bir tip olarak ya da invaziv duktal karsinomun bir komponenti olarak görülebilir(5). İnvaziv mikropapiller karsinom, pür form tüm meme kanserlerinin %2'sinden daha azını oluşturan agresif bir meme kanseri varyantıdır(2). Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomların oranı ise farklı çalışmalarda çeşitli oranlarda bildirilmiştir. Guo ve arkadaşlarının bildirdiği 1056 karsinom vakası içeren bir

seride mikropapiller komponente sahip tümör oranı % 4.83 olarak gösterilmiştir(141).

Çalışmamızda kliniğimizde tanı almış 222 invaziv duktal karsinom, NST vakasının 7'si (% 3,15) mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom olarak saptanmıştır.

Sıklığımız literatürde bildirilen orandan düşüktür.

Başlangıçta morfolojik olarak H.E boyalı kesitlerde mikropapiller komponentin daha fazla sayıda vakada bulunabileceğini düşünsek de, bu komponentin varlığının ispatlanması için immünohistokimyasal olarak EMA antikorunun uygulanmasının gerekli olduğunu saptamış bulunuyoruz. Mikropapiller komponent görünümüne sebep olan tümör hücre kümelerinin etrafındaki berrak boşluklara, çoğu durumda dokudaki yaygın retraksiyon artefaktının neden olduğunu gözlemledik.

İnvaziv mikropapiller karsinomlarda saf ya da mikst formu birbirinden ayırmak için literatürde kesin bir sınır bulunmamaktadır. Bu konuda uzman araştırmacıların bir kısmı tümörün en az %50'si mikropapiller patern gösterdiğinde, bazıları ise lezyonun tamamını oluşturduğunda 'mikropapiller karsinom' terminolojisini kullanmaktadır(5,8).Pratik olarak tümörün saf tipte tanımlanması için %75'inin mikropapiller morfolojide olmasının yeterli olacağı belirtilmiştir(5,6). Çalışmamızdaki olguların tamamı mikst tipte olup, saf tip için yeterli oranda mikropapiller komponent içeren karsinom bulunmamıştır.İnvaziv mikropapiller karsinom grubundaki tümörlerin son yıllarda giderekönem kazanmasının nedeni; literatürde aksiller lenf nodlarına yayılım ve lenfovasküler invazyon oranlarının invaziv duktal karsinoma göre daha yüksek olması ve bu nedenle agresif prognoza sahip olduğunun bildirilmesidir(19,20). Ancak invaziv duktal karsinoma benzer ya da daha iyi prognozlu olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur(21,22). Meme dışında mesane, akciğer, mide, kolon, jejunum, pankreas, tükürük bezi, üreter, biliyer trakt ve tiroiddeki mikropapiller karsinomlarda da bölgesel lenf noduna metastaz oranı ve mortalite oranı

yüksektir(172).Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomlu olgularımızın sayısı 7 olarak belirlenmiş, lenf noduna metastaz ve diğer prognostik parametreler açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.Ancak bu sonucun gruptaki vakaların sayısının azlığı sebebiyle olmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki mikropapiller komponent içeren karsinomların %85'inde lenf nodu metastazı saptanmıştır.Mikropapiller komponent içeren daha geniş serilerdeki çalışmalar bu konuya kesinlik kazandırabilir.

Aldehid dehidrogenaz 1(ALDH1), retinolün retinoik aside dönüşümü ve hücre içi aldehidlerin oksidasyonundan sorumlu bir enzimdir(161). Yapılan çalışmalarla ALDH süper ailesinin 19 farklı gen ve bunların multipl sayıda birleşimlerinden oluşan sitozol, nükleus, mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi çeşitli hücrel kompartmanlarda bulunan varyantları tanımlanmıştır. ALDH1A1, ALDH1A2 ve ALDH1A3 gibi formları, kök hücre ve progenitör hücre diferansiyasyonundan sorumludur. ALDH'nin hücre proliferasyonu ve hücrenin kendi kendini koruması gibi görevlerini düzenlemesi nedeniyle, kanser kök hücrelerinin tümör progresyonu, fenotipik heterojenite ve tedaviye direnç gibi yeteneklerine katkı sağladığı düşünülmektedir(162). Tümöral ALDH1 ekspresyonu meme kanserlerinde farklı çalışmalarda %18 ile %56 olarak bildirilmiştir. Ayrıca ALDH1 pozitifliğinin yüksek histolojik derece, yüksek mitotik indeks, p53 ekspresyonu, östrojen reseptör ve progesteron reseptör negatifliği gibi tümörün agresivitesini gösteren özellikler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(39,41). Çalışmamızda invaziv duktal,NST vakalarının % 24,49'unda ALDH1ekspresyonu pozitif(2+ ve 3+ vakalar) olarak değerlendirilmiştir. Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomların %14,29'u ALDH1 pozitif olarak değerlendirilmiştir.İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom grupları arasında ALDH1 pozitifliğinde fark görülmemiştir. Çalışmamızda invaziv duktal karsinom, NST grubundaki vaka sayısı 98 , mikropapiller komponent içeren

invaziv duktal karsinom grubunda ise 7 adet saptanmış olduğu için, istatistiksel değerlendirmelerin net ve kesin sonuç veremediği düşünülmüştür. Ayrıca vakaların klinik takiplerine ait yeterli bilgilere ulaşılamadığından, klinik gidişle ilişkili yorum yapılamamıştır.

İnvaziv duktal karsinomun en önemli prognostik parametrelerinden biri olan histolojik derece tümörün mikroskopik büyüme paternini ve diferansiyasyonun sitolojik bulgularını tanımlar. En sık kullanılan derecelendirme sistemleri Modifiye Bloom-Richardson veya Nottingham kombine derecelendirme sistemleridir. Pinder ve arkadaşlarının 465 hasta ile yaptığı bir çalışmada histolojik derece, prognostik bir faktör ve kemoterapi cevabını gösteren bir belirteç olarak görülmüştür(92). Çok sayıda çalışma mastektomi uygulanan kötü diferansiye veya yüksek dereceli invaziv duktal karsinomlu hastada, düşük dereceli hastalara göre aksiller lenf nodu metastazının ve sistemik rekürrenslerin daha fazla olduğunu göstermiştir(94-103). Yapılan çalışmalarda histolojik derece ile sağkalım arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Oldukça önemli bir prognostik faktör olduğu için raporda mutlaka belirtilmelidir(105,106). Chen ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada mikropapiller özellikler gösteren invaziv karsinomların histolojik derecelerini; % 32'sinde grade 3, % 37'sinde grade 2, % 31'inde grade 1 olarak göstermiştir(156). Çalışmamızda Modifiye Bloom-Richardson(Nottingham) sınıflaması kullanılarak yapılan derecelendirme metoduna göre invaziv duktal karsinom, NST grubunun %1,02'si histolojik derece 1, %26,53'ü histolojik derece 2, %72,45'i histolojik derece 3; mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom grubunun %100'ü histolojik derece 3 olarak saptanmıştır. İki grup arasında histolojik derece dağılımı açısından anlamlı fark görülmemiştir. Çalışmamızda histolojik derecenin artmasıyla ALDH1 pozitifliği arasında ilişki görülmemiştir. Histolojik derecenin kök hücre özellikleri ile ilişkisinin olmadığı ve derecenin artmasının ALDH1 ekspresyonundan bağımsız olduğu düşünülebilir. Ayrıca histolojik prognostik parametrelerden olan tümör çapı, lenfatik invazyon ve vasküler invazyon parametreleri için

de anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tümörün sahip olduğu en geniş çap, en önemli prognostik değişkenlerden biridir(3). Yapılan birçok çalışmada tümör çapının artmasıyla aksiller lenf nodlarına metastaz oranının arttığı bildirilmiştir (86-88). Kim ve arkadaşlarının 38 invaziv mikropapiller karsinom ve 217 nonmikropapiller invaziv duktal karsinomu karşılaştırdığı çalışmada; invaziv mikropapiller karsinomların ortalama tümör çapının daha büyük ve lenfovasküler invazyon oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir(9). Guo ve arkadaşlarının 1056 invaziv mikropapiller karsinom vakasında tümör boyutu 15 mm ile 110 mm arasında olup, ortalama 39 mm olarak saptanmıştır. Ancak tümör boyutu ile lenf nodu metastazı arasında korelasyon görülmemiştir(170).

Çalışmamızda primer tümör evresini belirleyen bir parametre olan tümör çapı, invaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarında farklı bir dağılım göstermemiştir. Tümör prognozunu belirleyen bir parametre olan tümör çapı ile ALDH1 ekspresyonu arasında ilişki görülmemiştir.

Lenf nodu metastazı görülen 70 vakanın 16'sında (%22,85) ALDH1 pozitif; lenf nodu metastazı görülmeyen 35 vakanın 9'unda (%25,14) ALDH1 pozitifdir. Lenf noduna metastaz varlığı ile ALDH1 ekspresyonu oranının yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Meme kanserinde prognostik parametrelerden biri de vasküler invazyondur. Vasküler invazyon varlığında rekürrens daha sık görüldüğü bildirilmiştir(5). Çalışmamızda invaziv duktal karsinom, NST vakalarının %23,47'sinde ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomların %28,57'sinde vasküler invazyon görülmüştür. Vasküler invazyon gösteren 25 vakanın 8'inde (%32); vasküler invazyon göstermeyen 80 vakanın 17'sinde (%21,25) ALDH1 pozitif olarak görülmüştür. Ancak çalışmamızda hastaların klinik seyrini ve rekürrensini değerlendirmedığımız için bulgularımız karşılaştırılamamıştır.

Meme karsinomunun patolojik değerlendirmesi için temel öneme sahip östrojen reseptör tümörün metastatik potansiyelini öngörmez, ancak sakin bir klinik gidişe sahip olacağını ve rekürrens süresinin daha uzun olacağını gösterir(143). Östrojen reseptör ve progesteron reseptör meme kanserlerinin yaklaşık % 75'inde pozitifdir(142). Rutin immünprofil değerlendirmesinde invaziv

mikropapiller karsinomlar %70-%94 oranında östrojen reseptör ve %50-%84 oranında progesteron reseptör ekspresyonu gösterirler(171-172). 624 adet invaziv mikropapiller karsinom vakasından oluşan bir çalışmada östrojen reseptör ekspresyonu göstermeyen hastaların prognozunun daha kötü olduğu bildirilmiştir(171). Çalışmamızda yer alan invaziv duktal karsinom, NST grubunda östrojen ekspresyonu vakaların %84,69'unda, progesteron ekspresyonu %75,51'inde; mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom grubunda vakaların %100'ünde saptanmıştır. Ancak olgularımıza ait takip ve rekürrens oranlarına ait bilgilere ulaşamadığından bu konuda yorum yapılamamıştır.

Meme kanserlerinin % 20'si HER2 pozitifdir. HER2 gen amplifikasyonu varlığı tümör çapı, lenfnodlarının durumu, histolojik dereceden bağımsız, kötü klinik gidişi gösteren prognostik bir faktördür(149). HER2 değerlendirmesinin asıl amacı Trastuzumab (Herceptin) tedavisinden yararlanacak hastaları seçmektir(148). İnvaziv mikropapiller karsinomların HER2 overekspresyonu veya gen amplifikasyonu için literatürde konsensus yoktur. Bazı çalışmalarda HER2 pozitifliği % 10 ile %30 olarak bildirilirken, bazılarında %50 olarak bildirilmiştir(173,174).Çalışmamızda invazivduktal karsinom NST olgularımızdaki saptanan Her2 amplifikasyon oranı, literatürdeki sıklığa göre yüksektir.Ancak iki grup arasında HER2 amplifikasyonu açısından fark görülmemiştir. HER2 amplifikasyonu gösteren vakaların %20,68'inde, HER2 amplifikasyonu göstermeyen vakaların %25'inde ALDH1 pozitif saptanmıştır. İstatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır.

Tümörün mitoz oranı ve proliferasyon kapasitesi hem histolojik dereceyi hem de moleküler tipi etkileyen bir parametredir. Morimoto ve arkadaşlarının kök hücre belirteci olarak ALDH1 ile östrojen reseptör, HER2 ve Ki-67 indeksi arasındaki ilişkiyi gösterdiği bir çalışmada ALDH1 pozitif vakaların %62'sinde Ki-67 indeksi yüksek, ALDH1 negatif vakaların ise %21'inde Ki-67 indeksi yüksek bulunmuş ve sonuçlar anlamlı ($p<0,001$) olarak bildirilmiştir(40). Çalışmamızda ALDH1 boyanma şiddetine göre Ki-67 indeksi

karşılaştırıldığında ise; 3+ boyanma gösteren vakalarda ortalama Ki-67 indeksi $44,29 \pm 31,15$, 1+ boyanan vakalarda $21,75 \pm 15,3$ olarak görülmüştür. Dunn's çoklu karşılaştırma analizi kullanılarak yapılan analize göre ALDH1 3+ boyanan vakalarda Ki-67 indeksi 1+ boyanan vakalara göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Bulgularımız proliferasyon kapasitesi yüksek olan tümörlerde kök hücre benzeri özelliklerin daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan tümörlerde ALDH1'in ekspresyonu değerlendirilerek, agresif potansiyelli tümörleri tespit için destek bulgu olarak kullanılabilir.

İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarında ALDH1 boyanması tümör içi stromal (intratümöral stromal) ve tümör dışı stromal (peritümöral stromal) hücrelerde değerlendirilmiştir. Heerma van Voss ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, stromal ALDH1 boyanmasının hem sporadik hem de BRCA1 mutasyonu zemininde gelişen meme kanserlerinde oldukça yüksek oranda bildirilmiştir. BRCA1 mutasyonu taşıyan grupta peritümöral stromal boyanma, taşıyıcı olmayan gruba göre belirgin olarak daha yüksek saptanmış. Bu çalışmaya göre peritümöral ALDH1 boyanması östrojen reseptör ve progesteron reseptör negatifliği, bazal-benzeri fenotip ve yüksek mitotik aktivite indeksi ile ilişkili olarak gösterilmiş. Çalışmamızda, invaziv duktal karsinom, NST vakalarının 1'i hariç ve mikropapiller komponent içeren vakaların hepsinde ALDH1 peritümöral stromal boyanma görülmüş, iki grup arasında fark görülmemiştir. Bulgularımız yukarıdaki çalışma ile uyumsuzdur. Ancak yaptığımız incelemelerde peritümöral alanda duktusların çevresinde ALDH1 boyanması gösteren stromal hücrelerin daha çok yoğunlaştığı, ancak tümör içinde kalan benign duktus çevrelerinde ALDH1 pozitif stromal hücrelerin daha az yoğunluk gösterdiği görülmüştür. Yapılan bir çalışmada retinoik asit sentez yolağını etkileyen ALDH1'in normal epitel hücrelerin proliferasyonunu ve progenitor/ kök hücre diferansiyasyon özelliklerini kazanmasını sağladığı gösterilmiştir(176). Başka bir çalışmada bağırsaklarda retinoik asit derive ALDH1 pozitif dendritik hücrelerin immün sistem

hücrelerini aktive ettiği görülmüş(177). Böylece tümörlerde ALDH1 pozitif stromal hücrelerin görülmesinin retinoik asit sentezini ve sekresyonunu arttırarak, tümör hücre diferansiyasyonunu arttırarak ve tümörün agresivitesini düşürdüğü gösterilmiştir(178).Vakalarımızda görülen tümör çevresindeki ALDH1 pozitif stromal hücre yoğunluğunun fazla olduğu alanlarda aktiveimmün sistem hücrelerinin rolü olabileceğini ve böylece malignite gelişiminin bu alanlarda engellendiğidüşündürmüştür. Stromal boyanmayoğunluğun az olduğu alanlarda ise bu hücrelerin yetersiz kalması nedeniyle proliferasyonun artıp, diferansiyasyonun azalarak, tümör gelişimini sağladığı düşünülmüştür.

