T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

MEME KARSİNOMLARININ HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİNE VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Dr. Ayşenur Baş Zeynel

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Elif Demirci

ERZURUM-2018

İÇİNDEKİLER

ONAY iii
TEŞEKKÜR.....iv
ÖZET.....v
ABSTRACT.....vii
RESİM LİSTESİ ix
GRAFİK LİSTESİ x
TABLO LİSTESİ xi
KISALTMALAR xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 Memenin Embriyolojisi.....2
2.2 Memenin Anatomisi.....2
2.3 Meme Fizyolojisi.....4
2.4 Menstürasyonda meme.....4
2.5 Gebelikte meme.....5
2.6 Erkek Memesi.....5
2.7 Meme kanserinin Tanım ve Epidemiyolojisi.....5
2.8 Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörler.....6
2.9 Meme Kanserinde Evrelendirme.....8
2.10 Meme Tümörlerinin Histolojik Sınıflaması.....14
2.11 Meme kanserinde prognostik faktörler.....18
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1 Olgular.....25
3.2 İstatistiksel Analiz.....25
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇLAR..... 44

7. KAYNAKLAR 46

ONAY

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTE
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIK MAKAMINA

İLGİ: 16.03.2018 tarih ve E. 1800089026 sayılı yazımız

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Ayşenur BAŞ ZEYNEL"ın "Meme Karsinomlarının Histomorfolojik Özelliklerine ve Prognostik Farktörlerine göre Sınıflandırılması " konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **12.04.2018** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz. 12.04.2018

Prof.Dr.Mazaffer KELEŞ
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Doç.Dr.Elif DEMİRCİ
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi

Doç.Dr.Ali KURT
T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu
Hastaneleri Kurumu Erzurum İli Kamu
Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum B.E.A.H.
Tıbbi Patoloji Bölümü Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan tez hocam Doç. Dr. Elif Demirci' ye, Prof. Dr. Muzaffer Keleş' e, Doç. Dr. Sare Şipal' e, Yrd. Doç. Dr. Betül Gündoğdu'ya

Dostlukları huzur veren ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Benden güler yüzlerini hiç esirgemeyen, harcadıkları emek ve desteklerinden dolayı tüm rutin laboratuvarı, arşiv çalışanlarımıza,

Hayatım boyunca ilgi, destek ve şefkatlerini esirgemeyen, tüm zorlukları beraber göğüslediğim aileme,

Son olarak asistanlık eğitimim boyunca yanımda olan eşim Dr. Alperen Zeynel' e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Mene kanseri kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin içinde beşinci sırayı almaktadır. Avrupa'da yılda 180.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 184.000 yeni olgu saptanmaktadır.

Bu çalışmaya, 2002-2017 yılları arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına; modifiye radikal mastektomi, basit mastektomi, radikal mastektomi ve lumpektomi materyali olarak gönderilmiş 423 olgu dahil edilmiştir.

Her olguya ait tanılanmış patoloji raporları, hazır preparat ve parafin bloklar arşivden çıkarıldıktan sonra, değerlendirmeye geçilmiştir. Değerlendirme için, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Collage of American Pathologist(CAP) kriterleri sıralanarak değerlendirme listesi oluşturulmuştur. Meme kanserlerinde, prognostik kriterler, TNM evreleme ölçütleri bu değerlendirmede ana belirteç olarak kullanılmıştır. Histolojik tip tayini, vakaların yaş dağılımı, makroskopik tümör çapı, aksiller lenf nodu metastazı, östrojen reseptör proteini ekspresyonu, progesteron reseptör proteini ekspresyonu, cerb B2 ekspresyon durumu, histolojik derece, in-situ komponent, lenfovaskuler invazyon varlığının değerlendirilmesi, cerrahi sınırların durumu, meme başı ve areola cildi tutulumu, tümör çapı ve aksiller lenf nodu metastazı arasındaki ilişki, histolojik derece ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki, histolojik derece ile nükleer derece arasındaki ilişki, östrojen reseptör proteini ekspresyonu, progesteron reseptör proteini ekspresyonu, Cerb B2 ekspresyonu ile aksiller lenf nodu metastazı arasındaki ilişki, lenfovaskuler invazyon durumu ile aksiller lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki, histolojik derece ile tümör çapı arasındaki ilişki listede yer alan parametreler olarak belirlenmiştir.

Meme karsinomu tipleri ile prognostik parametreler arasındaki ilişki, hastalığın bölgedeki prognozu hakkında fikir verebilir.

Bu çalışma bölgemizdeki meme karsinomlarının histolojik dağılımının ve prognostik belirteçlerin belirlenmesine ile gelecekte oluşturulacak Türkiye meme karsinom haritasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Meme tümörü; epidemiyoloji; prognostik parametreler

ABSTRACT

Breast cancer accounts for about 30% of all cancers in women. In females, cancer is the fifth most common cause of death. There are 180,000 new cases per year in Europe and 184,000 new cases per year in the United States (USA).

In this study, 423 cases include between 2002 and 1977, which were sent as modified radical mastectomy, simple mastectomy, radical mastectomy and lumectomy material to Atatürk University Faculty of Medicine Pathology Department.

After the diagnosed pathology reports, preparations and paraffin blocks from each case were removed from the archive, evaluation was started. For the evaluation, an evaluation list was created by listing the World Health Organization (WHO) and Collage of American Pathologist (CAP) criteria. Prognostic criteria in breast cancer TNM staging criteria were used as the main determinant in this evaluation.

Histological distribution of breast carcinomas, histologic grade, macroscopic tumor diameter, lymph node metastasis, in situ component status, lymphovascular invasion status, surgical marginal status, nipple and areola involvement, estrogen receptor expression, progesterone receptor expression, cerb B2 expression, histological grade relationship between histologic grade and lymphovascular invasion, relationship between histologic grade and lymph node metastasis, relationship between lymphovascular invasion and lymph node involvement, relationship between histologic grade and estrogen receptor protein expression, progesterone receptor protein expression, CebB2 expression status, The age at which the tumor was seen was determined as the parameters in the list.

The relationship between breast carcinoma types and prognostic parameters may provide insight into the prognosis of the disease in the region.

In this study, it was aimed to contribute to the histological distribution of breast carcinomas in our region and to determine prognostic markers.

Key words: Breast tumor; epidemiology; prognostic parameters

RESİMLER DİZİNİ

Resim- 1: Meme anatomisi

Resim- 2: Memenin duktus ve lobülleri

Resim- 3: Nottingham Derecelendirme Sistemine göre meme kanserlerinin histolojik dereceleri (H&E)

Resim- 4: Sık karşılaştığımız meme karsinomu histolojik tipleri. A- İnvaziv duktal karsinom, B- İnvaziv lobüler karsinom, C, D- Mikst karsinom (H&E)

Resim- 5: İnvaziv duktal karsinom olgularında ER ekspresyon durumu. A- ER ekspresyonu izlenen duktal karsinom, B- ER ekspresyonu yok

Resim- 6: İnvaziv duktal karsinom olgularında PR proteini ekspresyon durumu. A- PR ekspresyonu mevut tümöral doku, B- PR ekspresyonu izlenmeyen tümöral doku

Resim- 7: Resim- 7: İnvaziv duktal karsinom olgularında cerb B2 ekspresyonu. A- cerb B2 skor 0, B- cerb B2 skor 1, C-cerb B2 skor2, D- cerb B2 skor 3

Resim- 8: Resim- 8: İn situ duktal karsinom odağı ve in situ karsinom alanının ER proteini ekspresyonu. A,B insitu duktal karsinom alanları içeren invaziv duktal karsinom (H&E), C- İn situ duktal karsinom odağının ER proteini ekspresyonu

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik- 1: Kliniğimizeki meme karsinomlarının histolojik alt tiplerine göre dağılımı

Grafik-2: Kliniğimizdeki meme karsinomlarının yaşa göre dağılımı

Grafik- 3: Kliniğimizdeki meme karsinom vakalarının tümör çaplarına göre dağılımı

Grafik- 4: Kliniğimizdeki meme karsinomlarının aksiller lenf nodu metastazı durumlarına göre dağılımı

Grafik- 5: Kliniğimizdeki vakaların ER proteini ve PR proteini ekspresyon oranları

Grafik- 6: Vakalarımızın cerb B2 ekspresyon skorları dağılımı

Grafik- 7: İnvaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom ve mikst karsinom alt tipine sahip meme karsinomlarında lenfovaskuler invazyon durumları

Grafik- 8: İnvaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom ve mikst karsinom vakalarımızda meme cildi tutulum oranları

Grafik- 9: İnvaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom, mikst karsinom histolojik alt tipine sahip vakalarla ER protein ekspresyonu, PR protein ekspresyonu ve Cerb B2 skorları arasındaki ilişki. A- cerb B2 skor 0-1 vakalarda ER protein ekspreyonu ve PR protein ekspreyonu ilişkisi. B- cerb B2 skoru 3 olan vakalarla ER protein ekspresyonu, PR protein ekspresyonu ve cerb B2 skorları arasındaki ilişki

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo- 1: AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda T sınıflaması 2010

Tablo- 2: AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda klinik N sınıflaması

Tablo- 3: AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki patolojik N sınıflaması

Tablo- 4: AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki M sınıflaması

Tablo- 5: AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci sürümündeki TNM evre grupları

KISALTMALAR DİZİNİ

LN: Lenf nodu

ER: Östrojen reseptör

PR: Progesteron reseptör

TNM: T: Primer tümör çapı, N: klinik lenf nodu metastazı sayısı, M: uzak metastaz durumu

ADJCC: American journal of critical care

WHO: World Health Organization

CAP: College of American Pathologists

İDK: İnvaziv duktal karsinom

İLK: İnvaziv lobüler karsinom

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri memenin yapısında meydana gelen kötü huylu bir gelişim olarak tanımlanmaktadır. Kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır.

Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin içinde beşinci sırayı almaktadır. Avrupa'da yılda 180.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 184.000 yeni olgu saptanmaktadır. Literatürde yer alan bilgilere göre dünyada her üç dakikada bir kadına meme kanseri tanısı konulduğu görülmektedir. Amerika'da yaşamı boyunca her dokuz kadından birinin meme kanserine yakalandığına, üçte ikisinin de bu hastalığa bağlı olarak hayatını kaybetme tehlikesi ile karşı karşıya kaldığı görülmektedir (6,7).

Avrupa ülkelerinde de, her on kadından birine yaşamı boyunca meme kanseri tanısı konulmaktadır. Az gelişmiş ülkelerde bu oran daha düşükken, gelişmişlik arttıkça meme kanseri görülme sıklığı da artmaktadır (8,9).

Çalışmamızın amacı, meme kanserlerine ait bizim klinik deneyimlerimizin literatür ile uyumunu değerlendirerek bölgemiz meme karsinom haritasını çıkarmaktır. Bu yolla gelecekte yapılacak Türkiye meme kanseri veri tabanına kaynak olmak diğer amaç olarak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Memenin Embriyolojisi

Kadınlarda meme gelişimi ve diferansiasyonu iki fazlıdır. İlk faz fetal gelişim fazıdır. Taslak olarak memeler göğüs ön yüzünde ekstremiteler arasında epidermisin sağda ve solda çizgi şeklinde kalınlaşması ile ortaya çıkar. Ardından epitelyal tomurcuklanmalar meydana gelir ve bu epitel tomurcuklarından ductus lactiferi'ler ortaya çıkar. Son tomurcuklar da küçük kanalcıkları ve alveolleri yapar. Doğumdan sonra mezenkimin proliferasyonu ile meme kabarır. Bu faz sonucunda basit dallanmış duktuslardan oluşan rudimenter bir organ meydana gelir (1-2-3).

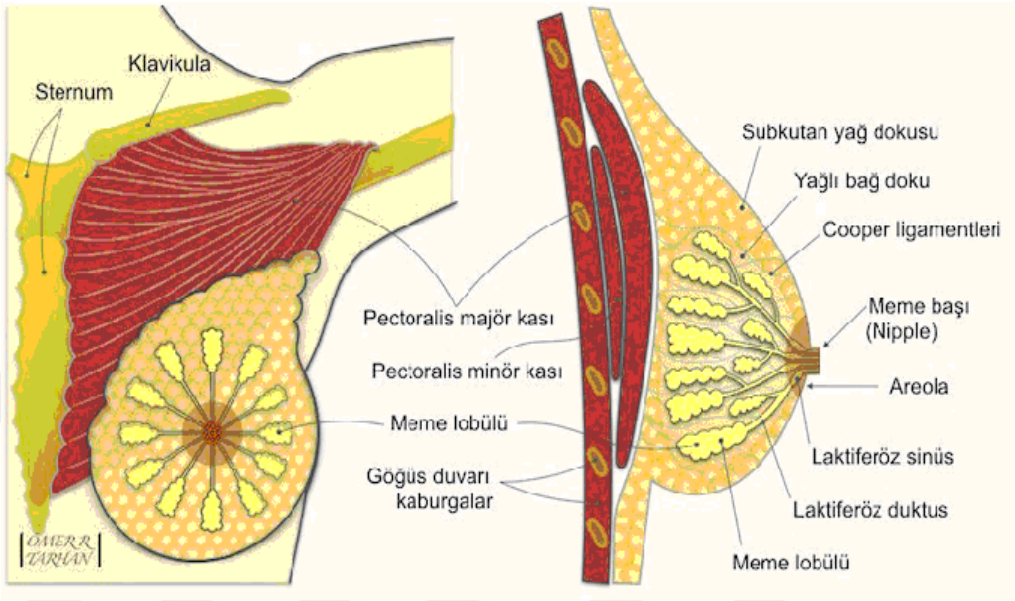
Gelişimin ikinci evresi ise pubertede olur. Bu dönemde gelişen duktuslar uzar, bölünür ve terminal duktolobüler birimleri oluştururlar (1-2).