Literatürde CD133 hem kanser kök hücrelerinde, hem de diferansiye tümör hücrelerinde eksprese edilir. Hipoksi, mitokondriyal disfonksiyon veya mitokondriyal DNA'nin deplesyonu CD133 ekspresyonunu arttırır(163). Hipoksiye bağlı artmış CD133 ekspresyonu akciğer kanseri, pankreas kanseri ve gliomlarda gösterilmiştir(164,165). Meme kanserinde CD133 ekspresyonunun tümör çapı, lenf nodu metastazı,ileri evre, ER-PR negatifliği, HER2 pozitifliği, nonluminal subtip, triple negatif meme karsinomu, kemoterapi ve rekürrens oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(167). Farklı bir çalışmada yaş, büyük tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve ileri evre gibi daha agresif özellikler gösteren tümörlerde CD133 ekspresyonunun arttığı gösterilmiş, ancak histopatolojik derece ve in situ duktal karsinom komponent oranı ile ilişki bulunmamıştır(168). Bizim çalışmamızda invaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının tamamında CD133, tümör içeren alanların tamamında, çevredeki benign meme dokusunda ve stromal alanların bir kısmında zayıf-orta derecede boyanma göstermiştir. Bu nedenle CD133 boyanması tarafımızca nonspesifik olarak değerlendirilerek, istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmamıştır.Çalışmamızda CD133 ekspresyonunun memedeki invaziv duktal karsinom olgularında anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde yapılan çalışmamızda invaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktalkarsinomlu olgularda, mikropapiller komponentin önemi ve ALDH1, CD133 ekspresyon profillerinin kliniko-patolojik prognostik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır.

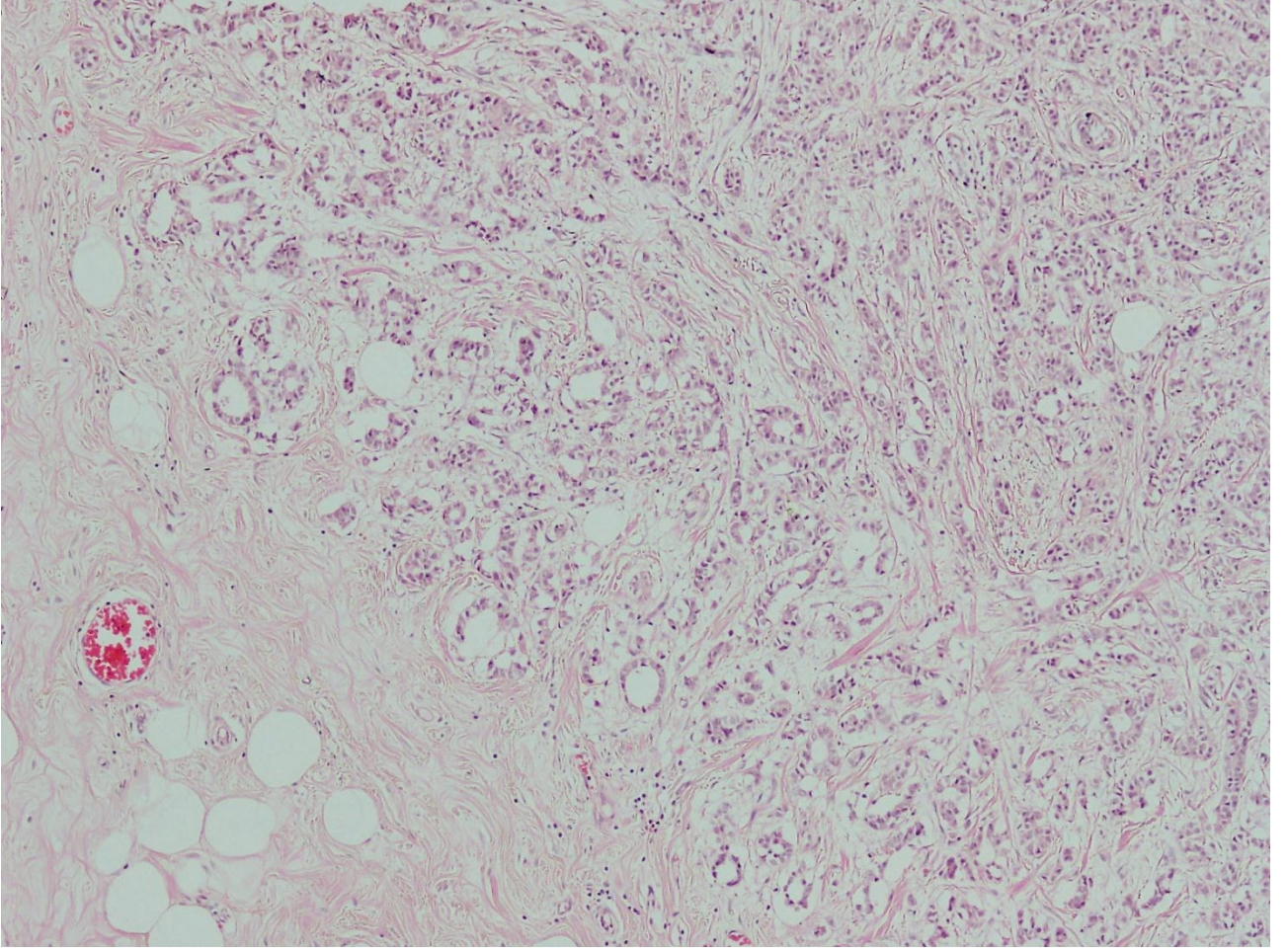
Çalışmamızda şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Meme karsinomları 40 yaşından önce nadiren görülür. Çalışmamızdaki vakaların yaş ortalaması 50 ve üzerindedir. Hastanemizin bulunduğu bölgede 45-55 yaşları arasında meme kanser taramalarının daha sıklıkla yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır
2. Meme karsinomlarında en sık görülen histolojik tip invaziv duktal karsinom, NST'dir. Literatür bilgileriyle uyumlu olarak hastanemizde invaziv meme karsinomlu hastaların %69,59'unda histolojik tip, invaziv duktal karsinom, NST olarak görülmüştür.
3. Çalışmamızda mikropapiller komponent içeren invaziv karsinomların oranı %3,15 olarak belirlenmiş ve literatürde bildirilen oranlardan daha düşük olduğu görülmüştür.
4. Çalışmamızda invaziv duktal karsinom, NST olgularımızdaki pozitif Her2 amplifikasyon oranı, literatürdeki sıklığa göre yüksektir. Bu nedenle hastanemizin yer aldığı bölgede Her2 pozitif tümörlerle daha sıklıkla karşılaşmaktadır.
5. Kök hücre belirteci olarak bilinen ve birçok tümörde ekspresyon varlığında metastaz oranının daha yüksek olduğu bildirilen ALDH1'in, boyanma şiddetinin fazla olması ile lenf nodu metastaz oranı ve histolojik derece arasında ilişki bulunmamıştır.

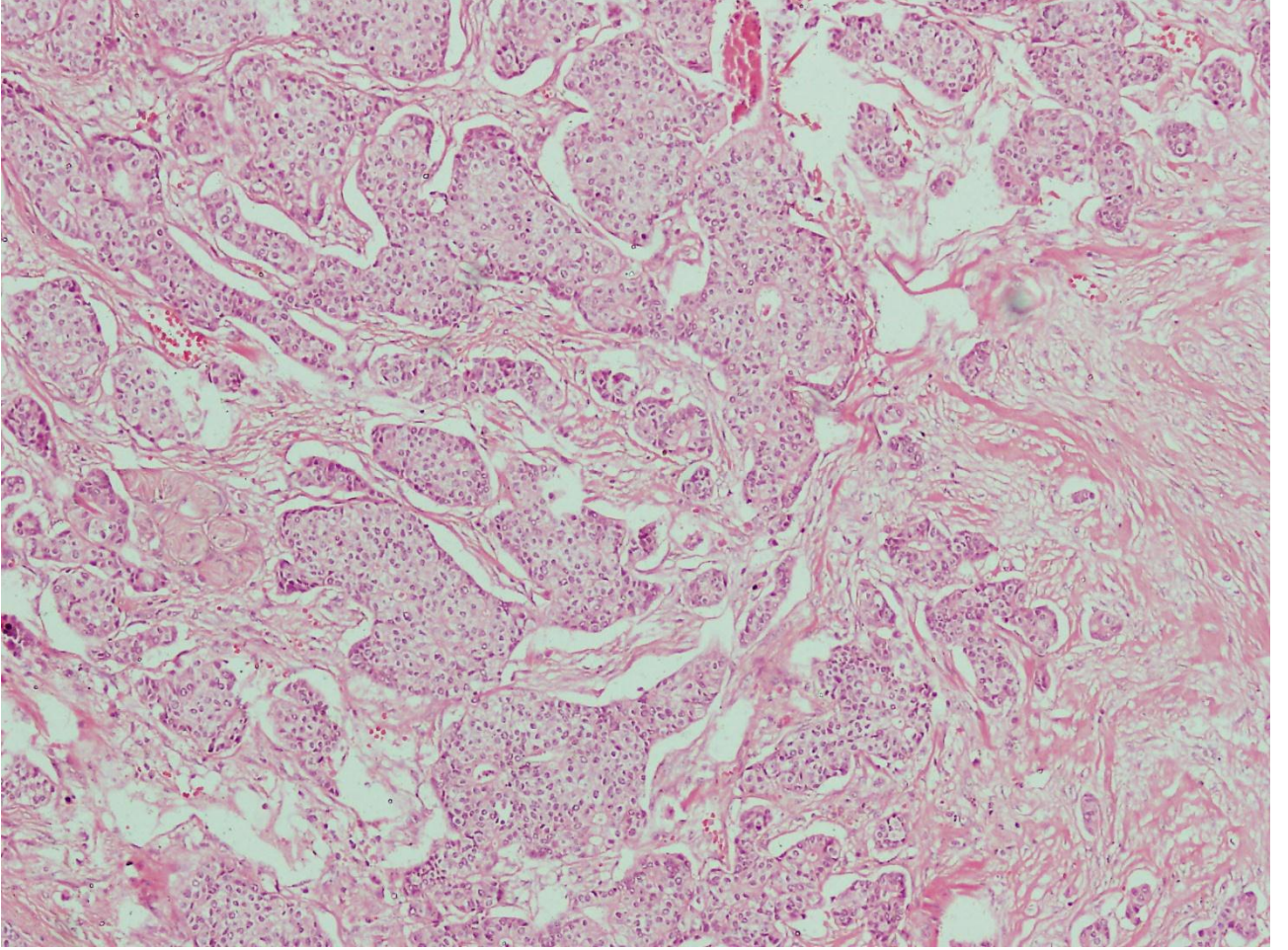
6. Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksinin yüksek olduğu vakalarda, ALDH1 boyanma şiddeti fazla olarak görülmüştür. Bulgularımız proliferasyon kapasitesi yüksek olan tümörlerde kök hücre benzeri özelliklerin daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan tümörlerde ALDH1'in ekspresyonu değerlendirilerek, agresif potansiyelli tümörleri tespit için destek bulgu olarak kullanılabilir.
7. Vakalarımızda görülen tümör çevresindeki ALDH1 pozitif stromal hücre yoğunluğunun fazla olduğu alanlarda aktiveimmün sistem hücrelerinin rolü olabileceğini ve böylece malignite gelişiminin bu alanlarda engellendiğini düşündürmüştür. Stromal boyanma yoğunluğun az olduğu alanlarda ise bu hücrelerin yetersiz kalması nedeniyle proliferasyonun artıp diferansiyasyonun azalarak, tümör gelişimini sağladığı düşünülmüştür.
8. Çalışmamızda CD133 boyanması nonspesifik olarak izlenmiştir. CD133 ekspresyonunun memedeki invaziv duktal karsinom olgularında anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır.
9. Literatürdeki çalışmaların aksine çalışmamızda mikropapiller komponent içeren vakalar ile invaziv duktal karsinom, NST vakaları arasında agresif prognozu gösteren birçok klinik-patolojik parametrenin farklılık göstermemiş olmasının sebebi; serimizdeki mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom vaka sayısının az olması nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle mikropapiller komponent içeren daha geniş serilerde çalışmalara gerek vardır.

7. RESİMLER

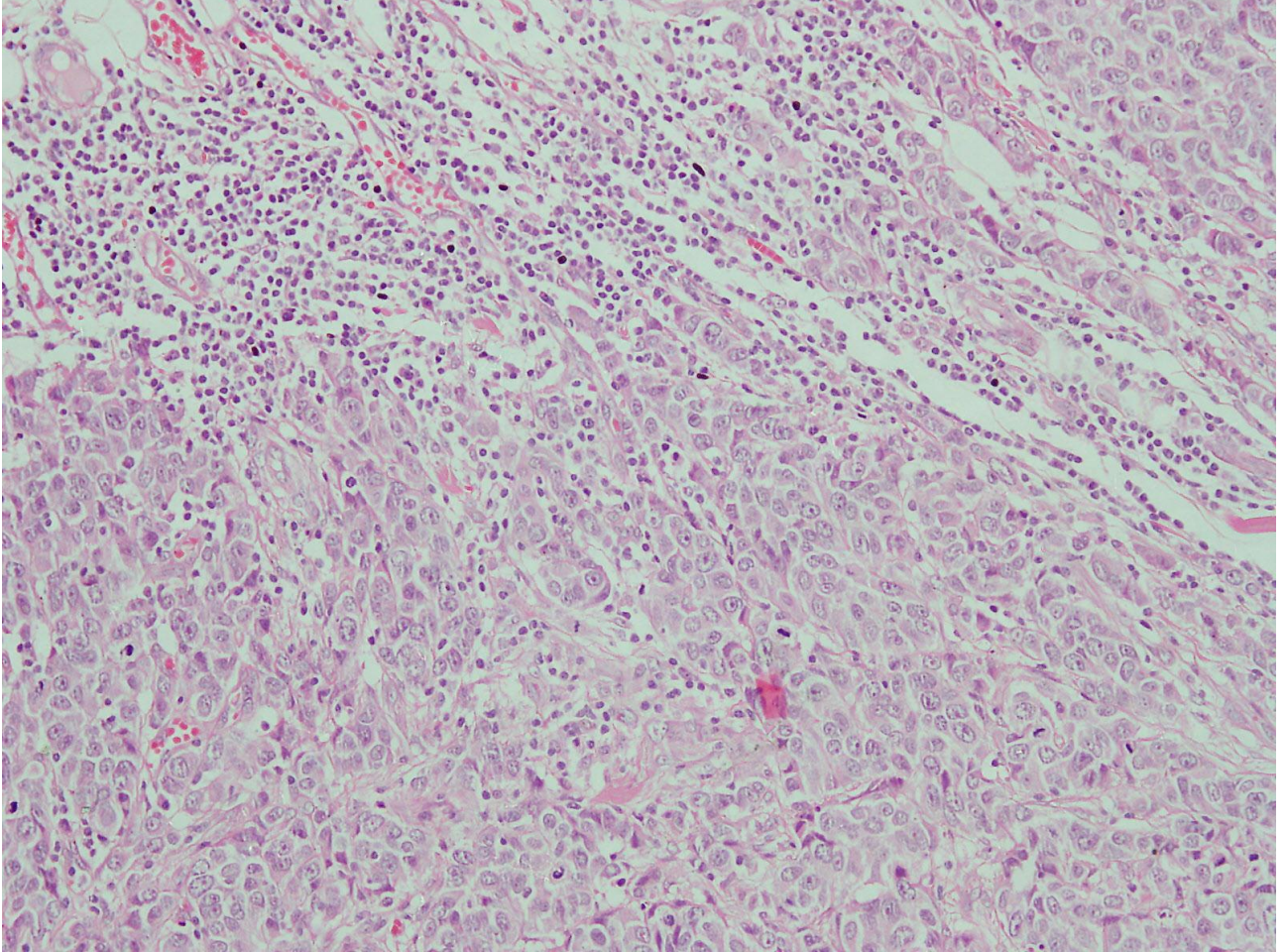
Resim 1. İnvaziv duktal karsinom, NST. Histolojik derece 1 (H&E x100).



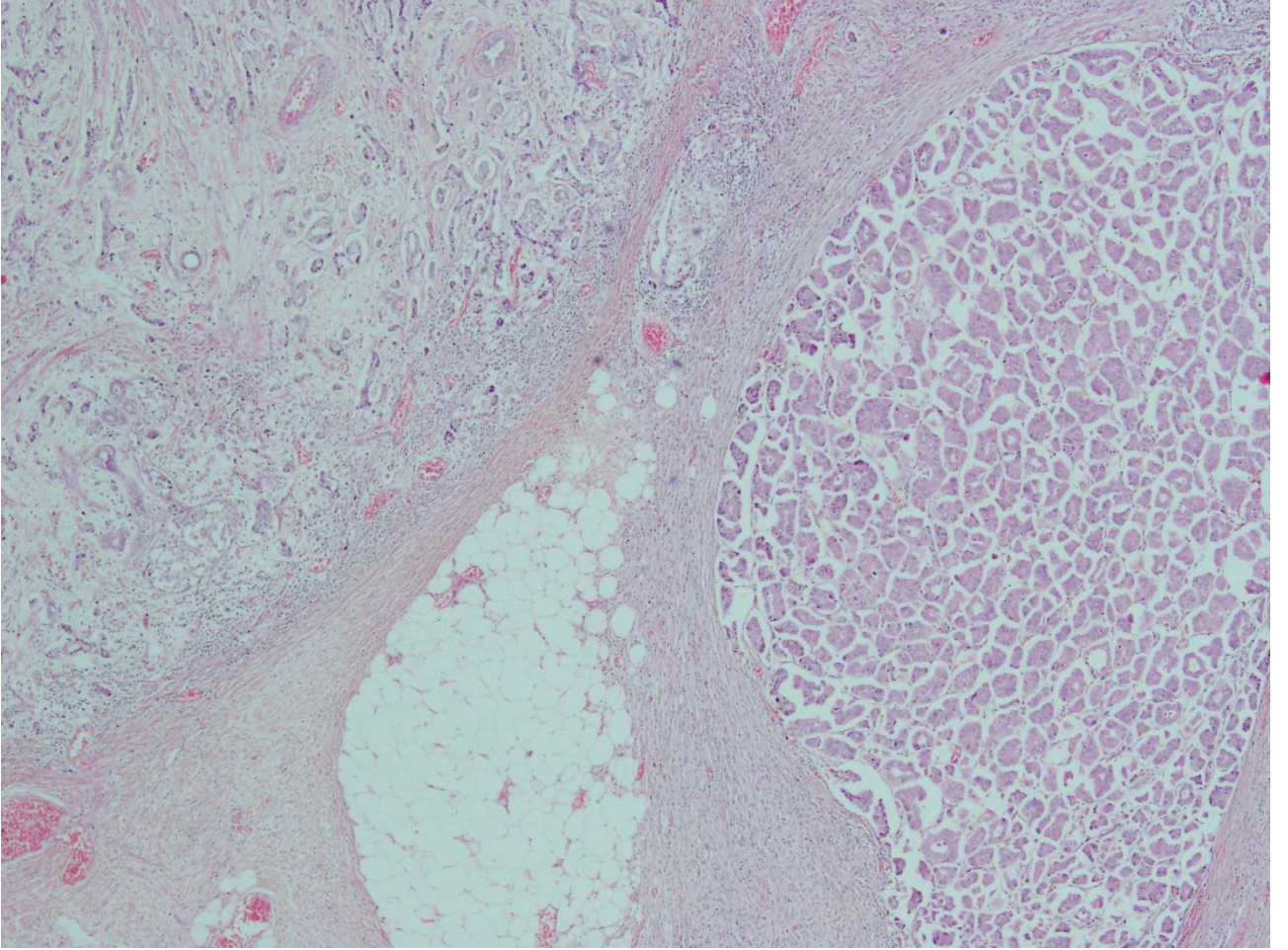
Resim 2. İnvaziv duktal karsinom, NST. Histolojik derece2. (H&E x100).



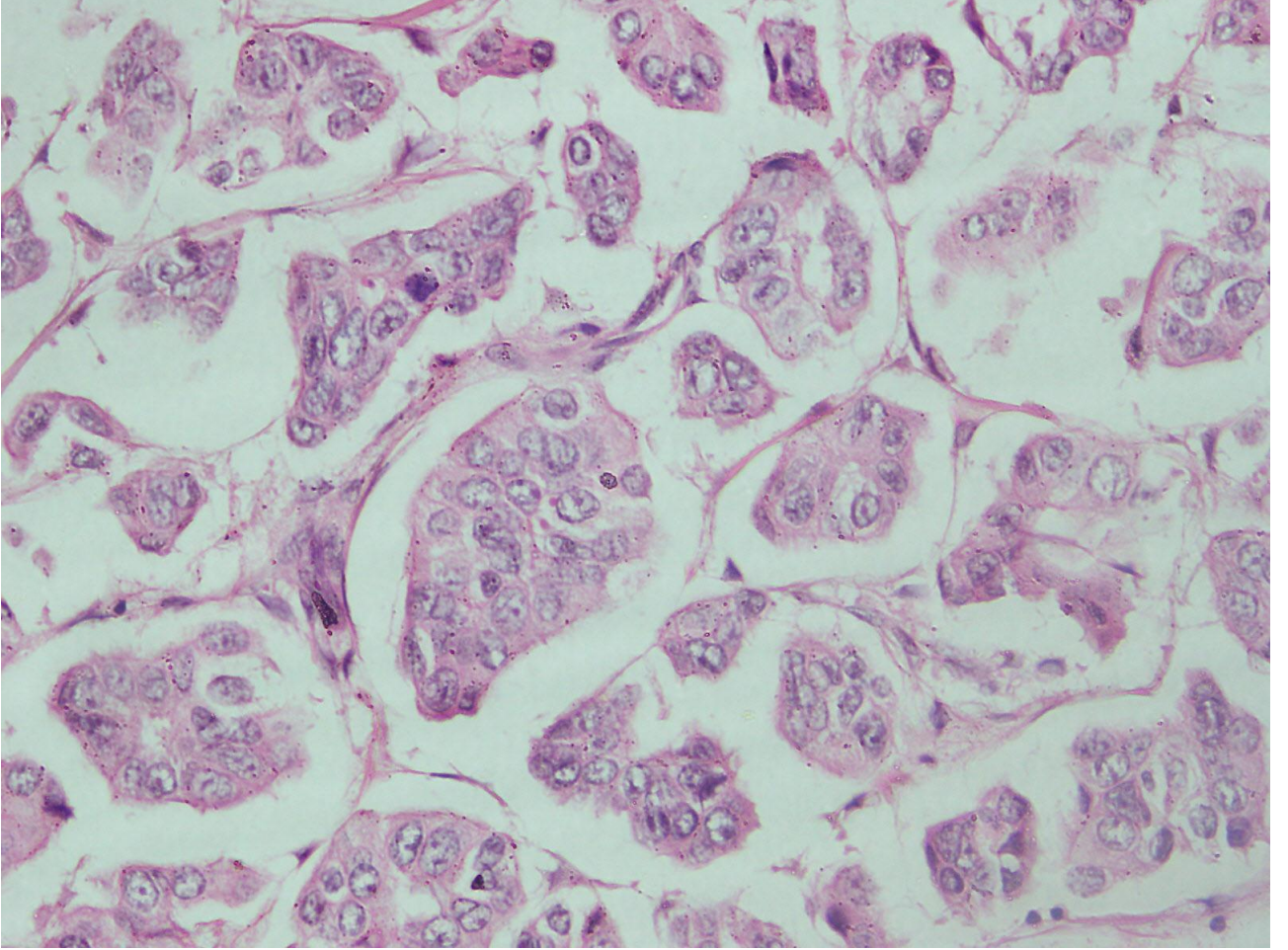
Resim 3. İnvaziv duktal karsinom, NST. Histolojik derece 3.(H&E x200).



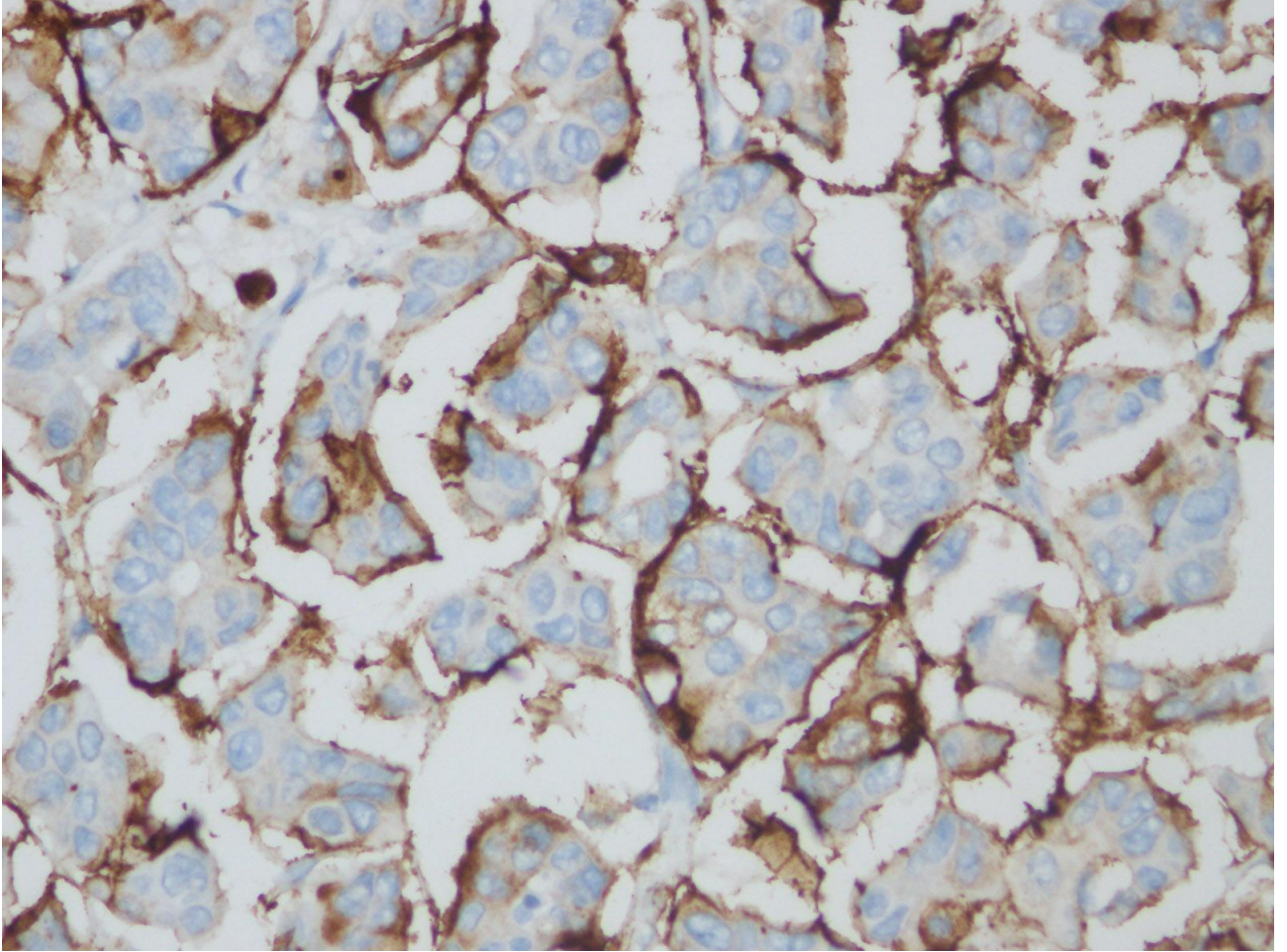
Resim 4. İnvaziv duktal karsinom, NST (solda) ve mikropapiller komponent (sağda) (H&E x40).