2.2 Memenin Anatomisi

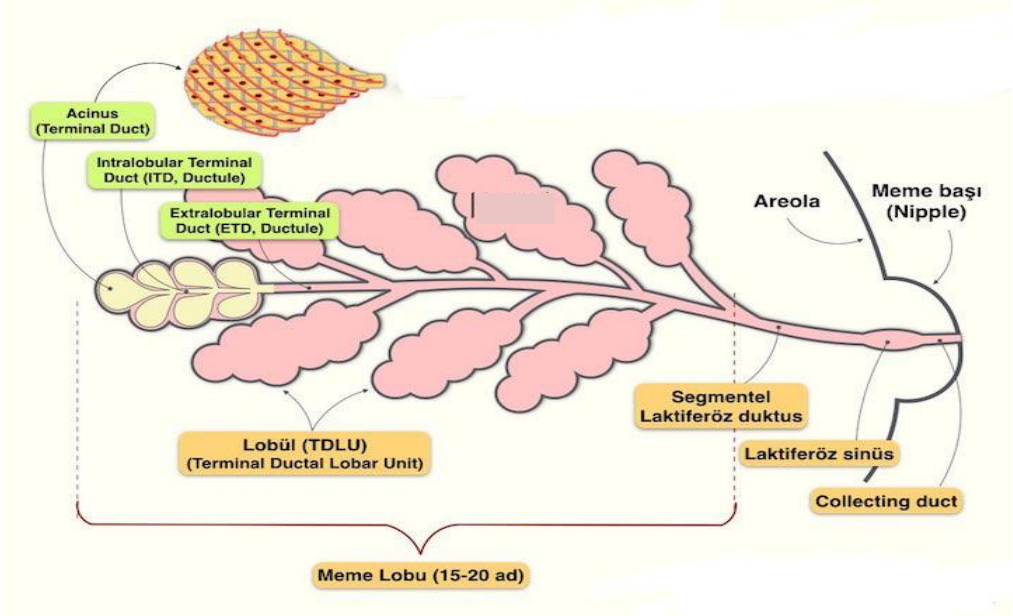
Erişkin kadın memesi, toraks ön duvarında, üst ve altta II-VI. kostalar ile medialde sternum ve lateralde ön aksiller çizgi arasındadır. M. pectoralis majöre yapışır (10-12 cm çap). Memenin üst dış kısmı aksillaya doğru uzanır. Meme başı ve areolanın yeri memenin büyüklüğüne bağlı olarak değişir. Gebeyken meme ve meme başı daha da koyulaşır, meme başı genişler. Areolada yağ ve ter bezleri ile Montgomery tüberkülleri bulunur. Areola ve meme başındaki sirküler düz kas lifleri meme başının ereksiyonundan sorumludur (4).

Meme lateralde A. axillaris, A. thoracia superior, A. thoracoacromialis'in A. thoracica lateralis dalı ve A. subscapularis, Medialde A. thoracica internanın dalları, posteriorda II-IV interkostal arterlerden gelen perforan damarlar ile beslenir. Memenin venleri arterlere paralele olarak, v. axillaris, vv. Thoracica interna, vv. Intercostales anteriores'lere dökülür.

Meme inerveasyonu Nn. intercostales II-VI, Meme başı, n. Intercostalis IV ile sağlanır. Lenfatik drenajın %75'i aksiller lenf nodlarına dökülür. Geriye kalan lenfatik drenajın çoğu, internal torasik arterin çevresindeki lenf nodlarına olur (parasternal lenf nodları, internal mammarian lenf nodları) (4).



Resim- 1: Meme anatomisi (4)



Resim- 2: Memenin duktus ve lobülleri (4)

2.3 Meme Fizyolojisi

Meme süt üretimi gibi özel bir görevi olan modifiye apokrin ter bezidir. Kadınlarda meme fetal gelişim sonrası puberte döneminde ve sonrasında sekretuar hormonal stimuluslara maruz kalır. Tam bir meme gelişimi için birçok hormon gereklidir.

Östrojenler meme kanallarının çoğalmasından sorumlu iken, progesteron da lobül ve alveollerin gelişmesinden sorumludur. Gebelik süresince doğuma kadar prolaktin düzeyleri sürekli olarak artar. Prolaktin ile birlikte yüksek düzeydeki östrojen ve progesteron etkisiyle memedeki lobuloalveolar gelişim tamamlanır ve süt üretimini sağlar(5).

2.4 Menstürasyonda meme

Doğum yapmamış kadında meme gelişimini tamamlanmamıştır. Duktus epiteli daha fazla, alveol epiteli daha azdır (4).

Memede dolgunluk ve ağrı menstürasyondan 5-7 gün sonra en azdır. Bu yüzden memenin ve memede kitlenin muayenesi ve tespiti en kolaydır. 14. Güne kadar meme epitelinde proliferasyon (östrojen etkisi), 14. günden sonra duktuslarda dilatasyon, alveol epitelinde diferansiasyon ve sekresyon görülür (progesteron etkisi). Sonraki günlerde memenin kanlanması artar, bir miktar memede ödem de olur. Bunların hepsi beraber memede premenstüreal büyüme, dolgunluk ve hassasiyete neden olur. Menstürasyonun başlangıcıyla hormanlar hızlıca düşer (östrojen, progesteron), değişiklikler geri döner . Her siklusta ve memenin değişik bölümlerinde, farklı miktarlardaki proliferasyon-involüsyon, adet gören kadınlarda memede nodülaritenin ortaya çıkmasına neden olur (4).

2.5. Gebelikte meme

1.trimesterin erken döneminde duktuslarda tomurcuklanma ve lobüllerde östrojen etkisiyle gelişme olur. 1. trimester geç döneminde meme boyutunda artış, yüzeyel venlerde genişleme, meme başı ve areolada pigmentasyon artışı görülür. 2. trimesterda progesteron etkisiyle lobül yapısı gelişmeye devam eder. Kolosturum alveollarda birikir. 3. trimesterda meme boyutu 3 katına çıkabilir (4).

2.6 Erkek Memesi

Puberteden önce erkek memesinin gelişimi kadın memesindeki gibidir.Puberteden sonra östrojen ve progesteron artmadığı için lobüller gelişmez. Erkek memesi rudimenter olup sadece küçük kanallardan oluşur.Bu yüzden erkelerde gelişen meme kanseri duktal karsinomdur. Lobüler meme kanseri hemen hiç görülmez(4).

2.7 Meme kanserinin Tanım ve Epidemiyolojisi

Meme kanseri memenin yapısında meydana gelen kötü huylu bir gelişim olarak tanımlanmaktadır. Kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır.

Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin içinde beşinci sırayı almaktadır. Avrupa'da yılda 180.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 184.000 yeni olgu saptanmaktadır .Literatürde yer alan bilgilere göre dünyada her üç dakikada bir kadına meme kanseri tanısı konulduğu görülmektedir. Amerika'da yaşamı boyunca her dokuz kadından birinin meme kanserine yakalandığına, üçte ikisinin de bu hastalığa bağlı olarak hayatını kaybetme tehlikesi ile karşı karşıya kaldığı görülmektedir(6-7).

Avrupa ülkelerinde de, her on kadından birine yaşamı boyunca meme kanseri tanısı konulmaktadır. Az gelişmiş ülkelerde bu oran daha düşükken, gelişmişlik arttıkça meme kanseri görülme sıklığı da artmaktadır(8-9).

2.8 Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Meme dokusunun uzun süre östrojene maruz kalmasının meme kanseri riskini artırdığı bilinmektedir. Erken menarş, geç menapoz, doğum yapmama ya da ilk doğumu 30 yaşından sonra yapma östrojenlerin meme dokusunu etkileme sürecini uzatır. Bu nedenle geç menarş, 30 yaş öncesi doğum, emzirme ve erken menapozun meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir. Menapoz sonrası kilo alma meme kanseri açısından diğer bir risk faktörüdür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda meme kanserinde %5-10 oranında kalıtımın rolü olduğu da gösterilmiştir (10-11).

Epidemiyolojik çaışmalar meme kanseri etiyolojisi ve risk faktörleri ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Birçok risk faktörleri tanımlanmış olup bunları çoğu kadın ve onun reprodüktif hayatı, östrojene endojen ve eksojen maruziyeti kapsar. Kadınlarda meme kanseri erkeklerden 100 kat daha sık görülmektedir. Yaş en önemli risk faktörlerindendir. Yaş ilerledikçe meme kanseri insidansı artmaktadır. 40 yaşın altında meme kanseri görülme sıklığı 1/235 oranında iken, 40-59 yaş arası 1/25 oranında, 60-79 yaş arasında 1/15 oranındadır. Sosyoekonomik şartları iyi olan toplumların kadınlarında meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır. Etnik olarak farklı toplulukları barındıran aynı populasyonda da meme kanseri görülme insidansı farklılıklar gösterir (11).

Herediter risk faktörleri meme kanseri gelişmi için önemli olup tüm meme kanserleri içinde % 5-10 oranında sorumlu tutulmaktadır. Aile öyküsü meme kanseri için önemlidir. Yaklaşık % 10 hastada aile öyküsü bulunur. Ailesinde 1. ya da 2. dereceden anne veya baba tarafında meme kanseri olanlar normal daha fazla meme kanseri görülme riskine sahiptir.

Ailesinde 1. dereceden yakını meme kanseri olanlarda risk 1. 8 kat artmışken, 2 tane 1. dereceden yakın meme kanseri varsa risk 2. 93 kat artmıştır. Eğer bu vakalar 30 yaş ve altında ise risk 2. 9 kat, 60 yaşın üstünde ise 1. 5 kat artar. Yani aile bireyleri ve yakınında görülen kanser ne kadar erken yaşta olursa, diğer bireylerde görülme riski o kadar artıyor. Ailesel meme kanseri sendromlarının başında BRCA1 ve BRCA2 tümör süpresör gen (TSG) mutasyonları yer alır.

Bunlardan herhangi birinde mutasyon olması halinde meme ve over kanseri riski artar. Tümör süpresör gen mutasyonu olasılığının yüksek olduğu hastaların özellikleri şunlardır; erken yaşta (<40 yaş) meme kanseri, herhangi bir yaşta over kanseri, iki taraflı meme kanseri, aynı hastada meme ve over kanseri birlikteliği, erkek meme kanseri olması gibi. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları varlığında gelişen tümörler, sporadik meme kanserlerinden daha kötü diferansiye tümörler olup prognozlarının kötü olduğu bilinmektedir. Bunların dışında P53, PTEN, ATM gen mutasyonları artmış kanser ve meme kanseri riskinden sorumludur (13-14).

Bir diğer risk faktörü de memedeki benign ve malign öncül lezyonların varlığıdır. Atipik benign proliferatif lezyonların malignleşme potansiyeli, atipisiz ve proliferatif olmayanlara göre artmıştır. Ayrıca lobüler karsinoma insitu ve atipik lobüler hiperplazi yıllık %1 oranında invazif karsinom geliştirme potansiyeli taşır. Radyolojik olarak dens meme paterni olan kadınlar, olmayanlara göre 1.5 ile 6 kat arasında artmış riske sahiptirler. Göğüs duvarına uygulanan iyonize radyasyon meme kanseri oluşma riskini arttırmaktadır. Erken yaşta maruziyet riski arttırır. Özellikle 10-14 yaş arasında Hodgkin Lenfoma nedeniyle mantle ışınlama yapılan çocuklarda ilerde meme kanseri gelişme riski artmıştır (11-12).

Diyet ve vücut kitle indeksindeki değişiklikler meme kanseri riskini etkiler. Postmenapozal obesite, aşırı yağlı beslenme, sedanter yaşam, aşırı alkol alımı meme kanseri riskini arttırır. Vücut kitle indeksinde artış meme kanserinde artmış mortalite ile ilişkilidir. NSAİİ kullanımının benign ve malign kolon tümörü gelişimini azalttığı gösterilmiştir.

Meme kanserinde de aspirin ve diğer NSAİ ilaçların kullanımı meme kanseri gelişimini azaltmakla birlikte, COX-2 enzim inhibitörleri ile yapılan birincil önleme çalışmaları devam etmekte olup sonuçları beklenmektedir(15).

Hemen tüm bilinen risk faktörleri, kadının reprodüktif yaşamı ile ilişkili olup, uterin yaşamdan postmenapozal döneme kadar östrojen ile endojen ve eksojen maruziyet bilinen en önemli risk faktörüdür. Uzun süre ve yüksek düzeyde östrojene maruziyet meme kanserine yol açar.

Premenapozal ovaryan kaynaklı östrojen, postmenapozal dönemde periferik yağ dokuda androjenlerden aromataz enzimi aracılığı ile oluşturulur. Yaşamın her döneminde eksojen östrojenler özellikle postmenapozal dönemde riski arttırır. Erken menarş riski arttırır. Menarşta her 2 yıllık gecikme %10 oranında riskte azalmaya yol açar. Gebelik, özellikle erken yaşta ve sayıca çok olanlarda, riski azaltırken, ilk gebeliğini 30 yaşından sonra yapanlarda hiç doğurmayanlara göre risk artmıştır. Doğum yapanlar içersinde ise 3 ve 4 doğum yapmış kadınlarda 2 ya da daha az doğum yapanlardan daha az meme kanseri geliştiği gösterilmiştir (17). Emzirmenin de meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Erken menapoz geç olana göre riski azaltır. 45 yaşından önce menapoza girenlerin meme kanseri riski 55 yaşından sonra menapoza girenlerden % 50 oranında azdır(16).

2.9 Meme Kanserinde Evrelendirme

Günümüzde hemen her yerde UICC (Union international Contre Cancere) ve AJCC (American Joint Commitee on Cancer)'nin biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır.

– T: Tümör

– N: Bölgesel lenf bezleri (aksilla, supra ve infraklavikuler, internal mamari)

– M: Metastaz (uzak organ metastazı).