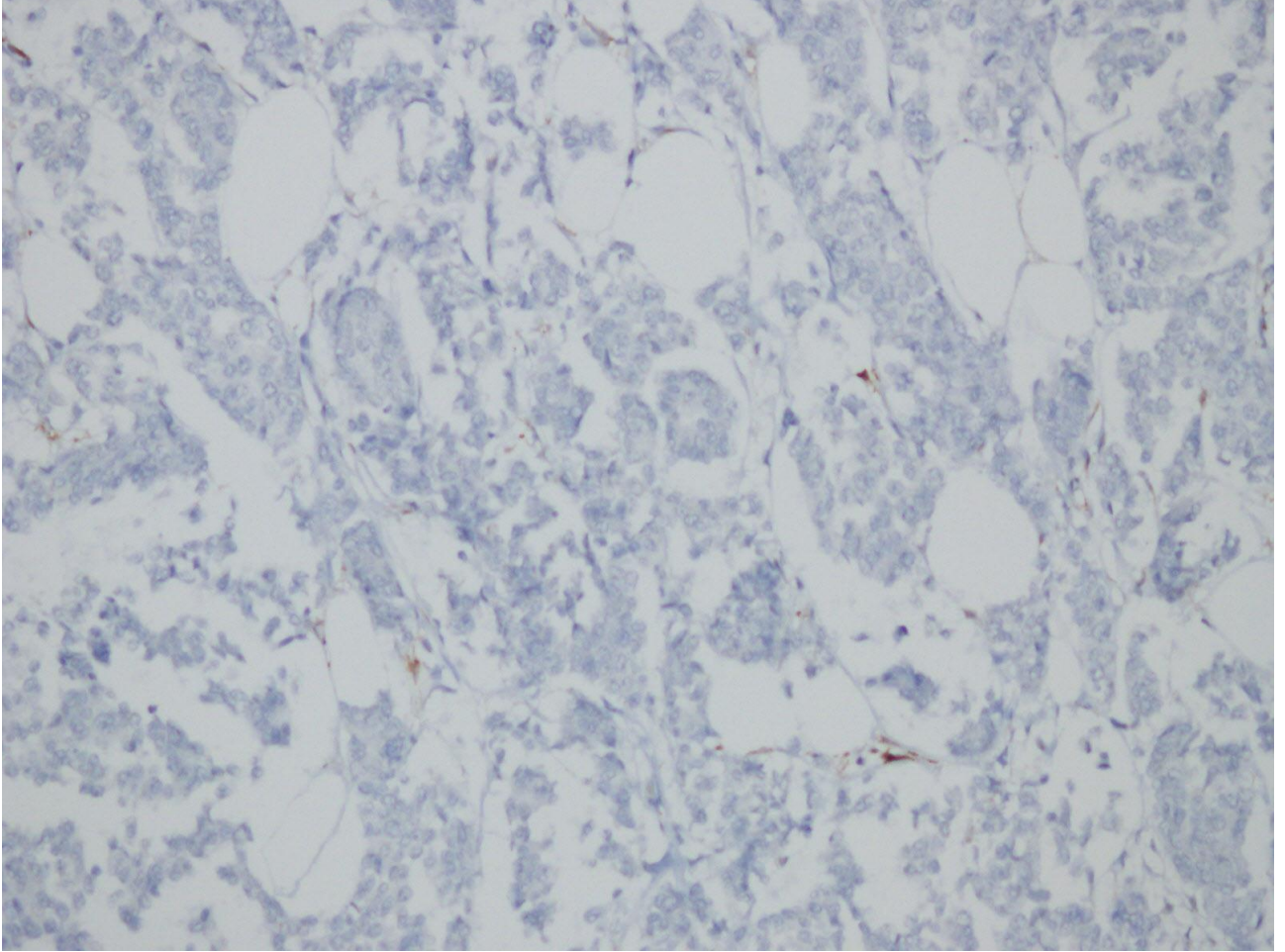
Resim 5.Stromal boşluklar içerisinde fibrovasküler kora sahip, morül benzeri kümeler oluşturan tümör hücre gruplarından oluşan mikropapiller komponent(H&E x400).



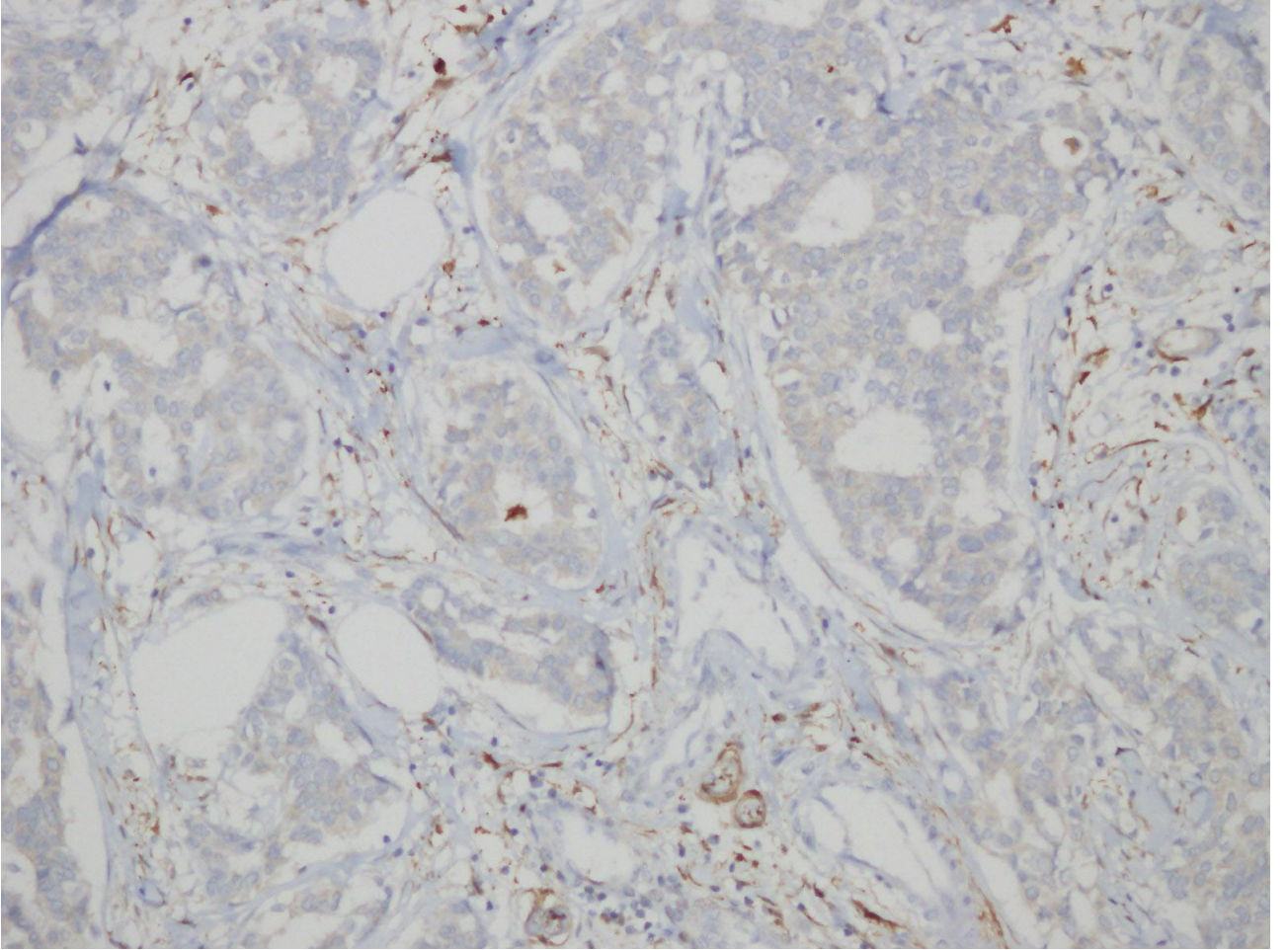
Resim 6.Mikropapiller komponentte lüminal yüzeyde EMA pozitifliği(EMA x400).



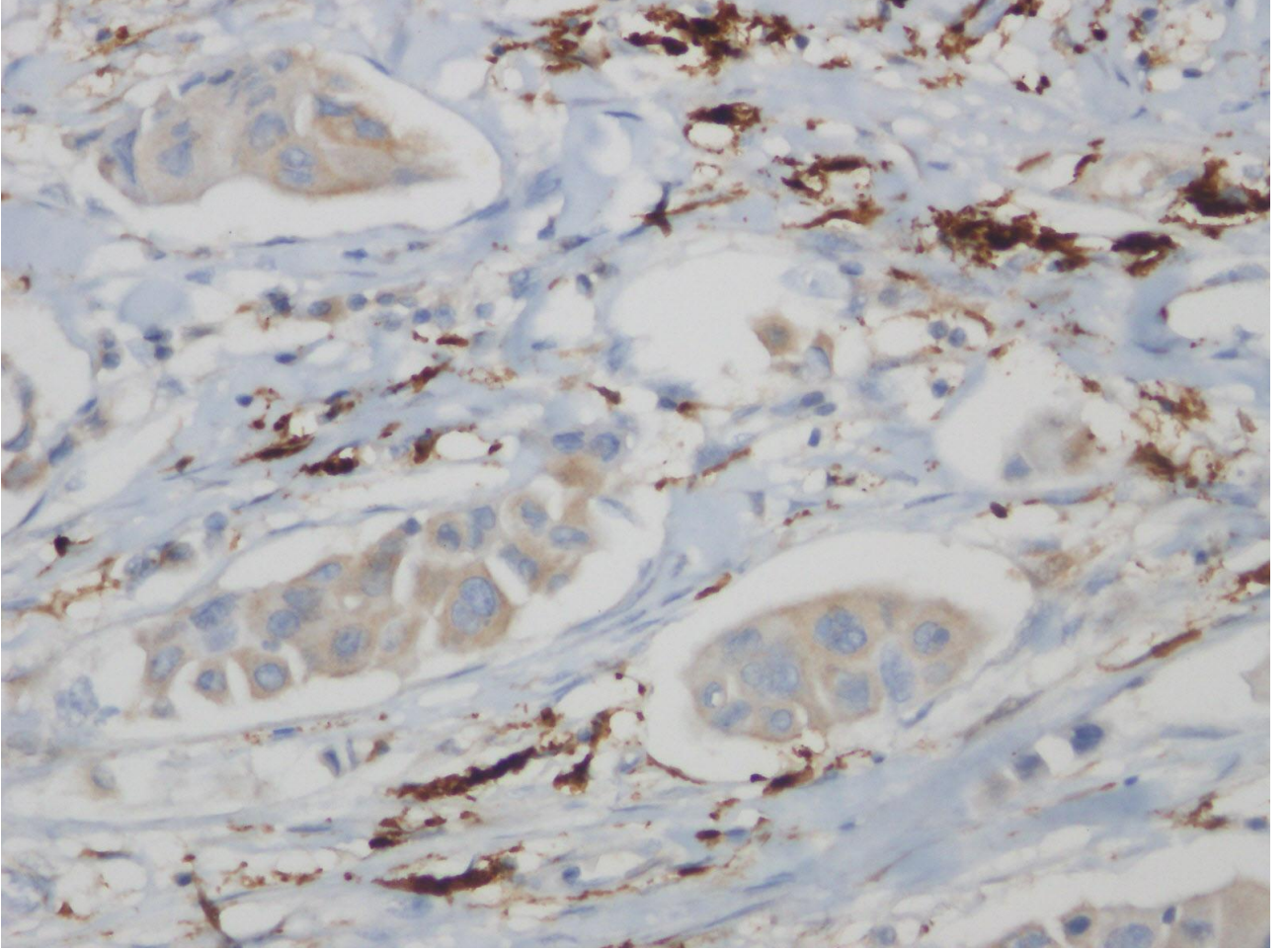
Resim 7. İnvaziv duktal karsinom, NST. ALDH1 ile negatif.(ALDH1 x200).



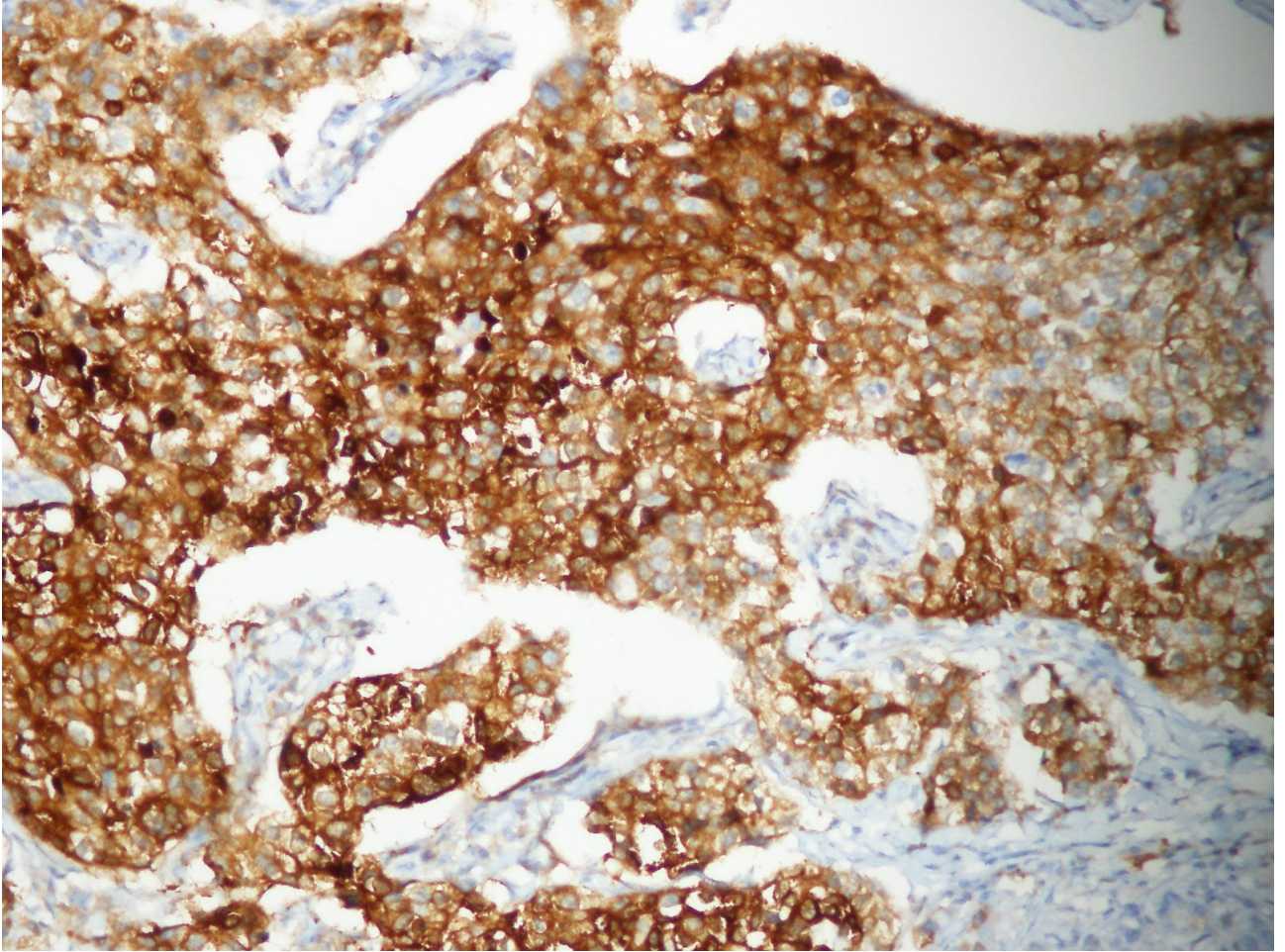
Resim 8. İnvaziv duktal karsinom, NST. ALDH1 ile 1+ immünreaktivite (ALDH1 x200).



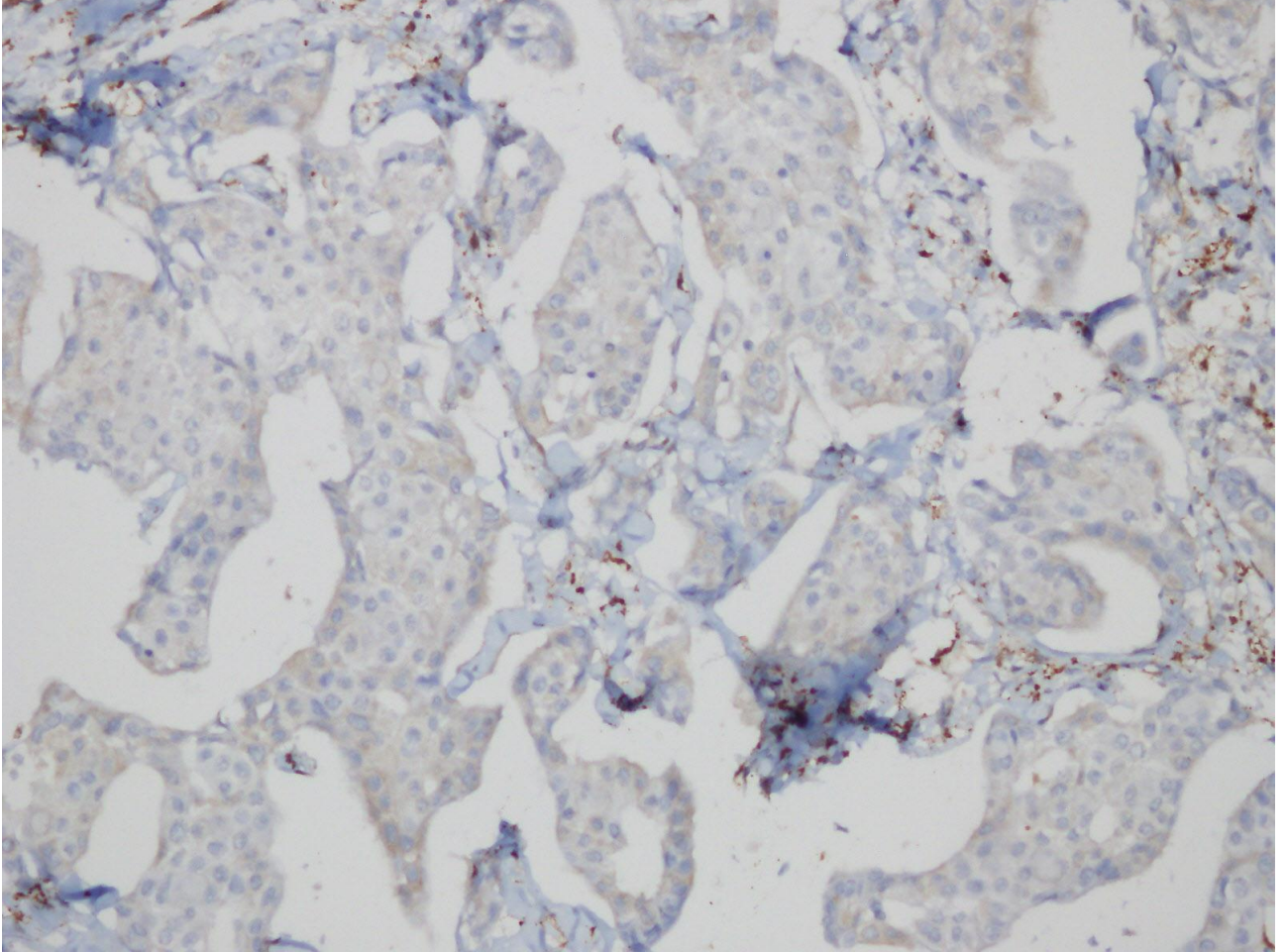
Resim 9. İnvaziv duktal karsinom, NST. ALDH1 ile 2+ immünreaktivite ve intratümöral stromal hücrelerde (orta- sağ) ALDH1 ile pozitif boyanma.(ALDH1 x400).



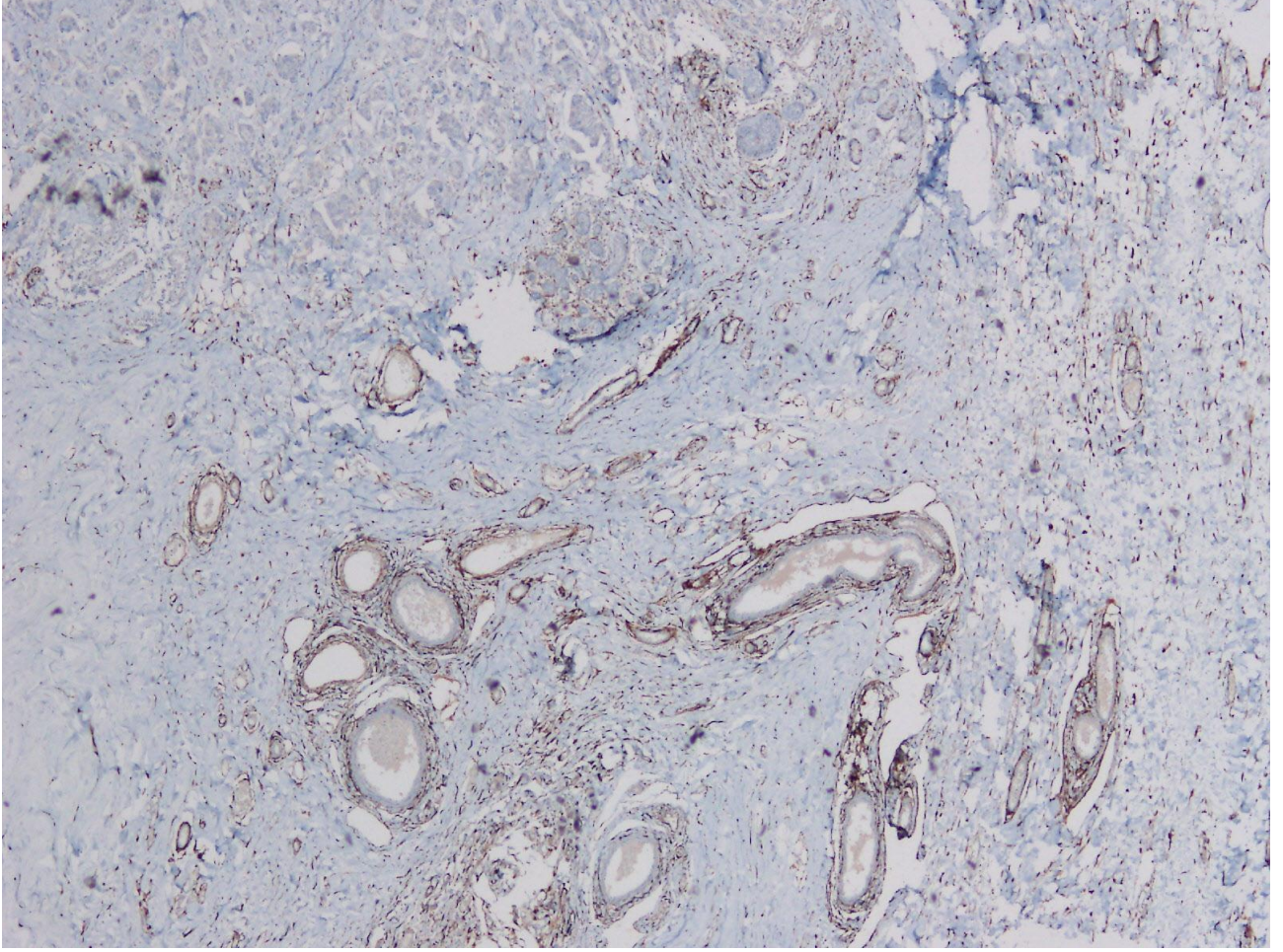
Resim 10. İnvaziv duktal karsinom ALDH1 3+ immünreaktivite(ALDH1 x200).



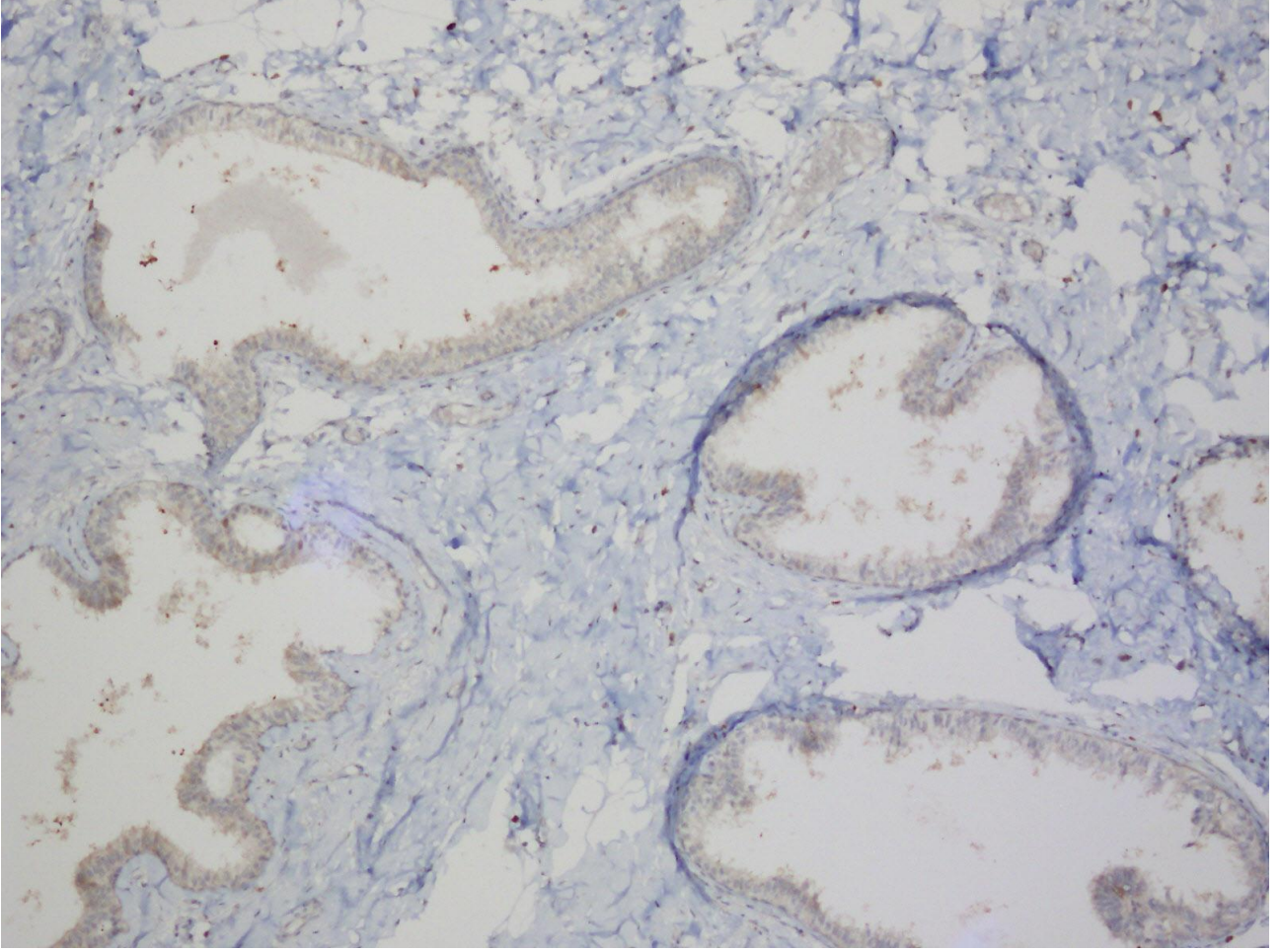
Resim 11.Mikropapiller komponentte ALDH1 ile 1+ immünreaktivite.(ALDH1 x400).