Tablo- 1: AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda T sınıflaması 2010

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DKİS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (LKİS)	Lobüler karsinoma in situ
Tis (Paget)	İnvaziv kanser ve/veya in situ karsinom ile birlikte olmayan meme başının Paget hastalığı. Meme parankiminden kaynaklanan bir kanser ve Paget hastalığı birlikteliği varsa T sınıflaması meme parankiminden kaynaklanan tümöre göre yapılır.
T1	Tümörün en büyük boyutu ≤ 20mm
T1mik	Tümörün en büyük boyutu ≤ 1 mm
T1a	Tümörün en büyük boyutu >1 mm fakat ≤ 5 mm
T1b	Tümörün en büyük boyutu > 5 mm fakat ≤ 10 mm
T1c	Tümörün en büyük boyutu > 10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük boyutu > 20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük boyutu > 50 mm
T4	Tümör herhangi bir boyutta fakat göğüs duvarı ve/veya cilt tutulumu (ülserasyon veya cilt nodülleri) var
	Not: Sadece dermis invazyonu T4 olarak değerlendirilmez
T4a	Göğüs duvarına yayılım var fakat pektoral kas tutulumu yok
T4b	İnflamatuvar kanser özelliklerini içermeyen ciltte ülserasyon ve/veya aynı taraf memede satellit nodüller ve/veya ödem (peau d'orange-portakal kabuğu görünümü)
T4c	Hem T4a hem de T4b
T4d	İnflamatuvar karsinom

Tablo- 2: AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda klinik* N sınıflaması

Bölgesel lenf nodları (N)	
Klinik	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında hareketli metastatik lenf nodları
N2	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık veya fikse lenf nodları; veya klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
N2a	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık, fikse veya diğer yapılara fikse olmuş lenf nodu metastazı
N2b	Klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen sadece internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
N3	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzey III); veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında metastaz; veya aksiller ya da internal mammaryan lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz
N3a	Aynı taraf infraklavikuler lenf nodlarında metastaz
N3b	Aynı taraf aksiller ve internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
N3c	Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

* Klinik olarak tespit edilmiş dendiğinde, fizik muayene veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi hariç) tespit edildiği ve yüksek malignite şüphesi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitolojik incelemeye dayanarak patolojik makrometastaz bulunduğu farzedilen durum tanımlanmaktadır.

Tablo- 3: AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki patolojik* N sınıflaması

Bölgesel lenf nodları (N)	
Patolojik (pN)	
PNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)
pN0	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok ya da izole tümör hücresi (İTH) için ek tetkik yapılmadı
	Not: İTH 0,2 mm'den büyük olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri olarak tanımlanmaktadır. Genellikle immünohistokimyasal (İHK) veya moleküler yöntemlerle tespit edilir, fakat H&E boyama ile de saptanabilir. İTH'nin olması malign aktivite olduğu anlamına gelmemektedir.
pN0 (i-)	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, negatif İHK
pN0 (i+)	Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'yi geçmeyen İHK veya H&E ile tespit edilmiş malign hücreler (İTH dahil)
pN0 (mol-)	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, negatif moleküler tetkikler (RT-PCR)**
pN0 (mol+)	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, pozitif moleküler tetkikler (RT-PCR)
pN1	Mikrometastaz, veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, ve/veya internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen***, SLNB'de**** tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
pN1mi	Mikrometastaz (> 0,2 mm ve/veya 200'den fazla hücre), fakat 2 mm'den büyük değil
pN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir tanesi 2 mm'den büyük
pN1b	İnternal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen SLNB ile saptanmış mikro veya makrometastaz
pN1c	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen fakat SLNB ile saptanan mikro veya makrometastaz
N2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen***** internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör varlığı)
pN2b	Aksiller lenf nodunda metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodunda metastaz
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya infraklavikuler lenf nodunda metastaz (Düzey III); veya bir ya da daha fazla düzey I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilen metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen, SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodunda mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya aynı taraf

		supraklavikuler lenf nodlarında metastaz
	pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör depoziti); veya infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzey III)
	pN3b	Bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilebilen lenf nodu metastazı; veya klinik olarak tespit edilmeyen SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodlarında mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz
	pN3c	Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

* Patolojik sınıflandırmanın temelinde sentinel lenf nodu diseksiyonu olsun veya olmasın aksiller lenf nodu diseksiyonu bulunmaktadır. Sınıflandırma aksiller lenf nodu diseksiyonu olmadan sadece sentinel lenf nodu biyopsisine dayanılarak yapıldı ise (sn) kısaltması kullanılır (örnek: pN0 (sn)).

**RT-PCR: reverse transcriptase/polymerase chain reaction.

***Klinik olarak tespit edilmeyen tanımı fizik muayene veya görüntüleme yöntemleri ile (lenfosintigrafi hariç) saptanamayan anlamında kullanılmıştır.

****SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi

***** Klinik olarak tespit edilmiş dendiğinde, fizik muayene veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi hariç) tespit edildiği ve yüksek malignite şüphesi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitolojik incelemeye dayanarak patolojik makrometastaz bulunduğu farzedilen durum tanımlanmaktadır.

Tablo- 4: AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki M sınıflaması

Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok
cM0 (i+)	Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok, fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük olmayan moleküler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri
M1	Klinik ve radyolojik olarak tespit edilen uzak metastaz ve/veya histolojik olarak 0,2 mm'den büyük uzak metastaz

Tablo- 5: AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki TNM evre grupları

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1*	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M<1/td>

* T1, T1mi'yide kapsar.

** T0 ve T1 tümörler Evre IIA'dan sadece nodal mikrometastaz varlığı olması nedeni ile ayrılır ve Evre IB olarak sınıflandırılır.

M0, M0(i+)'ide kapsar.

pM0 doğru bir tanımlama değildir, M0 sadece klinik olarak tanımlanır.

Eğer bir hasta neoadjuvan tedavi öncesi M1 ise Evre IV olarak sınıflandırılır. Tedavi sonrası tümör yanıtı olsa dahi hasta Evre IV olarak sınıflandırılmaya devam edilir.

Neoadjuvan tedavi sonrası sınıflandırıma yapılırken ‘yc’ veya ‘yp’ önekleri kullanılır. Önemli bir nokta da şudur ki; neoadjuvan tedaviye tam patolojik cevap alınırsa hasta herhangi bir evre grubuna sokulmaz. Hasta örnekte olduğu gibi tanımlanır(18).

2.10 Meme Tümörlerinin Histolojik Sınıflaması

2012 WHO Meme Tümörleri Sınıflması

A- Epitelyal tümörler

Mikroinvaziv Karsinom

a- İnvaziv meme karsinomu

İnvaziv karsinom(spesifik olmayan tip)

- Pleomorfik kasinom
- Stromal, osteoklast benzeri dev hücreler içeren karsinom
- Koryokarsinomatöz özellikler içeren karsinom
- Melanositik özellikler içeren karsinom

İnvaziv lobüler karsinom

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

Tübüler karsinom

Kribriform karsinom

Müsinöz karsinom

Medüller özellikler gösteren karsinom

- Medüller karsinom
- Atipik medüller karsinom
- Medüller özellikler içeren spesifiye edilemeyen invaziv karsinom

Apokrin diferansiasyon içeren karsinom

Taşlı yüzük hücreli diferansiasyon içeren karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom

Metaplastik karsinom (spesifik olmayan tip)

- Düşük dereceli adenoskuamoz karsinom
- Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom
- Skuamoz hücreli karsinom
- İğsi hücreli karsinom
- Mezenşimal diferansiasyon içeren metaplastik karsinom
  - Kondroid diferansiasyon
  - Osseöz diferansiasyon
  - Diğer mezenşimal diferansiasyon tipleri
- Mikst metaplastik karsinom
- Myoepitelyal karsinom

Nadir tipler

Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom

- Nöroendokrin tümör, iyi diferansiye
- Nöroendokrin karsinomi kötü diferansiye (küçük hücreli karsinom)
- Nöroendokrin diferansiasyon içeren karsinom

Sekretuar karsinom

İnvaziv papiller karsinom

Asinik hücreli karsinom

Mukoepidermoid karsinom

Polimorföz karsinom

Onkositik karsinom

Lipidden zengin karsinom

Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom

Sebasöz karsinom

Tükrük bezi/ deri adneks tipi tümörler

- Silindrom
- Berrak hücreli hidraadenom

b- Epitelyal-myoepitelyal tümörler

Pleomorfik adenom

Adenomyoepitelyoma

- Karsinom içeren adenomyoepitelyoma

Adenoid kistik karsinom

c- Öncü lezyonlar

Duktal karsinoma in situ

Lobüler neoplazi

- Lobüler karsinoma in situ
- Klasik lobüler karsinoma in situ
- Pleomorfik lobüler karsinoma in situ
- Atipik lobüler hiperplazi

d- İntraduktal proliferatif lezyonlar

Olağan duktal hiperplazi

Kolumnar hücre lezyonları (flat epitelyal atipiyi içeren)

Atipik duktal hiperplazi

e- Papiller lezyonlar

İntraduktal papillom

- Atipik hiperplazi içeren İntraduktal papillom
- Duktal karsinoma in situ içeren İntraduktal papillom
- Lobüler karsinoma in situ içeren İntraduktal papillom

İntraduktal papiller karsinom

Kapsüllü papiller karsinom

- İnvazyon içeren kapsüllü papiller karsinom

Solid papiller karsinom

- İn situ
- İnvaziv

f- Benign epitelyal proliferasyonlar

Sklerozan adenozis

Apokrin adenozis

Mikroglandular adenozis

Radial skar / kompleks sklerozan lezyon

Adenomlar

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

B- Mezenşimal tümörler

Nodüler fasit

Myofibroblastom

Desmoid tip fibromatozis

İnflamatuar myofibroblastom

Desmoid tip fibromatozis

İnflamatuar miyofibroblastik tümör

Benign vasküler lezyonlar

- Hemanjiyom
- Anjiyomatozis
- Atipik vasküler lezyonlar

Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi

Granüler hücreli tümör

Benign periferik sinir kılıfı tümörü

Nörofibrom

Schwannoma

Lipom

Anjiyolipom

Liposarkom

Anjiyosarkoma

Rabdomyosarkom

Osteosarkom

Leiomyom

Leiomyosarkom

C- Fibroepitelyal tümörler

Fibroadenom

Filloides tümör

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

Hamartom

D- Meme başı tümörleri

Meme başı adenomu

Siringomatöz adenom

Meme başının paget hastalığı

E- Malign lenfoma

Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Burkitt lenfoma

T hücreli lenfoma

- Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif

MALT tipi Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma

Foliküler lenfoma

F-Metastatik tümörler

G-Erkek memesi tümörleri

Jinekomasti

Karsinom

- İnvaziv karsinom
- İn situ karsinom(61)

2.11 Meme kanserinde prognostik faktörler

Prognostik faktör sağ kalımı etkileyen her türlü parametreyi ifade etmektedir. Bu parametreler tümörün seyri hakkında fikir sahibi olmayı sağlar (19,20).

Yaş: Tanı aldığında 50 yaş üzerinde olan ve 35 yaş altında olan kadınlarda sağ kalım oranı düşüktür. Bazı çalışmalarda 50 yaşın altında olan olgularda prognozun daha iyi olduğu; bazılarında ise 35 yas altı genç kadınlarda, prognozun yaşlı hastalardakine benzer olduğu ve bu düşük yaş grubunun lenf nodu tutulumu, rekürens ve uzak metastaz açısından anlamlı oranda daha yüksek riske sahip olduğu belirtilmiştir (21, 22, 23).

Erken Tanı: İnsidental olarak erken dönemde saptanan asemptomatik meme karsinomu için 5, 8 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırayla %88, %83 ve %79 iken; evre II, evre III ve evre IV tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranları sırayla %75, %46 ve %13 olarak belirlenmiştir (21,23).

Lokal Rekürens: Kötü prognozun bir bulgusudur (24).

Genetik faktörler: BRCA mutasyonu taşıyan hastalarda invaziv meme kanseri daha az diferansiye, ER ve PR negatif, HER2 negatif, Ki 67 proliferasyon indeksi yüksektir (21,23,24).

Rekürrens zamanı: Rekürrense kadar geçen süre ve sağ kalımın uzunluğu prognozun temel ölçüsüdür (24).

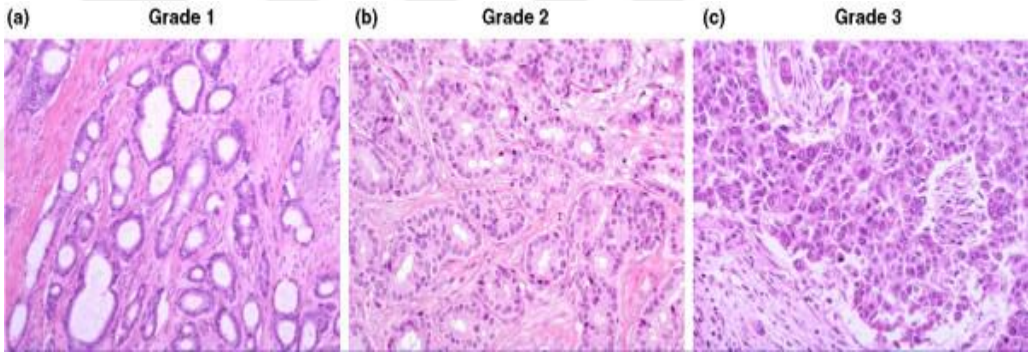
Boyut: Makroskopik olarak ölçülen en büyük tümör çapı önemli bir prognostik faktördür. Tümörün çapı arttıkça, sağ kalım azalmakta, lenf nodu metastaz sıklığı artmaktadır (21, 25, 26).