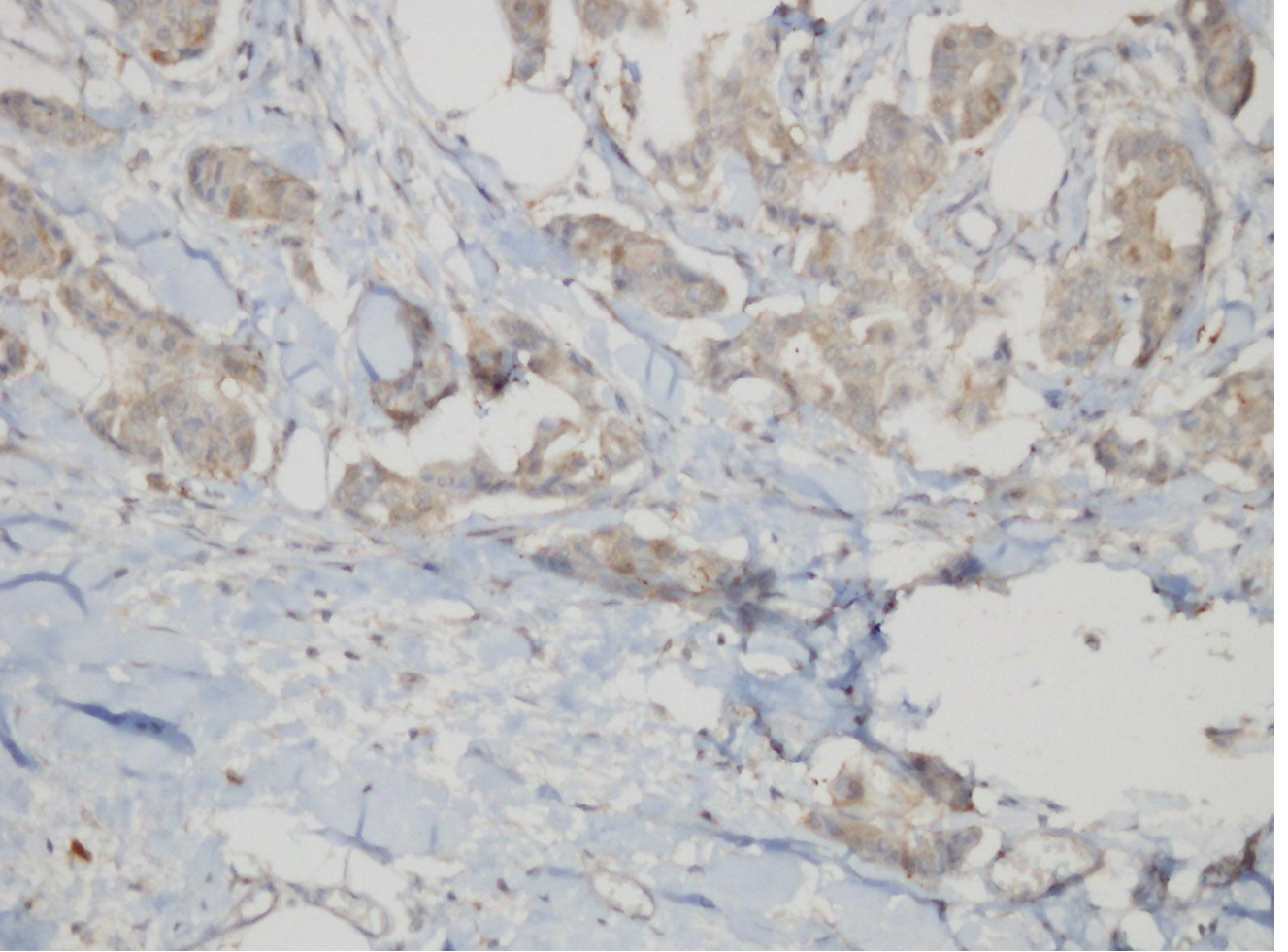
Resim 12. Peritümöral alanda benign duktus çevresinde yoğunlaşan ALDH1 ile boyanan stromal hücreler (orta-alt) (ALDH1 x100).



Resim 13. Benign duktuslarda ve stromal hücrelerde nonspesifik CD133 boyanması (CD133 x100).



Resim 14. İnvaziv duktal karsinom, NST. Tümöral alanda nonspesifik CD133 boyanması (CD133x200).



TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1.1: Radyolojik incelemede malign meme lezyonlarının mammografik görünümü.....	10
Tablo 2.1: Meme Karsinomunun Histolojik Alt Tipleri.....	11
Tablo 2.2: Modifiye Bloom-Richardson Sınıflaması.....	16
Tablo 4.1: invaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomlu hastaların yaş dağılımı.....	34
Tablo 4.2: İnvaziv duktal karsinom, NST ve Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomtanlı hastalarda tümör boyutuna göre dağılımı.....	37
Tablo 4.3: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının Ki-67 proliferasyon indekslerinin dağılım.....	44
Tablo 4.4: ALDH1 boyanma şiddeti ile vaka sayısı ve yaş ortalamalarının dağılımı.....	46
Tablo 4.5: Tümör boyutu ile ALDH1 boyanma şiddeti arasındaki dağılım.....	48
Tablo 4.6: ALDH1 boyanma şiddeti ile histolojik derece arasındaki dağılım.....	48
Tablo 4.7: ALDH1 boyanma şiddeti ile lenf nodu metastazı, lenfatik invazyon ve vasküler invazyon dağılımı arasındaki ilişki.....	50
Tablo 4.8: Östrojen Reseptör ekspresyonu ile ALDH1 boyanma şiddeti arasındaki dağılım.....	51
Tablo 4.9: Progesteron Reseptör ekspresyonu ile ALDH1 boyanma şiddeti arasındaki ilişki.....	51
Tablo 4.10: ALDH1 boyanma şiddeti ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki dağılım.....	52
Tablo 4.11: ALDH1 boyanma şiddeti ile Ki-67 proliferasyon indeksi dağılım.....	53
Tablo 4.12: İntratümöral stromal ALDH1 boyanması ile tümör boyutu ve histolojik derece gruplarının dağılımı.....	54
Tablo 4.13: İntratümöral stromal ALDH1 boyanması ile lenf nodu metastazı, lenfatik invazyon ve vasküler invazyon gruplarının dağılımı.....	55
Tablo 4.14: İntratümöral stromal ALDH1 boyanması ile Östrojen Reseptör, Progesteron Reseptör ekspresyonu ve HER2 amplifikasyonu gruplarının dağılımı.....	56

Tablo 4.15: Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomlu hatsaları

klınikopatolojiközellikleri.....57

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: CD133+ hücrenin fonksiyonları.....	29
Şekil 4.1: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının tümör lokalizasyonuna göre dağılımı.....	35
Şekil 4.2: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının tümör fokalitesine göre dağılımı.....	36
Şekil 4.3: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastalarda tümör boyutuna göre dağılımı.....	37
Şekil 4.4: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastalar arasında histolojik derece dağılımı.....	38
Şekil 4.5: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının lenf nodu metastazı açısından dağılımı.....	39
Şekil 4.6: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının lenfatik invazyon durumuna göre dağılımı.....	40
Şekil 4.7: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının vasküler invazyon durumuna göre dağılımı.....	41
Şekil 4.8: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının PR ekspresyonu açısından dağılımı.....	42
Şekil 4.9: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının HER2 ekspresyonu açısından dağılımı.....	43
Şekil 4.10: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının tümöral ALDH1 boyanma dağılımı.....	44
Şekil 4.11: İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom gruplarının intratümöral stromal ALDH1 boyanma dağılımı....	45
Şekil 4.12: ALDH1 boyanma şiddetinin cinsiyete göre dağılımı.....	46

RESİM LİSTESİ

Sayfa no

Resim 1. İnvaziv duktal karsinom, NST. Histolojik derece 1.....	68
Resim 2. İnvaziv duktal karsinom, NST. Histolojik derece 2.....	69
Resim 3. İnvaziv duktal karsinom, NST. Histolojik derece 3.....	70
Resim 4. İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent.....	71
Resim 5. Stromal boşluklar içerisinde fibrovasküler kora sahip, morül benzeri kümeler oluşturan tümör hücre gruplarından oluşan mikropapiller komponent.....	72
Resim 6. Mikropapiller komponentte lüminal yüzeyde EMA pozitifliği.....	73
Resim 7. İnvaziv duktal karsinom, NST. ALDH1 ile negatif.....	74
Resim 8. İnvaziv duktal karsinom, NST. ALDH1 ile 1+ immünreaktivite.....	75
Resim 9. İnvaziv duktal karsinom, NST ALDH1 ile 2+ immünreaktivite ve intratümöral stromal hücrelerde ALDH1 ile pozitif boyanma.....	76
Resim 10. İnvaziv duktal karsinom ALDH1 3+ immünreaktivite.....	77
Resim 11. Mikropapiller komponentte ALDH1 ile 1+ immünreaktivite.....	78
Resim 12. Peritümöral alanda benign duktus çevresinde yoğunlaşan ALDH1 ile boyanan stromal hücreler.....	79
Resim 13. Benign duktuslarda ve stromal hücrelerde nonspesifik CD133 boyanması.....	80
Resim 14. İnvaziv duktal karsinom, NST. Tümöral alanda nonspesifik CD133 boyanması....	81

ÖZET

Meme Kanserinde Agresif Davranış Özelliği Gösteren Mikropapiller Komponentin Önemi; Mikropapiller Komponent İçeren İnvaziv Duktal Karsinomlar İle İnvaziv Duktal Karsinom, NST Grupları Arasında Kök Hücre Belirteçleri Olan CD133 VE ALDH1'in Ekspresyonunun Prognostik-Prediktif Değeri ve Önemi

Amaç: Çalışmamızda, günümüzde oldukça sık görülen kanserlerden biri olan meme karsinomlarının invaziv duktal karsinom, NST ile mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tiplerinde kök hücre belirteçleri olan ALDH1 ve CD133 ekspresyon profilleri ile tümörlerin kliniko-patolojik prognostik parametreleri arasındaki ilişki ve mikropapiller komponentin önemi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji laboratuvarımıza 2010-2016 yılları arasında invaziv meme karsinomu tanısı nedeniyle gelen rezeksiyon materyellerinde invaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanısı alan 105 vaka çalışmaya dahil edildi. Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomlar immünohistokimyasal olarak grupların çevresindeki membranöz EMA pozitifliği paternine bakılarak seçildi. Tümörü en iyi şekilde temsil eden bloklar immünohistokimyasal olarak ALDH1 ve CD133 antikoları uygulandı. İmmünohistokimyasal boyama Ventana BenchMark XT modeli cihazda multimer teknolojiye dayalı XT DAB V3 protokolüyle otomatik olarak yapıldı. İmmünohistokimyasal boyamada ALDH1 ve CD133 için tümör hücrelerinde boyanma şiddeti 0 ile +3 arasında kategorize edildi. Boyanma olmaması 0, +1 şiddetinde boyanma olması zayıf, +2 şiddetinde boyanma olması orta, +3 şiddetinde boyanma olması kuvvetli boyanma olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede tümör hücrelerindeki +2 ve +3 şiddetindeki boyanma pozitif; 0 ve +1 şiddetindeki boyanma negatif olarak kabul edildi. Peritümöral alanda ve intratümöral alanda bulunan stromal hücrelerde ALDH1 ile %10'dan fazla hücrede boyanma olması pozitif; boyanma olmaması negatif olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen vakaların 98'i invaziv duktal karsinom, NST; 7'si mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomdur. Vakaların 103'ü kadın, 2'si erkektir. İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastalarda yaş ortalaması $52,08 \pm 13,39$, yaş aralığı 24 ile 78 arasında; mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastalarda yaş ortalaması $50,86 \pm 7,56$, yaş aralığı 42 ile 60 arasındadır. İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastaların 77'sinde tümör tek odak, 16'sında multipl, 5'inde bilateral olarak görülmüştür. Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastaların tamamında tümör tek odak olarak görülmüştür. İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastalarda ortalama tümör boyutu $27,42 \text{ mm} \pm 11,62 \text{ mm}$; mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastalarda $31,29 \pm 14,5 \text{ mm}$ 'dir. Çalışmamızda mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom oranı % 3,15 olarak saptanmıştır. İnvaziv duktal karsinom, NST tanılı hastaların % 29,59'unda HER2 amplifikasyonu mevcut olarak saptanmıştır. Mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom tanılı hastaların %14,29'unda HER2 amplifikasyonu mevcuttur. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

İnvaziv duktal karsinom, NST ve mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom grupları arasında yaş, lateralite, tümör fokalitesi, tümör boyutu, histolojik derece, lenfatik damar invazyonu, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, ER ekspresyonu, PR

ekspresyonu, Ki-67 proliferasyon indeksi, tümöral, peritümöral stromal ve intratümöral ALDH1 boyanma şiddeti ve oranı arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Tümöral ALDH1 boyanma şiddetine göre yapılan incelemelerde boyanma şiddeti ile vakaların yaş ortalaması, tümör boyutu, histolojik derece, lenf nodu metastazı, lenfatik damar invazyonu, vasküler invazyon, ER ekspresyonu ve PR ekspresyonu dağılımı arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Her iki grubu oluşturan invaziv duktal karsinomlarda ALDH1 boyanma şiddetine göre Ki-67 indeksi karşılaştırıldığında ise; 3+ boyanma gösteren vakalarda ortalama Ki-67 indeksi $44,29 \pm 31,15$; 1+ boyanan vakalarda $21,75 \pm 15,3$ olarak görülmüştür. Dunn's çoklu karşılaştırma analizi kullanılarak yapılan analize göre ALDH1 3+ boyanan vakalarda Ki-67 proliferasyon indeksi 1+ boyanan vakalara göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p=0,048$).

Peritümöral alanda duktusların çevresinde ALDH1 boyanması gösteren stromal hücrelerin daha çok yoğunlaştığı, ancak tümör içinde kalan benign duktus çevrelerinde ALDH1 pozitif stromal hücrelerin daha az yoğunluk gösterdiği saptanmıştır. CD133 ekspresyonu her iki karsinom grubunda tümör alanlarında, intratümöral ve peritümöral stromal bütün alanlarda boyanma göstermiştir. CD133 ekspresyonu bu nedenle nonspesifik olarak değerlendirilmiş ve istatistiki değerlendirmeye alınmamıştır.

Sonuçlar: Hastanemizin bulunduğu bölgede 45-55 yaşları arasında meme kanser taramalarının daha sıklıkla yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda mikropapiller komponent içeren invaziv karsinomların oranı literatürde bildirilen oranlardan düşüktür. Hastanemizin yer aldığı bölgede Her2 pozitif tümörlerle daha sıklıkla karşılaşılmaktadır. Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan tümörlerde ALDH1'in ekspresyonu değerlendirilerek, agresif potansiyelli tümörleri tespit için destek bulgu olarak kullanılabilir. ALDH1 pozitif stromal hücrelerin, yoğunluk gösterdiği alanlarda malignite gelişimini engelleyebileceğini düşünmekteyiz. CD133 ekspresyonu memedeki invaziv duktal karsinom olgularında anlamlı değildir. Çalışmamızda mikropapiller

komponent içeren vakalar ile invaziv duktal karsinom, NST vakaları arasında agresif prognozu gösteren birçok klinik-patolojik parametrenin farklılık göstermemiş olmasının sebebinin, serimizdeki mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinom vaka sayısının az olması nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle mikropapiller komponent içeren invaziv duktal karsinomların daha geniş serilerinde çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Benson JR, Jatoi I. The global breast cancer burden. *Future Oncol.* 2012;8(6): 697-702.
2. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X et al. In *Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Organs (IARC WHO Classification of Tumours)*. (Ed.) Tavassoli FA, Devilee P. IARC Press, Lyon, 2003; p: 9-110
3. Rosen PP. The pathological classification of human mammary carcinoma: past, present and future. *Ann Clin Lab Sci.* 1979;9:144-156.
4. Tulinius H, Bjarnason O, Sigvaldason H, et al. Tumours in Iceland, 10. Malignant tumours of the female breast. A histological classification, laterality, survival and epidemiological considerations. *APMIS* 1988;96:229-238.
5. Hoda SA. Invasive Ductal Carcinoma: Assessment of prognosis with morphologic and biologic markers. (Ed.) Syed A. Hoda, Edi Brogi, Frederick C. Koerner, Paul Peter Rosen. *Rosen's Breast Pathology*. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer. Philadelphia 2014; s:413-467.
6. Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, Barton B, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). VI. Invasive papillary cancer. *Am J Clin Pathol* 1980 Mar;73(3):313-22.
7. Petersen J. Breast carcinomas with an unexpected inside-out growth pattern, rotation of polarization associated with angioinvasion. *Pathol Res Pract.* 1993; 189:780
8. Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1993; 6(6): 660-662.
9. Kim MJ, Gong G, Joo HJ, Ahn SH, Ro JY. Immunohistochemical and clinicopathologic characteristics of invasive ductal carcinoma of breast with micropapillary carcinoma component. *Arch Pathol Lab Med* 2005 Oct;129(10):1277-82.

10. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH, Thor AD Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study. *Hum Pathol* 1999; 30:1459-1463.
11. Amin MB, Ro JY, El-Sharkway T, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:1224-1232.
12. Sakamoto K, Watanabe M, De La Cruz, et al. Primary invasive micropapillary carcinoma of the colon. *Histopathology*2005;47(5):479-484.
13. Nagao T, Gaffey TA, Visscher DW, et al. Invasive micropapillary salivary duct carcinoma: a distinct histologic variant of biologic significance. *Am J Surg Pathol* 2004;28:319-26.
14. Chernock RD, El-Mofty SK, Becker N, et al. Napsin A expression in anaplastic, poorly differentiated and micropapillary pattern thyroid carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1215-22.
15. Roh JH, Srivastava A, Lauwers GY, et al. Micropapillary carcinoma of stomach: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1139-46.
16. Hara S, Kijima H, Okada K, et al. Invasive micropapillary variant of the gallbladder adenocarcinoma and its aggressive potential for lymph node metastasis. *Boomed Res* 2010;31:89-95.
17. Ng WK. Fine-needle aspiration cytology findings of an uncommon micropapillary variant of pure mucinous carcinoma of the breast: review of patients over an 8-year period. *Cancer*2002;96:280-288.
18. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study. *Hum Pathol*1999;30: 1459-1463.
19. Yamaguchi R, Tanaka M, Kondo K, Yokoyama T, Kaneko Y, Yamaguchi M, Ogata Y, Nakashima O, Kage M, Yano H. Characteristic morphology of invasive micropapillary

- carcinoma of the breast: an immunohistochemical analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 781-787.
20. Liu Y, Huang X, Bi R, Yang W, Shao Z. Similar prognoses for invasive micropapillary breast carcinoma and pure invasive ductal carcinoma: a retrospectively matched cohort study in China. *PLoS One*.2014;9:e106564.
21. Chen AC, Paulino AC, Schwartz MR, Rodriguez AA, Bass BL, Chang JC, Teh BS. Population-based comparison of prognostic factors in invasive micropapillary and invasive ductal carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 2014;111:619-22.
22. Cui ZQ, Feng JH, Zhao YJ. Clinicopathological features of invasive micro papillary carcinoma of the breast. *Onco Lett* 2015;9:1163-1166.
23. Kordon EC, Smith GH. An entire functional mammary gland may comprise the progeny from a single cell. *Development* 1998;125:1921-30.
24. Pattabiraman DR, Weinberg RA. Tackling the cancer stem cells-what challenges do they pose? *Nat Rev Drug Discov* 2014;13:497-512.
25. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective Identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:3983-8.
26. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in hu,an brain tumors. *Cancer Res* 2003;63:5821-8.
27. Meacham C, and Morrison S, Tumor heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature*2013; 501, 328-37.
28. Diehn M, Cho RW, Lobo NA, et al. Association of reactive oxygen species levels and radio resistance in cancer stem cells. *Nature*2009;458:780-3.
29. Navin N, Kendall J, Troge J, et al Tumor evolution inferred by single-cell sequencing. *Nature*2011;472, 90-4.

30. Visvader J, and Lindeman G. Cancer stem cells in solid tumors, Accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008; 8, 775-68.
31. Sheridan C, Kishimoto H, Fuchs RK, Mehrotra S, Bhat-Nakshatri P, Turner CH, Goulet R Jr, Badve S, Nakshatri H: CD44+/CD24- breast cancer cells exhibit enhanced invasive properties: an early step necessary for metastasis. *Breast Cancer Res* 2006,8:R59.
32. Stingl J, Eirew O, Ricketson I, et al. Purification and unique properties of mammary epithelial stem cells. *Nature* 2006;439:993-7.
33. Shackleton M, Vaillant F, Simpson KJ, et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature* 2006;439:84-8.
34. Aguilar-Gallardo C, Simon C. Cells, stem cells and cancer stem cells. *Semi Reprod Med.* 2013;31:5-13.
35. Ponti D, Costa A, Zaffaroni N, et al. Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties. *Cancer Res* 2005;65:5506-11.
36. Clark MF, and Fuller M. Stem cells and cancer, Two faces of eve. *Cell* 2006; 124,1111-5.
37. Philips TM, Mc Bride WH, Pajonk F. The response of CD24-/low/CD44+ breast cancer initiating cells to radiation. *J Natl Cancer Inst* 2006, 98:1777-1785.
38. Abraham BK, Fritz P, McClellan M, Hauptvogel P, Athelegou M, Brauch H: Prevalance of CD44+/CD24-/low cells in breast cancer may not be associated with clinical outcome but may favor distant metastasis. *Cain Cancer Res* 2005; 11:1154-1159.
39. Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 2007;1:555-67.
40. Morimoto K, Kim SJ, Tanei T, et al. Stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1-positive breast cancers are characterized by negative estrogen receptor, positive human epidermal growth factor receptor type 2, and high Ki67 expression. *Cancer Sci* 2009;100:1062-8.

41. Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Iovino F, et al. Aldehyde dehydrogenase 1-positive cancer stem cells mediate metastasis and poor clinical outcome in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:45-55.
42. Tanei T, Morimoto K, Shimazu K, et al. Association of breast cancer stem cells identified by aldehyde dehydrogenase 1 expression with resistance to sequential paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2009;15:4234-41.
43. Resetskova E, Reis-Filho JS, Jain RK, et al. Prognostic impact of ALDH1 in breast cancer : a story of stem cells and tumor microenvironment. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Aug;123(1):97-108.
44. Timothy E, Wang D, Harki D. Cell surface markers of cancer stem cells, diagnostic macromolecules and targets for drug delivery. *Drug Delivery and Translational Research.* 2013;3: 121-42.
45. Liao Y, Hu X, Huang X, et al.. Quantitative analyses of CD133 expression facilitate researches on tumor stem cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* 2010;33: 738-742.
46. Saricanbaz I, Karahacioglu E, Ekinçi O, et al. Prognostic significance of expression of CD133 and Ki-67 in gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15, 8215-9.
47. Yan X, Ma L, Yi D, et al. A CD133-related gene expression signature identifies an aggressive glioblastoma subtype with excessive mutations. *Proc Natl Acad Sci USA,* 2011;108: 1591-6.
48. Bexell D, Gunnarsson S, Siesjö P, et al. CD133+ and nestin+ tumor-initiating cells dominate in N29 and N32 experimental gliomas. *International J Cancer* 2009; 125:15-22.
49. Satpute P, Hazarey V, Ahmed R et al. Cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma, a review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14, 5579-87.
50. Rasha M Abd El Atti, Riham M Abu-Zeid. CD133 and FGF7. *Egyptian Journal of Pathology*2012;32, 142-9.

51. Tirino V, Camerlingo R, Franco R, et al. The role of CD133 in the identification and characterization of tumor-initiating cells in non-small-cell lung cancer. *Our J Cardiothorac Surg*2009;36, 446-53.
52. Shi C, Tian R, Wang M, et al.. CD44+ CD133+ population exhibits cancer stem cell-like characteristics in human gallbladder carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2010;10, 1182-90.
53. Bozzi F, Conca E, Manenti G, et al. High CD133 expression levels in gastrointestinal tumors. *Cytometry B Clin Cytom*2011;80, 238-47.
54. Collins LC, Schmitt SJ. Breast. In: Mills SE (Ed):*Histology for Pathologists*. 4th edition.,Lippincott Williams&Wilkins,China2012,p:67-82.
55. Nadal R, Ortega FG, Salido M, Lorente JA, Rodriguez-Rivera M, Delgado-Rodriguez M, et al. CD133 expression in circulating tumor cells from breast cancer patients: potential role in resistance to chemotherapy. *Int J Cancer* 2013;133:2398-407.
56. Aomatsu N, Yashiro M, Kashiwagi S, Takashima T, Ishikawa T, Ohsawa M, et al. CD133 is a useful surrogate marker for predicting chemrsensitivity to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *PLoS One* 2012;7:e45865.
57. Zhao P, Lu Y, Jiang X, Li X. Clinicopathological significance and prognostic value of CD133 expression in triple-negative breast carcinoma. *Cancer Sci* 2011;102:1107-11.
58. Hoda SA: *Abnormalities of Mammary Development and Growth*. Hoda SA, Brogi E, Koerner F. C, Rosen PP. (Eds): *Rosen's Breast Pathology*. 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2014, 27-35.
59. Ellis I.O, Schnitt S.J, Sastre-Garau X, Bussolati G, Tavassoli F.A, Eusobi V, Peterse J.L, Mukai K, Tabar L, Jacquemier J, Cornelisse C.J, Sasco A.J, Kaaks R, Pisani P, Goldgar D.E, Devilee P, Cleton-Jansen M.J, Borrosen-Dale A.L, Veer L.V, Sapino A: *Invasive Breast Carcinoma*. In: Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genital Organs*. IARC Press: Lyon 2003, 9-112.

60. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*1995;15: 36-47.
61. International Agency for Research on Cancer. Oral contraceptives, combined. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 72 Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy. IARC Press: Lyon,1999. pp, 49-338.
62. Manjer J, Malina J, Berglund G, Bondeson L, Garne JP, Janzon L. Increased incidence of small and well-differentiated breast tumors in postmenopausal women following hormone replacement therapy. *Int J Cancer*. 2001;92: 919-922.
63. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. American Institute for Cancer Research: Washington DC.1997.
64. Department of Health. Report on health and social subjects No. 48. Nutritional aspects of the development of cancer. The Stationery Office: Norwich.1998.
65. Smith-Warner SA, Speigelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Howe GR, Marshall JR, Miller AB, Potter JD, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*.1998;279: 535-540.
66. Eng C, Parsons R. Cowden syndrome. In: The Genetic Basis of Human Cancer. B Vogelstein, K Kindler (Eds). New York: McGraw-Hill 1998;pp. 519-526.
67. Emoto M, Iwasaki H, Kawarabayashi T, Egami D, Yoshitake H, Kikuchi M, Shirakawa K. Primary osteosarcoma of the uterus: report of a case with immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol*. 1994;54: 385-388.
68. Fackenthal JD, Cartegni L, Krainer AR, Olopade OI. BRCA2 t2722R is a deleterious allele that causes exon skipping. *Am J Hum Genet*2002;71: 625-631.

69. Carinelli SG, Giudici MN, Brioschi D, Cefis F. Alveolar soft part sarcoma of the vagina. *Tumors*. 1990;76: 77-80.
70. Baron JA Smoking and estrogen-related disease. *Am J Epidemiol*1984; 119: 9-22.
71. International Agency For Research on Cancer IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 6:Weight Control and Physical Activity. IARC Press: Lyon. 2002.
72. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestins in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*1988;24: 29-43.
73. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993.15: 48-65.
74. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Bush TL, Longcope C, Gordon GB, Comstock GW.A prospective study of endogenous hormones and breast cancer. *Cancer Detect Prev* 1994;18: 79-85.
75. Rosenberg CR, Pasternack BS, Shore RE, Koenig KL, Toniolo PG. Premenopausal estradiol levels and the risk of breast cancer: a new method of controlling for day of the menstrual cycle. *Am J Epidemiol*1994;140: 518-525.
76. Kaaks R. Nutrition, hormones and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control*1996;7: 605-625.
77. Michels KB, Trichopoulos D, Robins JM, Rosner BA, Manson JE, Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Speizer FE, Willett WC. Birthweight as a risk factor for breast cancer. *Lancet* 1996;348: 1542-1546.
78. Uziel T, Savitsky K, Platzer M, Ziv Y, Helbitz T, Nehls M, Boehm T, Rosenthal A, Shiloh Y, Rotman G. Genomic Organization of the ATM gene. *Genomics*1996; 33: 317-320.
79. Boice JD Jr., Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray Fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiate Res*1991;125: 214-222.

80. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93: 1557-1562.
81. Glaser SL, Ambinder RF, DiGiuseppe JA, Horn-Ross PL, Hsu JL. Absence of Epstein-Barr virus EBER-1 transcripts in an epidemiologically diverse group of breast cancers. *Int J Cancer* 1998;75: 555-558.
82. Stavros TA, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: Use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995;196:123–134.
83. Ikeda DM, Birdwell RL, Daniel BL. Potential role of magnetic resonance imaging and other modalities in ductal carcinoma in situ detection. *Semin Breast Dis* 2000;3(1):50–60.
84. Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, et al. MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology* 1997;202:413–420.
85. Westerhof JP, Fischer U, Moritz JD, Oestmann JW. MR imaging of mammographically detected clustered calcifications: Is there any value? *Radiology* 1998;207:675–681.
86. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer—histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer*.1997;75: 1318-1323.
87. Page DL, Kidd TE Jr, Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol*.1991;22: 1232-1239.
88. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, Van de Vijver MJ, Farid LM, Venter D, Antoniou A, Storer-Isser A, Smyth E, Steel CM, Haites N, Scott RJ, Goldgar D, Neuhauasen S, Daly PA, Ormiston W, McManus R, Scherneck S, Ponder BA, Ford D, Peto J, Stoppa-Lyonnet D, Bignon YJ, Struewing JP, Spurr NK, Bishop DT, Klijn JGM, Devilee P, Cornelisse CJ, Lasset C, Lenoir G, Barkardottir RB, Egilsson V, Hamann U, Chang-claude J, Sobol H, Weber B, Stratton MR, Easton DF. Multifactorial analysis of

- differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90: 1138-1145.
89. Azzopardi AG. *Problems in Breast Pathology. Classification of Primary Breast Carcinoma.* AG Azzopardi (Ed.) WB Saunders: Philadelphia,1979.
90. Tavassoli FA. *Pathology of the breast.* Appleton and Lange: Stanford, 1992.
91. Pinder SE, Murray S, Ellis 10, et al. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer* 1998;83:1529-1539.
92. Goldstein NS, Murphy T. Intraductalcarcinoma associated with invasive carcinoma of the breast. A comparison of the two lesions with implications for intraductal carcinoma classification systems. *Am J Clin Pathol* 1996;106:312-318.
93. Yoshimoto M, Sakamoto G, Ohashi Y. Time dependency of the influence of prognostic factors on relapse in breast cancer. *Cancer* 1993;72:2993-3001.
94. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW Jr, et al. Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. *Ann Surg* 1981;193:15-25.
95. Black MM, Speer FD. Nuclear structure in cancer tissues. *Surg Gynecol Obstet* 1957;105:97-105.
96. Cutler SJ, Black MM, Mork T, et al. Further observations on prognostic factors in cancer of the female breast. *Cancer* 1969;24:653-667.
97. Bloom HJG. Prognosis in carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1950;4:259-288.
98. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1049 cases, of which 359 have been followed 15 years. *Br J Cancer* 1957;11:359-377.
99. Andersen JA, Fischermann K, Hou-Jensen K, et al. Selection of high risk groups among prognostically favorable patients with breast cancer. An analysis of the value of prospective grading of tumor anaplasia in 1048 patients. *Ann Surg* 1981;194:1-3.