Tümörün Histolojik Tipi: İDKve İLK arasında prognoz açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. İDK'un morfolojik varyantları arasında tübüler, kribriform, medüller, saf müsinöz, papiller, adenoid kistik ve sekretuvar karsinom daha iyi prognoza sahiptir (21, 27,28). Taşlı yüzük hücreli karsinom ve inflamatuvar karsinom ise daha kötü bir prognoz sergiler (23,29)

Histolojik Derece: Derece diğer önemli bir prognostik belirleyicidir.

İyi diferansiye tümörlerin prognozu, kötü diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörlere oranla anlamlı bir şekilde daha iyidir. Orta derecede diferansiye tümörlerin prognozu, her ne kadar başlangıçta iyi olsa da, 20 yıla yaklaşan yaşam sürelerinde, kötü diferansiye karsinomların prognozuna yaklaşmaktadır (21,23, 30). Elston bu yaklasımın en önde gelen savunucularındandır, Bloom ve Richardson sisteminin Nottingham modifikasyonu ile mitotik aktivite değerlendirilmesinin kombinasyonunu kullanmaktadır (39,40). Burada derecelendirme tubül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik sayının her birinin 1, 2, 3 gibi skorlarla değerlendirildiği bir sistemle yapılmaktadır.

Bu sonuçlar totalde 3-9 skorları arasında değişiklik göstermektedir; 3-5 puan: Grade I, 6-7 puan: Grade 2 ve 8-9 puan: Grade 3 seklinde değerlendirilmektedir.



Resim- 3: Nottingham Derecelendirme Sistemine göre meme kanserlerinin histolojik dereceleri: (a) İyi diferansye tümör (derece 1) memenin normal duktolobüler birimlerine benzer şekilde tübül formasyonu yapmış (>%75). Orta derecede nükleer pleomorfizm ve düşük mitotik aktivite içermekte. (b) Orta derecede diferansiye tümör (derece 2). (c) Kötü diferansiye tümör (derece 3) belirgin hücresel pleomorfizm ve yüksek mitotik aktiviteye sahip. Tübül formasyonu izlenmiyor (<%10) (H&E)(90).

Aksiller Lenf Nodu Metastazı: En önemli prognostik parametrelerden biridir.

Aksiller LN metastazı olan ve olmayan olguların sağkalım oranları arasında belirgin bir fark olmasının yanı sıra, Aksiller LN tutulumunun düzeyi, sayısı, metastatik odaktaki tümörün boyutu, lenf nodundan kapsül dışına yayılım ve efferent lenfatiklerde tümör hücrelerinin varlığının da sağkalım oranını olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (31,32).

İnternal Mammarian Lenf Nodu Metastazı: Aksiller LN metastazı bulunmayan olguların %9'unda internal mammarian lenf nodlarında tutulum gözlendiği ve bu durumda sağkalım oranının daha düşüktür (23,25). Bu lenf nodu grubunun tutulumu olan hastalarda yasam süresi özellikle 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda, tutulum olmayan hastalara göre daha azdır (41).

İn situ Komponent Varlığı: İnvaziv duktal karsinoma eşlik eden in situ komponent varlığının, daha iyi bir prognoz ve lenf nodu metastazı sıklığında azalma ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

Lenfatik ve Kan Damarı İnvazyonu: Meme içindeki lenfatik damarlarda tümör embolisinin varlığı rekürens ve aksiller LN tutulumu riskini artırır. Kan damarı invazyonu varlığının ise tümör boyutu, histolojik derece, tümör tipi, lenf nodu durumu, uzak metastaz ve kötü prognoz ile ilişkilidir (21, 24, 33).

Perinöral İnvazyon: İnvaziv karsinomların yaklaşık olarak %10'unda görülen perinöral invazyon, yüksek grade'li tümörlerde oluşma eğilimindedir ve sıklıkla lenfatik tümör embolisi ile birliktedir (24).

Tümör Nekrozu: Geniş nekroz alanları genellikle yüksek histolojik grade'li tümörlerde izlenir. Yoğun nekroz içeren tümörlerde, lenf nodu metastazı insidansında artış ile sağkalım oranlarında azalma olduğu belirtilmiştir (21, 24, 23).

İnflamatuvar Hücre Reaksiyonu: Periferinde inflamatuvar hücre reaksiyonu olmayan tümörlerde lenf nodu metastazı oranının daha az olduğu ve bu tümörlerin daha iyi prognoza sahip oldugu gösterilmiştir.

Belirgin mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu varlığının ise yüksek histolojik grade ile ilişkili olduğu bulunmuştur (22,23).

Tümör Sınırı: İtici sınırlara sahip tümörlerin, infiltratif sınırlı tümörlerden daha iyi bir prognoz sergilediği belirtilmektedir (22,25).

Mikrodamar Yoğunluğu: Stromasında yoğun vasküler komponente sahip olan invaziv meme tümörlerinin daha agresif seyirli olduğu ileri sürülmektedir (25, 34).

Deri İnvazyonu: Deriye invazyon gösteren meme karsinomlarında sağkalım oranı azalır. Enflamatuvar karsinomun bir belirtisi olan dermal lenf damarlarının invazyonu ise kötü bir prognostik bulgudur (22,35).

Meme Başı İnvazyonu: Aksiller LN metastazı insidansında artış ile birliktelik gösterir (36).

Tümör Hücre Proliferasyonu: Mitoz sayısı, MIB-1 (Ki-67) veya analog immünhistokimya veya flow sitometri ile S-faz fraksiyonunun saptanması yoluyla ölçülebilen bu parametrenin çok önemli bir prognostik belirleyici olduğu gösterilmiştir (21,37).

BRCA1 Gen Mutasyonu: Familiyal meme kanserlerinin %25 kadarı (veya tüm meme kanserlerinin %3'ü) iki otozomal dominant gendeki (BRCA1 ve BRCA2) mutasyona bağlıdır(59). Bu mutasyonun taşıyıcılarında gelişen meme kanserinin, eğer adjuvan tedavi almamış ise, daha kötü bir sağkalım oranı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (38).

Elastozis: Elastozis bulunmayan meme karsinomları büyük oranda elastozis bulunduranlar ile karşlastırıldığında endokrin tedaviye daha az yanıt verdiği gözlenmistir (42). Yasam süresi açısından bakıldığında ise elastozis bulunduran ve bulundurmayanlar arasında bir fark bulunmamıstır (43,44).

cerb B2: cerb B2 hücre büyümesinin kontrolünde yer alan bir transmembran glikoproteindir. cerb B2 meme karsinomlarının %20-30 unda aşırı eksprese edilir. Çalışmaların tamamı aynı sonuca sahip değilse de, birçoğu cerbB2' nin kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir (59).

cerb B2 amplifikasyonu östrojen ve progesteron ekspresyonu ile ters koreledir (60). Daha önce de belirtildiği gibi, bu onkogenin immünohistokimyasal veya FISH yöntemi ile belirlenen overekspresyonu, Herceptine yanıtın mükemmel belirteciyken, kemoterapiye yanıtın zayıf bir belirtecidir (45).

Özellikle lenf nodu metastazı bulunan karsinomlarda kötü prognozu göstermesine, tümör grade ile yakın korelesyon göstermesine rağmen (46), multivaryant analizde bağımsız prognostik değerinin olmadığı düsünülmektedir (47,48).

p53 ve nm23: p53 proteinin akümülasyonu (muhtemelen gen mutasyonu sonucu) ve nm23 proteinin düşük ekspresyonun azalmıs hasta yasam süresi ile korelasyon gösterdiği belirtilmistir (49,50,51,52). Buna rağmen, lenf nodu negatif 440 hastayı kapsayan bir çalısmada, p53'ün immünohistokimyasal olarak gösterilmesinin güvenilir bir prognostik gösterge olmadığı ve herhangi bir major epidemiyolojik faktörle iliskili olmadığı belirtilmiştir (53). Daha sonra yapılan çalısmalarda bu sonucu desteklemektedir (54). p53 heterozigotluğunun kaybolmasının yüksek histolojik grade ve nükleer grade ile bağlantılı olduğu gösterilmistir (55).

Bcl-2: Meme karsinomunda Bcl-2 protein ekspresyonu ile uzun yasam süresi arasındaki bağlantı gösterilmistir (56). Bcl-2 aynı zamanda öströjen reseptör durum ile bağlantılıdır (57,58).

Östrojen ve progesteron reseptörleri: Hormon reseptör-pozitif kanserli kadınlar hormon reseptör negatif karsinomlu kadınlardan biraz daha iyi prognoz gösterir. Hormon reseptörlerinin değerlendirilmesi tedaviye yanıtı belirlemede çok değerlidir. ER ve PR pozitif tümörlerin %80'i hormonal tedaviye yanıt verir. Halbuki yalnızca bir reseptörü pozitif olanlarda yanıt yaklaşık %40'dır. Hem ER hem PR için negatif olan tümörler %10' dan daha az yanıt verme eğilimindedir (59).

Gebelik ve oral kontraseptifler: Hamilelik veya emzirme sırasında ortaya çıkan meme kanserleri genellikle hormon reseptörlerinin düşük ekspresyonu, cerb B2' nin yüksek ekspresyonu ile giden agresif tümörlerdir. Genelde kötü prognoz ile ilişkilidirler. 5-yıllık sağkalım oranı %15 ile %35 arasında değişir. ral kontraseptif ajanların meme karsinomu gelişimi veya sağkalımı üzerinde etkisi olduğuna dair kanıt bulunamamıştır (60).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Bu çalışmaya, 2002-2017 yılları arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına; modifiye radikal mastektomi, basit mastektomi, radikal mastektomi ve lumpektomi materyali olarak gönderilmiş 423 olgu dâhil edilmiştir.

Her olguya ait tanılanmış patoloji raporları, hazır preparat ve parafin bloklar arşivden çıkarıldıktan sonra, değerlendirmeye geçilmiştir. Değerlendirme için, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve collage of american pathologist(CAP) kriterleri sıralanarak değerlendirme listesi oluşturulmuştur. Meme kanserlerinde, prognostik kriterler TNM evreleme ölçütleri bu değerlendirmede ana belirteç olarak kullanılmıştır. Histolojik tip tayini, histolojik derece, makroskopik tümör çapı, lenf nodu metastazı, in-situ komponenet durumu, lenfovaskuler invazyon durumu, cerrahi sınır durumu, meme cildi tutulumu, östrojen reseptör ekspresyonu, progesteron reseptör ekspresyonu, cerb B2 ekspresyonu listede yer alan parametreler olarak belirlendi

3.2. İstatistiksel Analiz

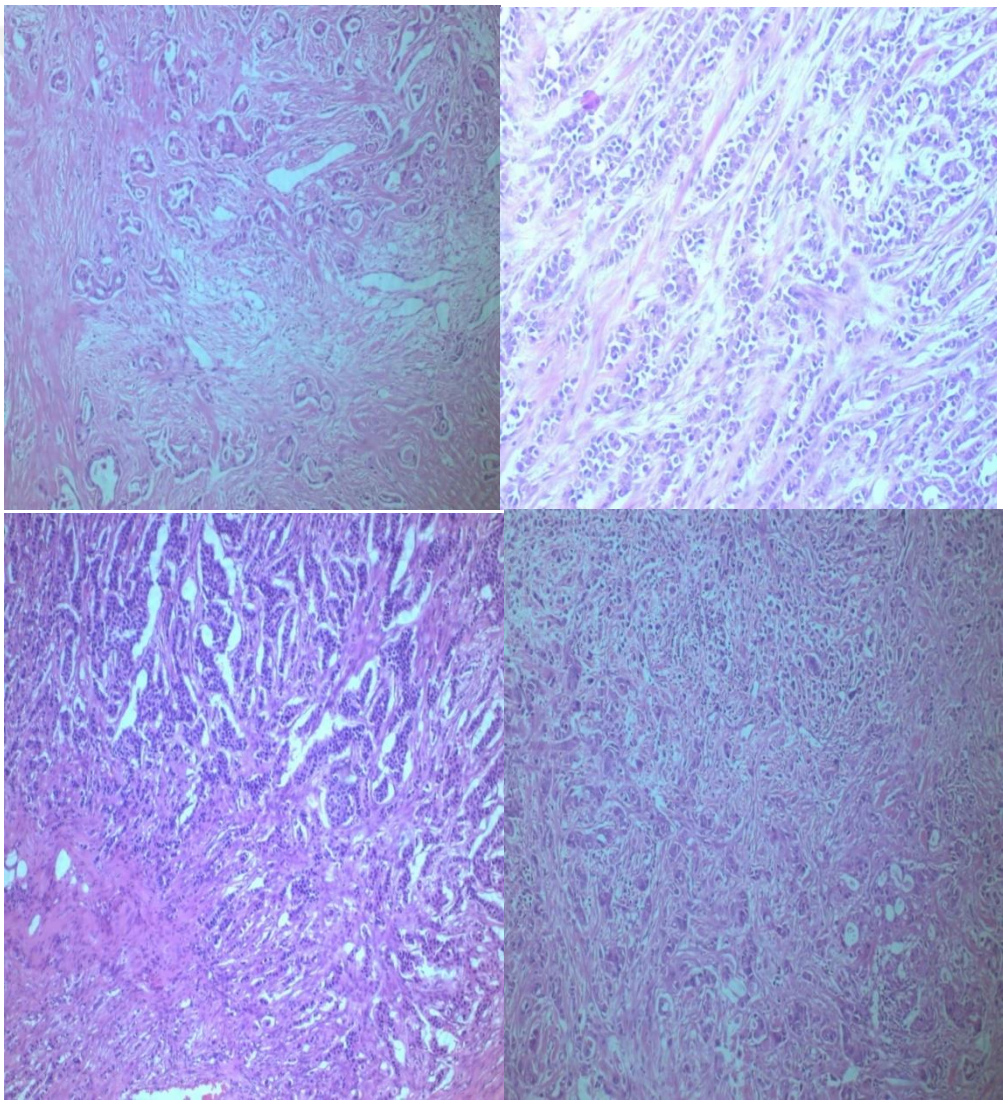
İstatistiksel verilerin analizinde SPSS 20 Version kullanıldı. Veriler girilerek kategorik veriler sayı ve yüzde, numerik veriler ise ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik verilerin analizinde ki kare testi kullanıldı. Çoklu gruplar arasında anlamlı sonuç bulunduğunda farkın hangi gruplar arasından kaynaklandığını ortaya koyabilmek için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapıldı. Ordinal değişkenler arasındaki ilişkilerin araştırılmasında Kendall’s Tau B korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı kabul edildi.