100. Henson DE. The histologic grading of neoplasms. Arch Pathol Lab Med 1988;112:1091-1096.
101. Hopton DS, Thorogood J, Clayden AD, et al. Histological grading of breast cancer;significance of grade on recurrence and mortality. Our J Surg Oncol 1989;15:25-31.
102. Thoresen S Histological grading and clinical stage at presentation in breast carcinoma. Br J Cancer1982;46:457-458
103. Sinn HP, Kreipe H. A brief overview of the WHO Classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. Breast Care 2013;8:149-154.
104. Lc Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multi- variate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. Cancer 1989;643:191-1921.
105. Elston CW, Ellis IO (1998). Systemic pathology 3E. In: The Breast. CW Elston and IO Ellis (Eds.) Churchill Livingstone: Edinburgh.
106. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. Cancer.1991. 68: 2142-2149.
107. Adair F, Berg J, Joubert L, et al. Long term follow-up breast cancer patients. The 30-year report. Cancer 1974;33:1145-1150.
108. Smart CR, Myers MH, Gloecker LA. Implications for SEER data on breast cancer management. Cancer 1978;41:787-789.
109. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW Jr, et al. Prognosis in stage II (T1N1M0) breast cancer. Ann Surg 1981;194:576-58.
110. Roger V, Beito G, Jolly PC. Factors affecting the incidence of lymph node metastases in small cancers of the breast. Am J Surg 1989;157:501-502.

111. Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE. Pathologic findings from the breast cancer surveillance consortium. Population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer* 2006; 106:732-742.
112. Abner AL, Collins L, Peiro G, et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1998;83:2502-2508.
113. Carter D, Pipkin RD, Shepard RH, et al. Relationship of necrosis and tumor border to lymph node metastases and 10 year survival in carcinoma of the breast *Am J Surg Pathol* 1978;2:39-46
114. Freedman LS, Edwards DN, McConnell EM, et al. Histological grade and other prognostic factors in relation to survival of patients with breast cancer. *Br J Cancer* 1979;40:44-45.
115. Gold RH, Main G, Zippin C, et. al. Infiltration of mammary carcinoma as an indicator of axillary metastases. A preliminary report. *Cancer* 1972;29:35-40.
116. Lane N, Goksel H, Salerno RA, et al. Clinicopathologic analyses of the surgical curability of breast cancers. A minimum ten year study. *Ann Surg* 1961;153:483-498.
117. Parham DM, Hagen N, Brown RA. Simplified method of grading primary carcinomas of the breast. *J Clin Pathol* 1992;45:517-520.
118. Fisher ER, Palikar AS, Gregorio RM, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol No.4). N. Significance of tumor necrosis. *Hum Pathol* 1978;9:523-530.
119. Roses DF, Bell DA, Flotte TJ, et al. Pathologic predictors of recurrence in stage 1 (T1N0M0) breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1982;78:817-820.

120. Oda K, Satake H, Nishio A, et al. Radiologic-pathologic conferences of the Nagoya University Hospital: centrally necrotizing carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:W237-W239.
121. Yu L, Yang W, Cai X, et al. Centrally necrotizing carcinoma of the breast: clinicopathological analysis of 33 cases indicating its basal-like phenotype and poor prognosis. *Histopathology* 2010;57:193-201.
122. Lipponen P, Aaltomaa S, Kosma VM, et al. Apoptosis in breast cancer as related to histopathological characteristics and prognosis. *Br J Cancer* 1994;30A:2068-2073
123. Zhang GJ, Kimijima I, Tsuchiya A, et al. The role of bcl-2 expression in breast carcinomas (Review). *Oncol Rep* 1998;5:1211-1216.
124. Berardo MD, Blledge RM, de Moor C, et al. bcl-2 and apoptosis in lymph node positive breast carcinoma. *Cancer* 1998;82:1296-1302.
125. Nawaz S, Hashizumi TL, Markham NE, et al. Telomerase expression in human breast cancer with and without lymph node metastases. *Am J Clin Pathol* 1997;107:542-547.
126. Roos G, Nilsson P, Cajander S, et al. Telomerase activity in relation to p53 status and clinicopathological parameters in breast cancer. *Int J Cancer* 1998;79:343-348.
127. Alderson MR, Hamlin I, Staunton MD. The relative significance of prognostic factors in breast carcinoma. *Br J Cancer* 1971;25:646-656.
128. Dawson PJ, Ferguson DJ, Karrison T. The pathologic findings of breast cancer in patients surviving 25 years after radical mastectomy. *Cancer* 1982;50:2131-2138.
129. Bettelheim R, Penman HG, Thornton-Jones H, et al. Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. *Br J Cancer* 1984;50:771-777.
130. Geuna M, Palestro G, Malandrone LB, et al. Relationships between proliferative activity and oncogene expression in human breast cancer. *Ann NY Acad Sci* 1996;784:555-563.

131. Clemente CG, Boracchi P, Andreola S, et al. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary ductal carcinoma. *Cancer* 1992;69:1396-1403.
132. Mohammed RA, Martin SG, Mahmmod AM, et al. Objective assessment of lymphatic and blood vascular invasion in lymph node-negative breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow up. *J Pathol* 2011;223:358-365.
133. Mohammed RA, Martin SG, Gill MS, et al. Improved methods of detection of lymphovascular invasion demonstrate that it is the pre- dominant method of vascularinvasion in breast cancer and has important clinical consequences. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1825-1833.
134. Gonzalez-VelaMC, Garijo MF,FernandezF, et al. Cathepsin D in host stromal cells is associated with more highly vascular and aggressive invasive breast carcinoma. *Histopathology* 1999;34:35-42.
135. Horak ER, Leek R, Klenk N, et al. Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 1992;340: 1120-1124.
136. Toi M, Inada K, Suzuki H, et al. Tumor angiogenesis in breast cancer: its importance as a prognostic indicator and the association with vascular endothelial growth factor expression. *Breast Cancer Res Treat* 1995;36:193-204.
137. Ogawa Y, Chung Y-S, Nakata B, et al. Microvessel quantitation in invasive breast cancer by staining for factor VIII-related antigen. *Br T Cancer* 1995;71:1297-1301.
138. Karak SG, Quatrano N, Buckley J, et al. Prevalence and significance of perineural invasion in invasive breast carcinoma. *Conn Med* 2010;74:17- 21 .
139. Schmitt SJ,ConnollyJL. Harris JR. et al. Pathologic predictors of early local recurrences in Stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984;53:1049-1057.

140. Hurd TC, Sneige N, Allen PK, et al. Impact of extensive intraductal component on recurrence and survival in patients with stage I and II breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 1997;4:119-124.
141. Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, et al. Basal-like breast carcinomas: clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol* 2006;59:729-735 .
142. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al American Society of Clinical Oncology / College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2784-2795.
143. Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, et al Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the surveillance, epidemiology, and end results database. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:27-36.
144. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984;2:1102-1109.
145. Chu KC, Anderson WF. Rates for breast cancer characteristics by estrogen and progesterone receptor status in the major racial/ethnic groups. *Breast Cancer Res Treat* 2002;74:199-211.
146. Joslyn SA. Hormone receptors in breast cancer: racial differences in distribution and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2002;73:45-59. 528.
147. Ernst MF, Roukema JA, Coebergh JW, et al. Breast cancers found by screening: earlier detection, lower malignant potential or both? *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:19-25.
148. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO/CAP clinical practice guideline

- update [published online ahead of print October 7, 2013]. *J Clin Oncol*. PubMed PMID: 24101045.
149. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-182.
 150. Senie RT, Lesser M, Kinne DW, et al. Method of tumor detection influences disease-free survival of women with breast carcinoma. *Cancer* 1994;73:1666-1672.
 151. Tamar L, Fagerberg CJ, Gad A, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet* 1985;1:829-832.
 152. Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, et al. Comparative pathology of breast cancer in a randomized trial of screening. *Br J Cancer* 1991;64:108-113.
 153. Corben AD, Broge E. Invasive micropapillary carcinoma. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP. (Eds) *Rosen's breast pathology*. 4th edition., China, Lippincott Williams & Wilkins, 2014, 763-773.
 154. Pettinato G, Manivel CJ, Panico L. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: Clinicopathologic study and long-term follow-up of 100 cases. *Int J Surg Pathol* 2008; 16:155-163.
 155. Chen L, Pan Y, Lang RG, et al. Breast carcinoma with micropapillary features: clinicopathologic study and long-term follow-up of 100 cases. *Int J Surg Pathol* 2008;16:155-163.147.
 156. Yu JI, Choi DH, Park W, et al. Differences in prognostic factors and patterns of failure between invasive micropapillary carcinoma and invasive ductal carcinoma of the breast: matched case control study. *Breast* 2010;19:231-237.
 157. Khurana KK, Wilbur D, Datnon AB. Fine needle aspiration cytology of invasive micropapillary carcinoma of the breast. A report of two cases. *Acta Cytol* 1997;41:1394.-1398.

158. Guy X, Chen L, Lang R, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: association of pathologic features with lymph node metastasis. *Am J Clin Pathol* 2006;126:740-746.
159. Marchio C, Iravani M, Natrajan R, et al. Genomic and immunophenotypic characterization of pure micropapillary carcinomas of the breast. *J Pathol* 2008;215:398-410.
160. Li W, Yang D, Wang S, et al. Increased expression of CD146 and microvessel density (MVD) in invasive micropapillary carcinoma of the breast: comparative study with invasive ductal carcinoma-not otherwise specified. *Pathol Res Pract* 2011;207:739-746.
161. Jiang F, Qiu Q, Khanna A, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a tumor stem cell-associated marker in lung cancer. *Mol Cancer Res*, 2009;7, 330-8.
162. Torres MR, Allan AL. Aldehyde dehydrogenase as a marker and functional mediator of metastasis in solid tumors. *Clin Exp Metastasis* 2016;33:97-113.
163. Li Zhong. CD133: a stem cell biomarker and beyond. *Exp Hematol Oncol*. 2013; 2:17.
164. Hashimoto O, Shimizu K, Semba S, Chiba S, Ku Y, Yokozaki H, Hori Y. Hypoxia induces tumor aggressiveness and the expansion of CD133-positive cells in a hypoxia-inducible factor-1alpha-dependent manner in pancreatic cells. *Pathobiology* 2011; 78(4):181-192.
165. Soeda A, Park M, Lee D, Mintz A, Androutsellis-Theotokis A, McKay RD, Engh J, Iwarma T, Kunisada T, Kassam AB, et al. Hypoxia promotes expansion of the CD133-positive glioma stem cells through activation of HIF-1alpha. *Oncogene* 2009; 28(45):3949-3959.
166. Kamei N, Kwon SM, Alev C, Nakanishi K, Yamada K, Masuda H, Ishikawa M, Kawamoto A, Ochi M, Asahara T: Ex-vivo expanded human blood-derived CD133(+) cells promote repair of injured spinal cord. *J Neurol Sci* 2013;328(1-2):41-50.

167. Kim SJ, Kim YS, Jang ED, Seo KJ, Kim JS. Prognostic impact and clinicopathological correlation of CD133 and ALDH1 expression in invasive breast cancer. *J Breast Cancer* 2015 December; 18(4):347-355.
168. Mansour SF, Atwa MM. Clinicopathologic significance of CD133 and ALDH1 cancer stem cell marker expression in invasive ductal breast carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 16(17),7491-7496.
169. Luna-More S, Gonzalez B, Acedo C, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasive mammary carcinoma. *Patrol Res Pract* 1994;190:668-674.
170. Guo X, Chen L, Lang R, Fan Y, Zhang X, Fu L. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 2006;126: 740-746.
171. Chen AC, Paulino AC, Schwartz MR, et al. Prognostic markers for invasive micropapillary carcinoma of the breast: a population-based analysis. *Cain Breast Cancer* 2013 ;13(2):133-139.
172. Yu JI, Choi DH, Park W, et al. Differences in prognostic factors and patterns of failure between invasive micropapillary carcinoma and invasive ductal carcinoma of the breast: matched case-control study. *Breast* 2010;19(3):231-237.
173. Yingiani A, Maisonneuve P, Dell'orto P, et al. The clinical relevance of micropapillary carcinoma of the breast: a case-control study. *Histopathology* 2013;63(2):217-224.
174. Cui ZQ, Feng JH, Zhao YJ. Clinicopathological features of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Oncol Lett* 2015;9(3):1163-1166.
175. Shi WB, Yang LJ, Hu X, Zhou J, Zhang Q, Shao ZM. Clinico-pathological features and prognosis of invasive micropapillary carcinoma compared to invasive ductal carcinoma: a population-based study from China. *PLoS One* 2014;9(6):e101390.

176. Honeth G, Lombardi S, Ginestier C, Hur M, Marlow R, Buchupalli P, Shinomiya I, Gazinska P, Bombelli S, Ramalingam V, Purushotham AD, Pinder SE, et al. Aldehyde dehydrogenase and estrogen receptor define a hierarchy of cellular differentiation in the normal human epithelium. *Breast Cancer Res* 2014; 16:R52.
177. Cassani B, Villablanca EJ, De Calisto J, Wang S, Mora JR. Vitamin A and immune regulation: role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance. *Mol Aspects Med* 2012;33:63-76.
178. Bednarz-Knoll N, Nastaly P, Zaczek A, Stoupiec M, Riethdorf S, Wikman H, Müller V, Skokowski J, Szade J, Sejda A, Welnicka-Jaskiewicz M, Pantel K. Stromal expression of ALDH1 in human breast carcinomas indicates reduced tumor progression. *Oncotarget* 2015; 6(29).