Az sayıda görülen tümör tiplerinin prognostik parametrelerle ilişkisinin istatistiksel analizi yapılmadı.

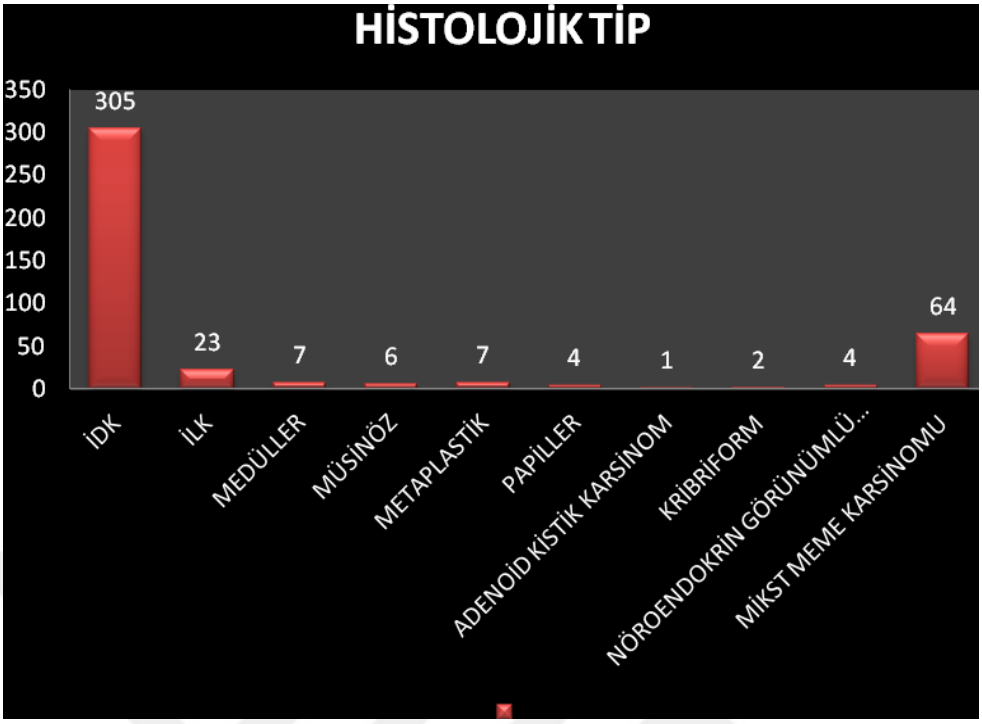
Lenf nodu eksizyonu ve meme cildi örneklemesi bulunmayan vakalarda bu parametrelerle ilgili istatistiksel analiz yapılmadı.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında toplam 423 olgu incelendi. Olguların 305 tanesi (% 72) invaziv duktal karsinom, 23 tanesi (% 5,4) invaziv lobüler karsinom, 64 tanesi (% 15,1) mikst meme karsinomu, 7 tanesi (% 1,6) medüller karsinom, 6 tanesi (% 1,4) müsinöz karsinom, 7 tanesi (% 1,6) metaplastik karsinom, 4 tanesi (% 0,9) nöroendokrin görürünümlü karsinom, 4 tanesi (% 0,9) papiller karsinom, 1 tanesi (% 0,2) adenoid kistik karsinom, 2 tanesi (% 0,4) kribriform karsinom olarak gruplandırıldı.

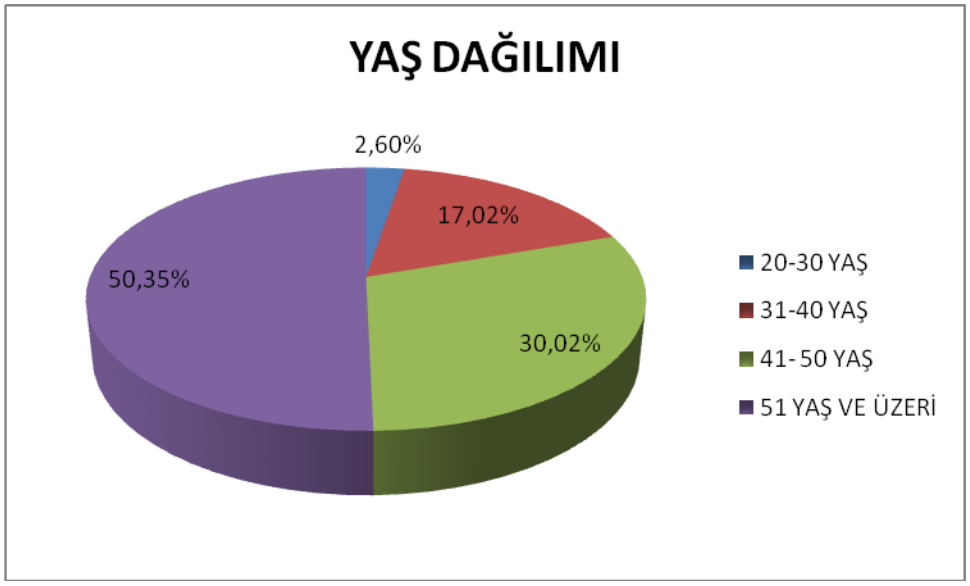


Resim- 4: Sık karşılaştığımız meme karsinomu histolojik tipleri. A- İnvaziv duktalkarsinom, B- İnvaziv lobüler karsinom, C, D- Mikst karsinom (H&E)



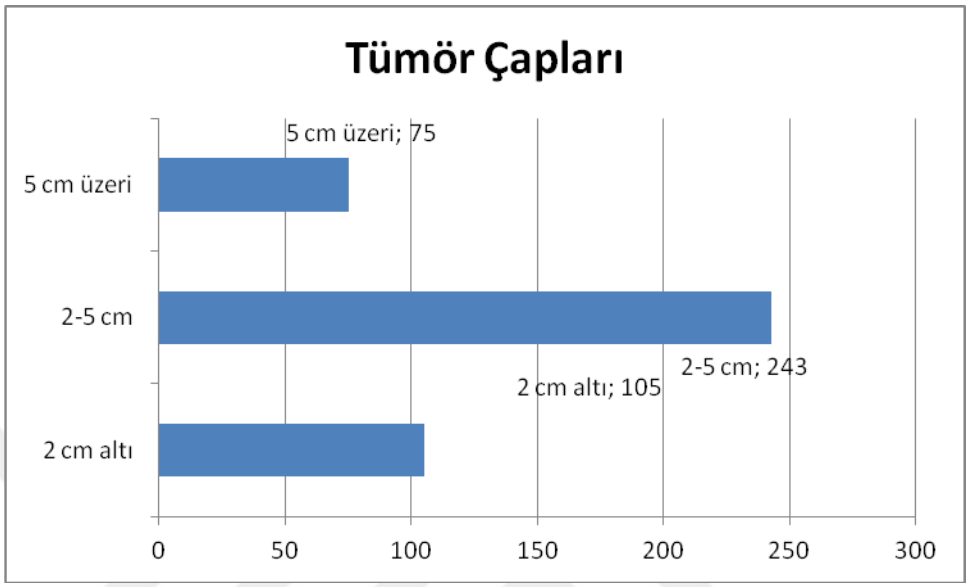
Grafik- 1: Kliniğimizeki meme karsinomlarının histolojik alt tiplerine göre dağılımı

Vakaların yaşa göre dağılımına bakıldığında 11 adet vaka (%2,6) 20-30 yaş aralığında, 72 adet vaka (%17) 31-40 yaş aralığında, 127 vaka (%30) 41-50 yaş aralığında, 213 vaka (%50,3) 51 yaş ve üzeri olarak gruplandırıldı.



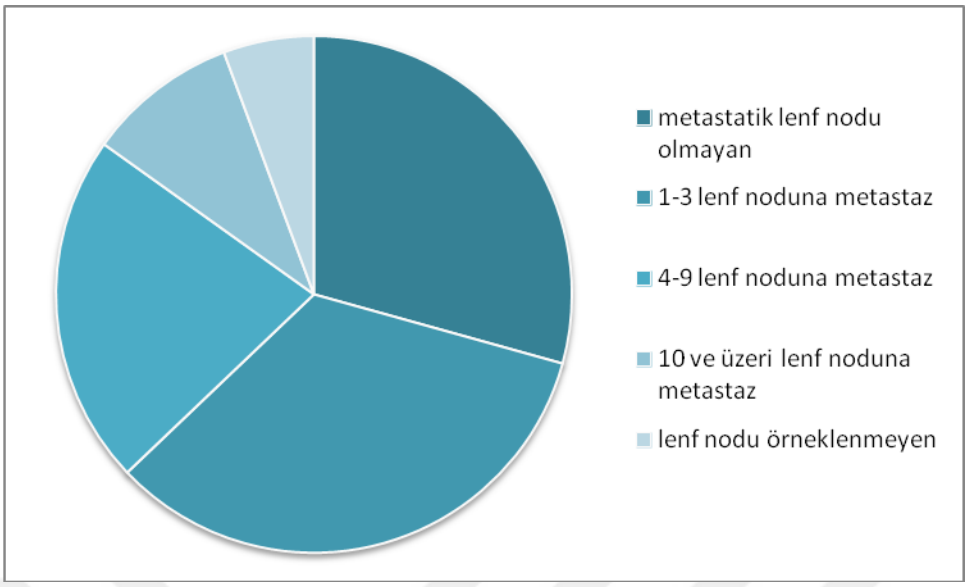
Grafik- 2: Kliniğimizdeki meme karsinomlarının yaşa göre dağılımı.

Vakaların tümör çaplarına göre dağılımına bakıldığında 105 vakada (%24,8) tümör çapı 2cm altı, 243 vakada (%57,4) tümör çapı 2-5 cm, 75 vakada (%17,7) tümör çapı 5 cm üzeri olarak değerlendirildi.



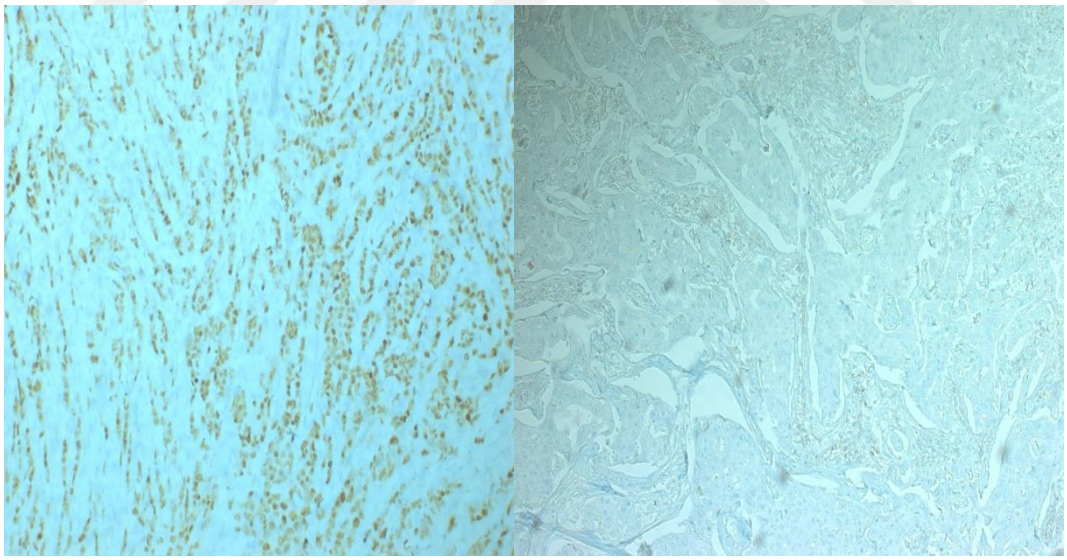
Grafik- 3: Kliniğimizdeki meme karsinom vakalarının tümör çaplarına göre dağılımı

Vakaların aksiller LN metastaz durumuna göre dağılımına bakıldığında 124 vakada (%29,3) lenf nodu metastazı tespit edilmedi,142 vakada (%33,5) 1-3 lenf nodunda metastaz saptandı, 93 vakada (%21,9) 4-9 lenf nodunda metastaz saptandı, 40 vakada (%9,4) 10 ve üzeri lenf nodunda metastaz saptandı. 24 vaka (%5,6) lenf nodu örneklemesi yapılmadığı için bu açıdan değerlendirilmedi.



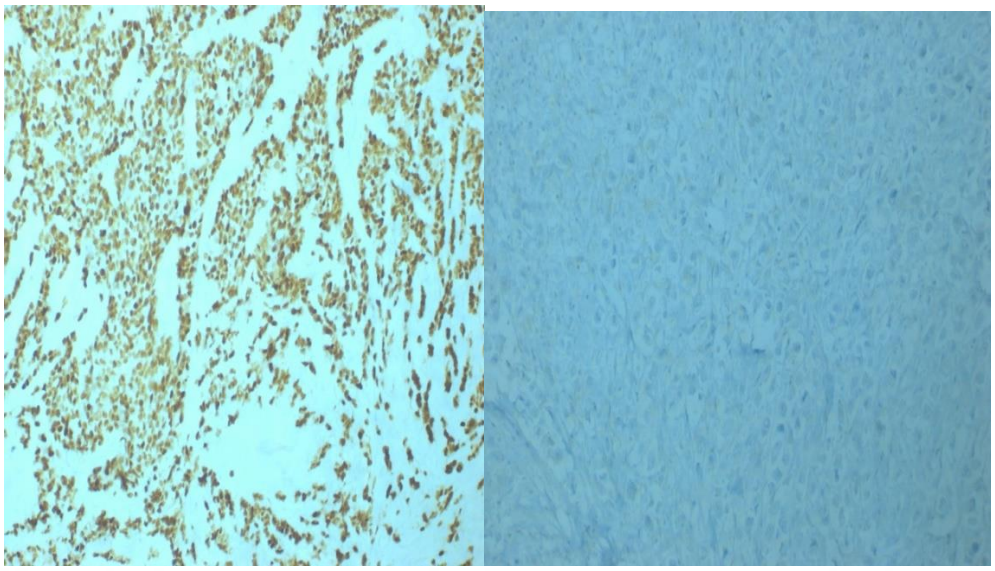
Grafik- 4: Kliniğimizdeki meme karsinomlarının aksiller lenf nodu metastazı durumlarına göre dağılımı.

Vakaların ER ekspresyon durumuna göre dağılımına bakıldığında 76 vakada (%17,8) ER ekspresyonu izlenmedi, 347 vakada (%82,03) ER ekspresyonu izlendi.

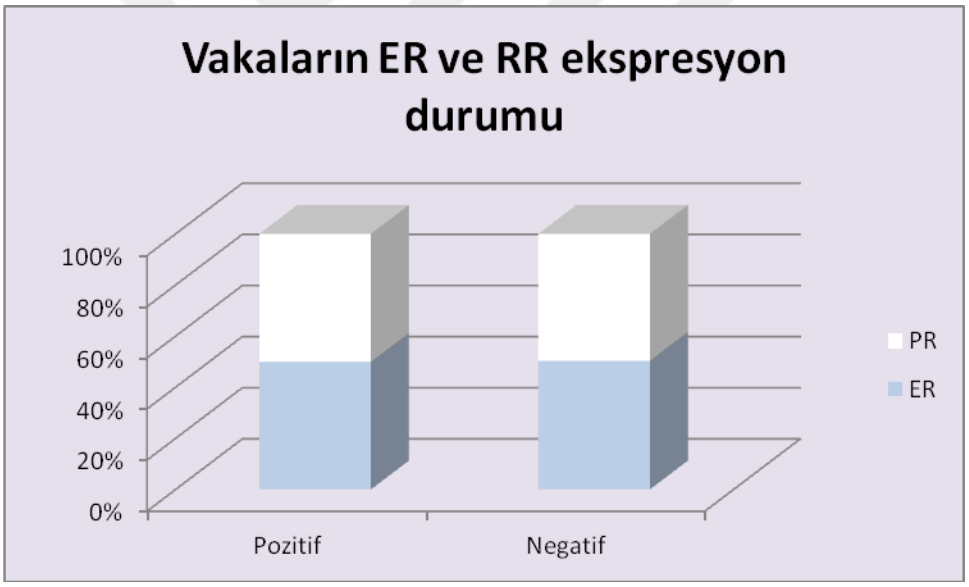


Resim- 5: İnvaziv duktal karsinom olgularında ER ekspresyonu durumu A-ER ekspresyonu mevcut. B- ER ekspresyonu yok

Vakaların PR ekspresyon durumuna göre dağılımına bakıldığında 75 vakada (%17,7) PR ekspresyonu izlenmedi, 348 vakada (%82,3) PR ekspresyonu izlendi.

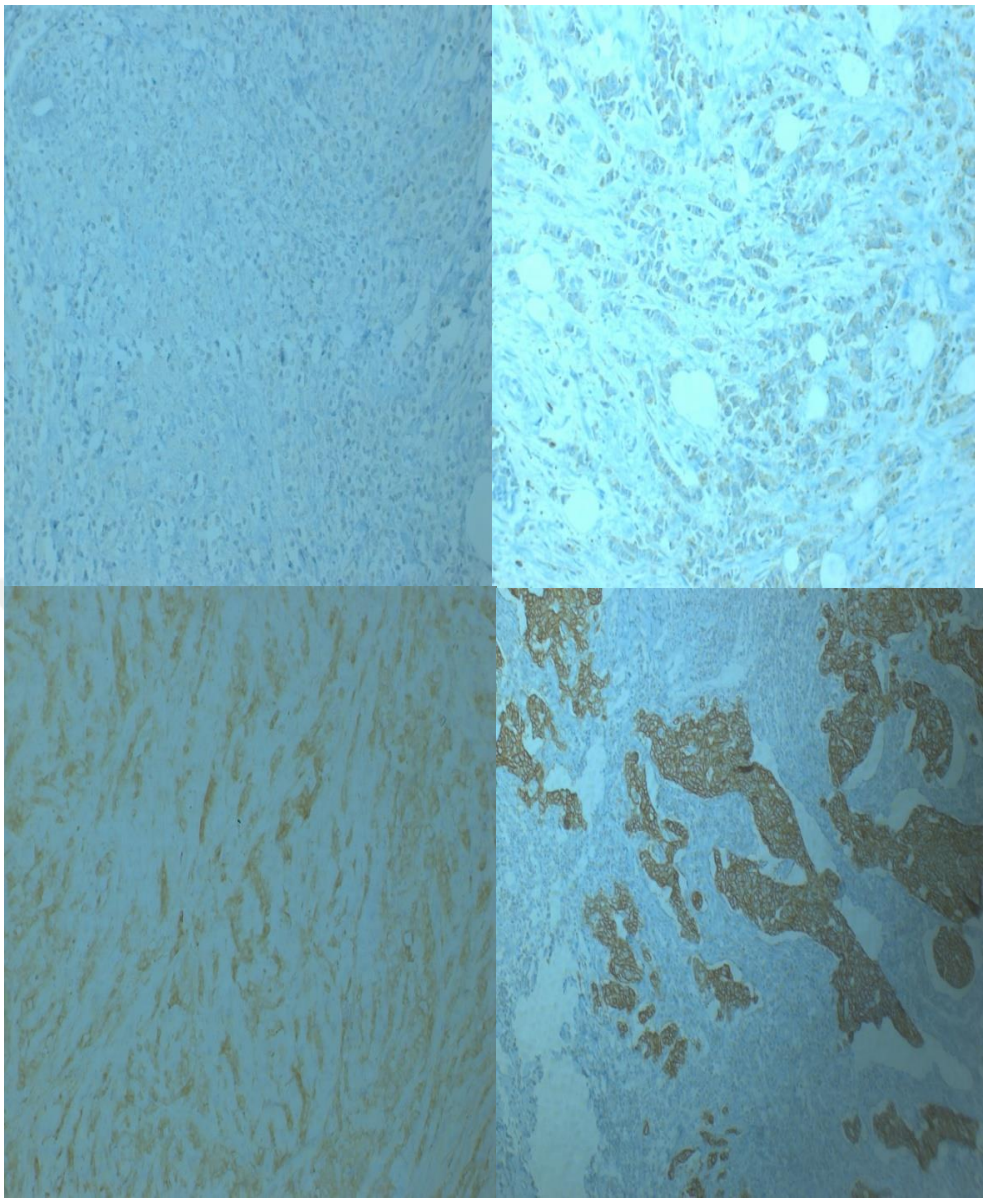


Resim- 6: : İnvaziv duktal karsinom olgularında PR proteini ekspresyon durumu. A- PR proteini ekspresyonu mevcut tümöral doku, B- PR proteini ekspresyonu izlenmeyen tümöral doku

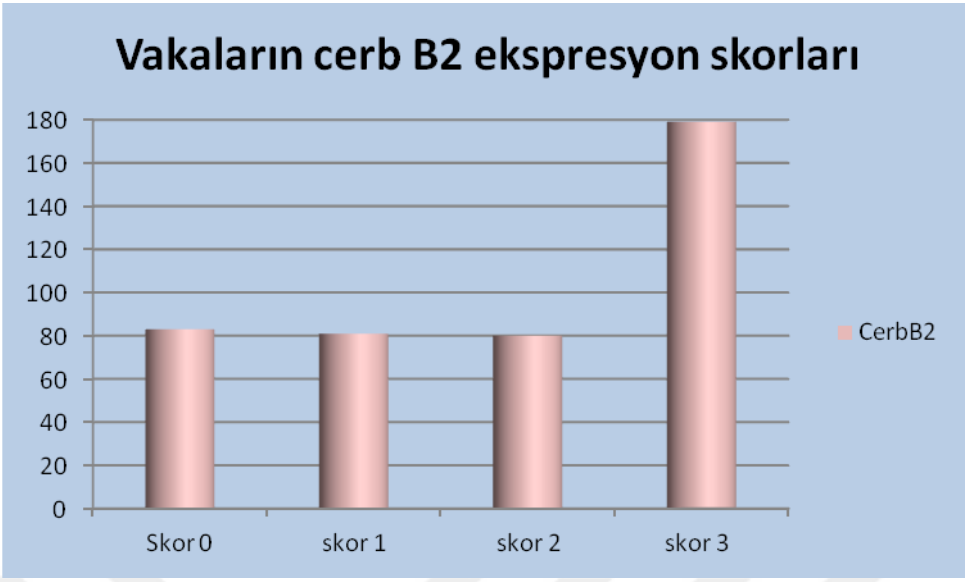


Grafik- 5: Kliniğimizdeki vakaların ER proteini ve PR proteini ekspresyon oranları

Vakaların cerb B2 ekspresyon durumuna göre dağılımına bakıldığında 83 vakada (%19,6) cerb B2 ekspresyonu izlenmedi, 81 vakada (%19,1) cerbB2 skor 1, 80 vakada (%18,9) cerb B2 skor 2, 178 vaka da (%42,1) cerb B2 skor 3 olarak değerlendirildi. 1 vakada (%0,2) başarılı cerb B2 değerlendirmesi yapılmadı.



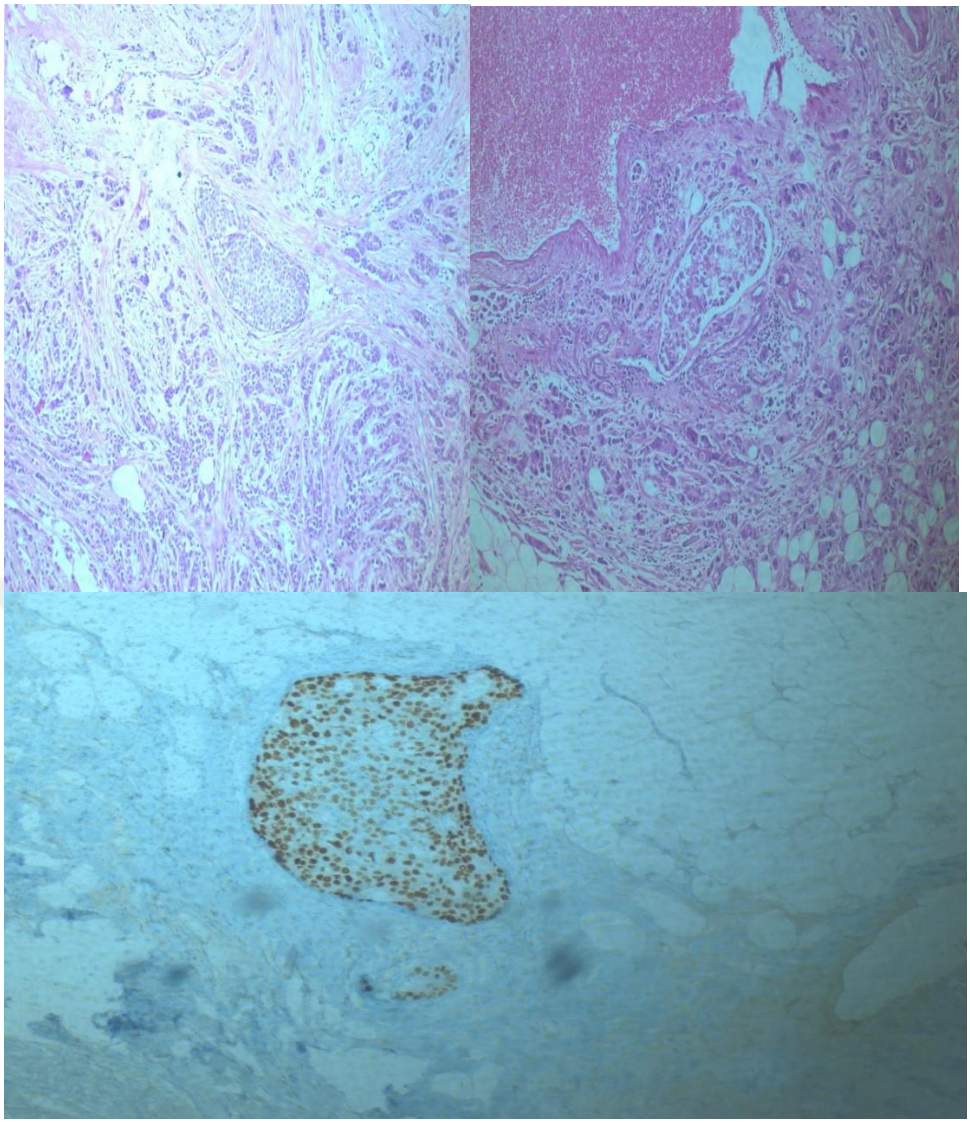
Resim- 7: İnvaziv duktal karsinom olgularında cerb B2 ekspresyonu. A- cerb B2 skor 0, B- cerb B2 skor 1, C-cerb B2 skor2, D- cerb B2 skor 3



Grafik- 6: Vakalarımızın cerb B2 ekspresyon skorları dağılımı

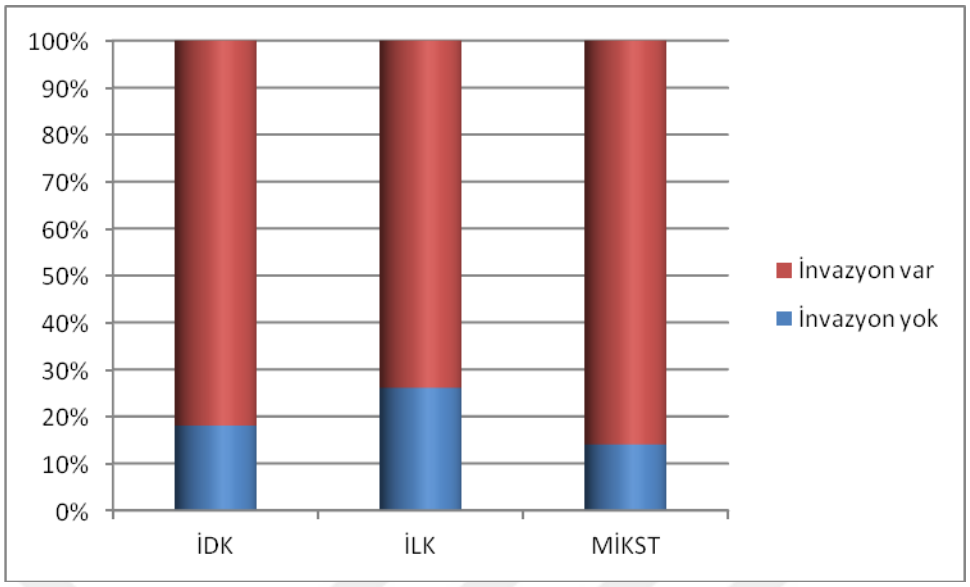
Vakaların histolojik derecelerine göre dağılımına bakıldığındaysa 4 vaka (%0,9) derece 1, 279 vaka (%66) derece 2, 124 vaka (%29,3) derece 3 olarak değerlendirildi. 16 vakada (%3,8) histolojik tipi nedeniyle histolojik derecelendirme yapılmadı.

Vakaların insitu komponent içerme durumuna göre dağılımına bakıldığında 122 vakada (%28,8) in situ komponent saptanmadı, 286 vakada (%67,6) in situ komponent saptandı. 15 vaka (%3,5) histolojik tipi nedeniyle in situ komponent açısından değerlendirilmedi.



Resim- 8: İn situ duktal karsinom odağı ve in situ karsinom alanının ER proteini ekspresyonu. A,B insitu duktal karsinom alanları içeren invaziv duktal karsinom (H&E), C İn situ dukltal karsinom odağının ER proteini ekspresyonu

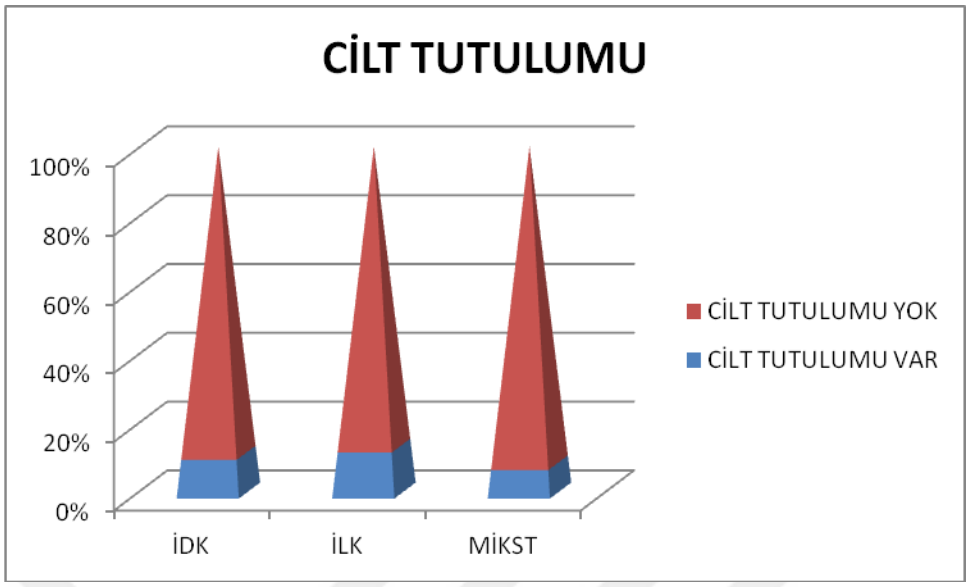
Vakaların lenfovaskuler invazyon durumuna göre dağılımına bakıldığında 82 vakada (%19,3) lenfovaskuler invazyon saptanmadı, 341 vakada (%80,6) lenfovaskuler invazyon saptandı.



Grafik- 7: İDK, İLK ve mikst karsinom alt tipine sahip meme karsinomlarında lenfovaskuler invazyon durumları

Vakaların cerrahi sınır durumuna göre dağılımına bakıldığında 413 vakada (%97,6) cerrahi sınırda tümör devamlılığı izlenmedi, 9 vakada (%2,1) cerrahi sınırda tümör devamlılığı izlendi. 1 vakanın (%0,2) cerrahi sınırları doku parçalanarak gönderildiği için değerlendirilmedi.

Vakaların meme başı ve areola cildi tümör tutulumuna göre dağılımına bakıldığında 365 vaka (%89,3) tümör tutulumu izlenmedi, 44 vaka (%10,7) tümör tutulumu izlendi. 14 vakanın meme cildi örneklemesi yapılmadığı için bu açıdan değerlendirilmedi.



Grafik- 8: İDK, İLK ve mikst karsinom vakalarımızda meme cildi tutulum oranları

Vakalarda tümör çapı ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişki irdelendiğinde anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Tümör çapı 2 cm 'in altı olan vakalarla tümör çapı 2-5 cm olan vakalar arasında lenf nodu metastazı bulundurma açısından saptanan fark anlamlıdır ($p<0,05$). Tümör çapı 2 cm 'in altı olan vakalarla tümör çapı 5cmin üzeri olan vakalar arasında lenf nodu metastazı bulundurma açısından saptanan fark anlamlıdır ($p<0,05$). Tümör çapı 2-5 cm olan vakalarla tümör çapı 5cmin üzeri olan vakalar arasında lenf nodu metastazı bulundurma açısından saptanan fark anlamlı değildir ($p>0,05$).

Vakaların histolojik dereceleri ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki irdelendiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0,05$).

Vakaların histolojik dereceleri ve nükleer dereceleri arasında anlamlı, pozitif yönlü ve ileri dereceli ilişki saptandı($p<0,05$).

Vakaların ER ekspresyonu ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişki irdelendiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0,05$).

Vakaların PR ekspresyonu ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişki irdelendiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0,05$).

Vakaların cerb B2 ekspresyonu ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişki irdelendiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0,05$).

Vakalarda lenfovaskuler invazyon durumu ve LN metastazı arasındaki ilişki irdelendiğinde anlamlı bir fark saptanmıştır($p<0,05$).

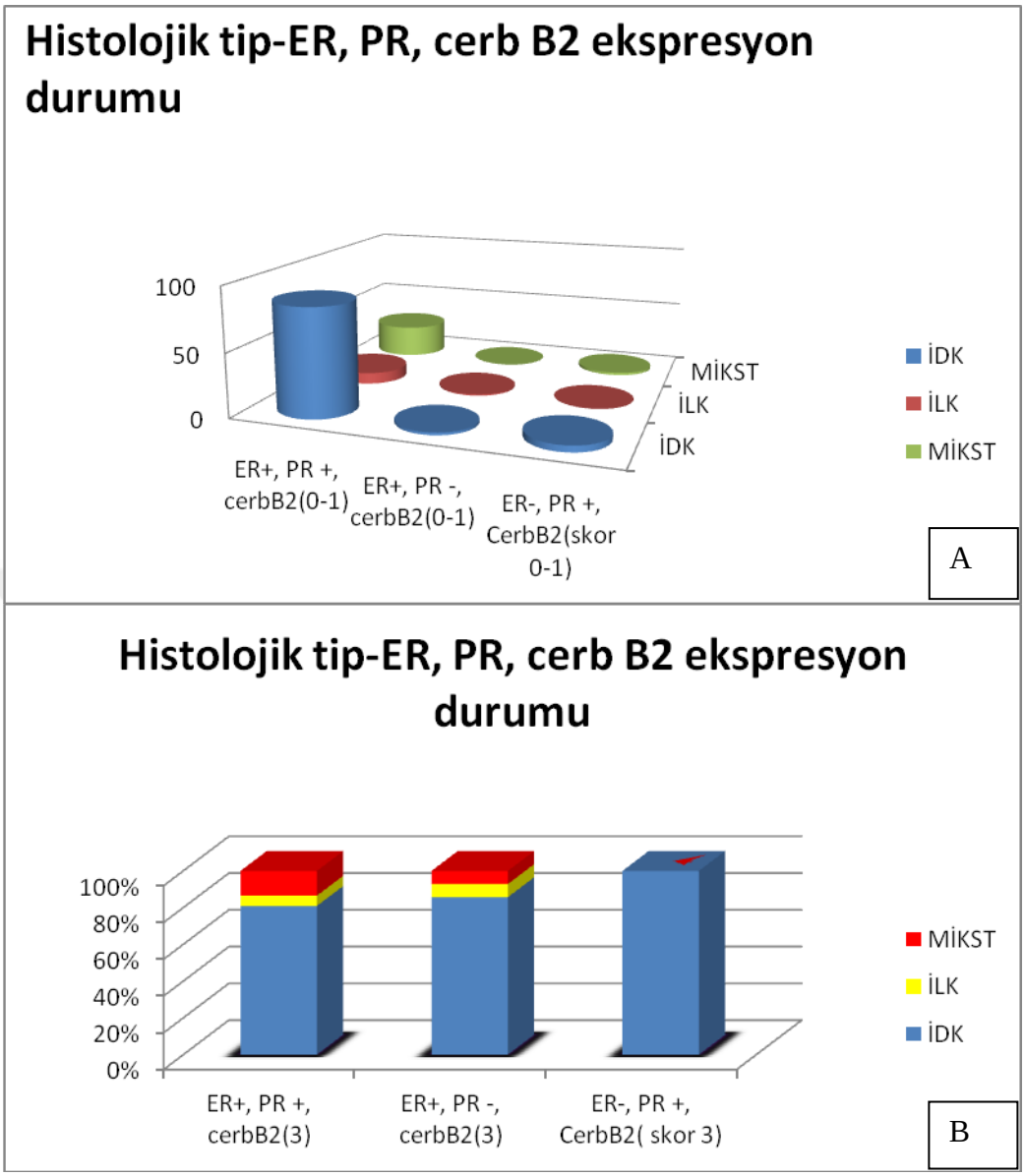
Vakaların histolojik dereceleri ile tümör çapı arasındaki ilişki irdelendiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0,05$).

Vakaların histolojik derecelerine göre ER bulunma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$).

Vakaların histolojik derecelerine göre PR bulunma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$).

Vakaların histolojik dereceleri ile cerb B2 dağılımları arasında anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

Vakaların histolojik derecesi ile lenfovaskuler invazyon durumu ilişkisi irdelendiğinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).



Grafik- 9: İDK, İLK, mikst karsinom histolojik alt tipine sahip vakalarla ER protein ekspresyonu, PR protein ekspresyonu ve cerb B2 skorları arasındaki ilişki. A- cerb B2 skor 0-1 vakalarda ER protein ekspreyonu ve PR protein ekspreyonu ilişkisi. B- cerb B2 skoru 3 olan vakalarla ER protein ekspresyonu, PR protein ekspresyonu ve cerb B2 skorları arasındaki ilişki.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlardaki en sık karsinomdur ve kadınlardaki mortalitenin en yaygın ikinci sebebidir. Son 20 yılda, meme kanseri insidansında artış ancak mortalitesinde düşüş vardır. Meme kanseri progresyonunun moleküler biyolojisinin anlaşılmasında devam eden ilerlemeler yeni hedefe yönelik tedavilerin keşfine yardımcı olmuştur (62).

Genel olarak tedavi planlamada ve prognoz belirlemede en önemli parametre tanı anında kanserin evresidir. Aksiller lenf nodu metastazı, tümör tipi, tümör çapı, histolojik ve nükleer grade, lenfatik invazyon, hormonal durum da prognozu belirlemede bilinen diğer önemli faktörlerdir (41). Ancak tüm bu parametreler göz önüne alındığında ve aynı tedavi yöntemleri uygulandığında bile hastalar arasında tedaviye cevap, rekürrensler, tümör davranışı ve genel prognoz açısından önemli farklılıklar olduğu gözlenmektedir (63).

Son dönemlerde meme kanserinin tanısında, tiplendirilmesinde, evrelendirilmesinde ve tedavisinde kaydedilen ilerlemeler ile hastaların sağ kalımlarında, hastalıksız yaşam sürelerinde önemli ölçüde düzelme sağlanmıştır. Tedavi rejimlerinin çeşitliliğinin artması ve meme kanserinin sistemik bir hastalık olarak kabul edilmeye başlanması ile “neo-adjuvan” ve “adjuvan” tedaviler gündeme gelmiş ve hangi hastaların hangi tedavi protokolleri için uygun aday olduklarının aydınlatılması önem kazanmıştır. Bu sebeple hastalar gruplandırılıp evrelendirilmeye başlanmış ve sağkalımla ilgili prognostik faktörler tanımlanmış, bunların klinik gözleme ve tedavi yanıtlarına olan yansımaları izlenmiştir. Hastalığın morfolojik özellikleri ve sahip olunan prognostik faktörlerden yola çıkarak hastalığın seyri hakkında bir tahmin oluşturulmaya çalışılmaktadır (24,48).

Literatürde 230.480 meme kanseri olgusunun %4,9’u 40 yaşın altında, %78,1’i 50 yaşın üzerindedir (64). Bizim çalışmamızda 82 adet vaka (%19,6) 40

yaşın altında, 127 vaka (%30) 41-50 yaş aralığında, 213 vaka (%50,3) 51 yaş ve üzeri olarak tespit edilmiştir.

Literatüre göre 40 yaş altı olgularımız daha fazla, 50 yaş üstü olgularımız ise daha azdır (64).

Hicks ve ark ile Gaedcke ve ark, santral sinir sistemi metastazı yapan meme tümörlerin çoğunun ER ve PR protein ekspresyonu göstermediğini, ya bazal benzeri fenotip ya da cerb B2 pozitif alt tipinde olduğunu bulmuştur. Aynı zamanda bu tümörlerin daha az sıklıkla kemik ve lenf bezi metastazı yaptığını saptamıştır (65-67). Buna karşın bazı yazarlar, bazal benzeri meme kanseri ile lenf bezi metastazı arasında tariflenene benzer bir ilişki gösterememiştir (68,69). Bizim çalışmamız da ER, PR, cerb B2 durumu ve lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

ER ekspresyonu ile meme karsinomu histolojik derecesi arasında anlamlı bir ilişki vardır. Grade arttıkça ekspresyon azalmaktadır. cerb B2 ekspresyonu genellikle histolojik derecesi yüksek, lenf nodu metastazı olan ve hormon reseptörleri negatif tümörlerde görülmektedir (82). Carey ve arkadaşlarının 657 olguluk serilerinde olgularının %26'sı üçlü negatiftir. Üçlü negatif tümörlerin genellikle yüksek histolojik derece ve yüksek mitoz oranına sahip olduğunu ayrıca premenopozal kadınlarda daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir (85). Bazal benzeri meme karsinomları, agresif seyirlerinin bir göstergesi olarak yüksek histolojik dereceye sahiptir. Literatürde BBMK'ların %75-100 oranında histolojik derecelerinin 3 olduğu gösterilmiştir (75-79). Bizim çalışmamızda histolojik derece ER, PR ekspresyonu arasındaki ilişki literatür ile uyumludur. Histolojik derece ile cerb B2 ekspresyon dağılımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Cerb B2 ekspresyonu meme kanserinde % 25-30 oranında görülür (86). İDK'ların %20-30'unda ve İLK'ların daha az bir yüzdesinde bulunmaktadır. Histolojik derece 1 karsinomlarda tipik olarak bulunmamaktadır (60). Bizim çalışmamızda tümör histolojik derecesi ile cerb B2 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak invaziv karsinom olgularında lenfovaskuler invazyon ile aksiller lenf nodu metastaz varlığı arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (60,80,81,82).

İnvaziv karsinom olgularında lenf nodu metastazı olan olgular olmayanlara göre daha büyük tümör boyutu, daha ileri tümör çapı ve daha ileri evreye sahipti. Çalışmamızda tümör boyutu arttıkça metastatik lenf nodu sayısının arttığı bulunmuştur. Bulgularımız literatür ile uyumludur (83,84).

Çalışmamızda İnvaziv karsinom olgularında histolojik derece ile tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu metastazı varlığı, arasında anlamlı ilişki ve bulunmadı. Bulgularımız literatür ile uyumlu değidir (80).

Meme karsinomları %50-85 oranında ER, %60-70 oranında PR pozitiftir (25, 41) cerb B2 meme karsinomlarının %20-30'unda aşırı eksprese edilir (25). Bizim çalışmamızda invaziv karsinom grubunda ER ile %82,03, PR ile %82,3 oranında pozitiflik bulunmuştur. İnvaziv karsinomların %18,9'unda cerb B2 pozitifliği görülmüştür (25, 41).

Meme karsinomlarının histolojik alt tiplerine bakıldığında ise İDK %75, İLK % 5-15, mikst karsinom %6, kribriform karsinom % 0,8-3,5, müsinöz karsinom %2, medüller karsinom %7, papiller karsimom %1-2, nöroendokrin diferansiasyonlu karsinom % 2, metaplastik karisnom %1, adenoid kistik karsinom %0,1' lik kısmı oluşturur (87,88). Bizim çalışmamızda ise %72 invaziv duktal karsinom %5,4 invaziv lobüler karsinom, %15,1 mikst meme karsinomu, %1,6 medüller karsinom, %1,4 müsinöz karsinom, %1,6 metaplastik karsinom, %0,9 nöroendokrin görürünümlü karsinom %0,9 papiller karsinom, %0,2 adenoid kistik karsinom, %0,4 kribriform karsinom olarak tespit edildi.

Ahmad Z ve ark.' In yaptığı çalışmada vakaların %4.17'sinin histolojik derecesi 1, %75.83' ünün histolojik derecesi 2, %20'sinin histolojik derecesi 3 olarak tespit edilmiş (89). Rosenberg J ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada derece 1 tümörler %

12, 4, derece 2 tümörler % 42,85, derece 3 tümörler % 42,5 olarak belirlenmiştir Bizim çalışmamızda ise derece 1 tümörler %0,9, derece 2 tümörler %66, derece 3 tümörler %29,3 olarak tespit edildi (91).

Blamey ve ark.' In 16. 944 vakayla yaptığı çalışmada vakaların % 29' u histolojik derece 1, % 41'i histolojik derece 2, % 30' u histolojik derece 3 olarak tespit edilmiş (92). Bizim çalışmamızda ise 4 vaka (%0,9) derece 1, 279 vaka (%66) derece 2, 124 vaka (%29,3) derece 3 olarak değerlendirildi.

Ahmad Z ve ark.' In yaptığı çalışmada vakaların % 7. 5' inin tümör çapı 2 cm'in altında, %44.16' sının tümör çapı 2-5 cm, %41.66' sının tümör çapı 5 cm'in üzerinde tespit edilmiş (91). Bizim çalışmamızda vakaların tümör çaplarına göre dağılımına bakıldığında 105 vakada (%24,8) tümör çapı 2cm' in altı, 243 vakada (%57,4) tümör çapı 2-5 cm, 75 vakada (%17,7) tümör çapı 5 cm' in üzerinde olarak değerlendirildi.

Ahmad Z ve ark.' In yaptığı çalışmada aksiller diseksyon materyallerine yapılan incelemede vakaların %25.23' ünde LN metastazı tespit edilmemiş, %27.10'unda 1-3 lenf noduna metastaz tespit edilmiş, %24.30' unda 4-9 lenf noduna metastaz tespit edilmiş, %23.33' ünde 10 ve üzeri lenf noduna metastaz tespit edilmiş (91). Bizim çalışmamızda vakaların LN metastaz durumuna göre dağılımına bakıldığında 124 vakada (%29,3) lenf nodu metastazı tespit edilmedi,142 vakada (%33,5) 1-3 lenf nodunda metastaz saptandı, 93 vakada (%21,9) 4-9 lenf nodunda metastaz saptandı, 40 vakada (%9,4) 10 ve üzeri lenf nodunda metastaz saptandı. 24 vaka (%5,6) lenf nodu örneklemesi yapılmadığı için bu açıdan değerlendirilmedi.

Ahmad Z ve ark.' In yaptığı çalışmada lenfovaskuler invazyon vakaların % 35,83'ünde tespit edilmiş (89). Bizim çalışmamızda vakaların lenfovaskuler invazyon durumuna göre dağılımına bakıldığında 82 vakada (%19,3) lenfovaskuler invazyon saptanmadı, 341 vakada (%80,6) lenfovaskuler invazyon saptandı.

Yeni tanı almış meme karsinomlarının %15-30' unda in situ karsinom eşlik eder. Bu in situ lezyonların %80' i duktal karsinoma in situ morfolojisindedir (93).

Bizim çalışmamızda vakaların insitu komponent içerme durumuna göre dağılımına bakıldığında %28,8' inde in situ komponent saptanmadı, % 67,6' sinde in situ komponent saptandı.

Gülben K. Ve Ark. ' ın yaptığı 397 vakalık bir çalışmada meme başı ve areola tutulumu %14,6 (58 hasta) olarak saptanmış (94). Bizim çalışmamızda ise meme başı ve areola tutulumu % 10, 7 (44 vaka) olarak belirlendi.

6. SONUÇLAR

1- Çalışmamızda meme kanserleri yaş dağılımı 82 adet vaka (%19,6) 40 yaşın altında, 127 vaka (%30) 41-50 yaş aralığında, 213 vaka (%50,3) 51 yaş ve üzeri olarak tespit edilmiştir. Literatüre göre 40 yaş altı olgularımız daha fazla, 50 yaş üstü olgularımız ise daha azdır.

2- ER, PR, cerb B2 durumu ve lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu açıdan çalışmamız bazı literatür verileri ile uyumlu saptanmıştır.

3- Tümörün histolojik derecesi, ER, PR ekspresyonu arasındaki ilişki anlamlı ve literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır. Fakat histolojik derece ile cerb B2 ekspresyon dağılımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu açıdan literatür ile uyumlu değildir.

4- Lenfovaskuler invazyon ile aksiller lenf nodu metastaz varlığı arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Çalışmamız literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır.

5- İnvaziv karsinom olgularında histolojik grade ile tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu metastazı varlığı, arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bulgularımız literatür ile uyumlu değidir.

6- İnvaziv karsinom grubunda ER ile %82,03, PR ile %82,3 oranında pozitiflik bulunmuştur. İnvaziv karsinomların %18,9'unda cerb B2 pozitifliği (skor2, skor 3) görülmüştür. ER ve PR ekspresyonu literatüre göre daha fazla, cerb B2 ekspresyonu daha düşük oranlarda saptanmıştır.

7- İnvaziv duktal karisnom, nöroendokrin görünümlü karsinom, papiller karsinom, medüller karsinom, metaplastik karsinom, kribriform karsinom literatüre göre daha az oranda saptanmıştır.

Mikst karsinom, adenoid kisik karsinom literatüre göre daha sık saptanmıştır. İnvaziv lobüler karsinom ve müsinöz karsinom sıklığı literatür ile uyumlu saptanmıştır.

8- Histolojik derece 1 tümörler literatüre göre daha az oranda, histolojik derece 3 literatüre göre daha sık görülmüştür. Histolojik derece 2 tümörlerin sıklığı literatür ile uyumludur.

9- Tümör çapı 2 cm' in altında olan ve 2-5 cm olan tümörler literatüre göre daha sık saptanmıştır. Tümör çapı 5 cm üzeri tümörler literatürden daha az oranda saptanmıştır.

10- Metastatik lenf nodu olmayan vaka ve 1-3 lenf noduna metastaz olan vaka literatüre göre daha sık, 4-9 lenf noduna metastaz olan vaka ve 10 ve üzeri lenf noduna metastazı olan vaka literatüre göre daha düşük oranda saptandı.

11- Lenfovaskuler invazyon oranı literatüre göre daha fazla tespit edildi.

12- İn situ karsinom içerme oranları literatür ile uyumludur.

13- Meme cildi tutulumu (% 10, 7) literatüre göre daha az oranda saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1- Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. In: John-son D, editor. Pectoral Girdle and Upper limb. In: Gatzoulis MA, editor. Thorax. 40 th ed. Spain: Churchill & Livingstone; 2008. p. 791-822,909-38,1534-46,1591- 94.

2- Skandalakis JE et al. Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Ba-sis of Modern Surgery. In: Colborn GL, Weidman TA, Mırılas P, Symbas P, Skandala-kis JE, Editors. Thoracic wall and pleurae. In: Skandalakis JE, Colborn GL, Skanda-lakis PN, Weidman TA, Skandalakis LJ , editors. Breast. Athens: Medical Publicati-ons, PMP; Vol:2; 2004.p.119-53,155-85.

3- Sinnatamby CS. Last's Anatomy Regional and Applied. 10 th ed. Edinburg, Lon-don: Churchill & Livingstone; 1999. P.10, 174-8, 211-13.

4- turkcerrahi.com. Tıbbi makaleler, meme anatomisi. [İnternet]. [Erişim Tarihi: 25 Nisan 2017]. Web Sayfası: http://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-anatomisi/

5- Başoğlu M. Memenin Anatomisi, Embriyolojisi, Histoloji ve Fizyolojisi, Anatomy, Embriology, Histology and Physiology of Breast, Turkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics 2010;3(3):1-7.

6- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54: 8

7- Parkin MD, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55: 74-108, 2005.

8- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Annals of Oncology 16: 481-8, 2005.

9- Miller BA, Fever EJ, Hankey BF. The increasing incidence of breast cancer since 1982: revelance of early detection. Cancer Causes Control 1991; 2: 67-74.

10- Vogel V. Assessing risk of breast cancer. Postgraduate Medicine 1999; 105: 63-69.

11- Henderson IC. Risk factors for breast cancer. Cancer 1993; 71: 2127-2140.

12- Wrensch M, Chew T, Farren G, et al. Risk factors for breast cancer in a population with high incidence rates. Breast Cancer Res 2003;5(4): 88-102.

13- Mincey BA. Genetics and the management in women at high risk for breast cancer. Oncologist 2003; 8(5): 466-473.

14- Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II.BRCA1 and BRCA2. JAMA 1997; 277:997-1003.

15- Hankin JH. Role of nutrition in women's health. Diet and breast cancer. J Am Diet Assoc 1994; 93: 994.

16- Lee SY, Kim MT, Kim SW, et al. Eff ect of lifetime lactation on breast cancer risk: a Korean women' s cohort study. Int J Cancer 2003; 105 (3): 390- 393.

17- Kumar BN, Singh M, Malik JS, Kalhan M. Breastfeeding Reduces Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in North India. Int J Prev Med. 2014 Jun; 5(6): 791–795.

18- Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.

19- Payne S J, L. Bowen RL, Jones JL. Predictive markers in breast cancer – the present: 2008, 52, 82–90

20- FaratianD. Bartlett J. Predictive markers in breast cancer – the future: 2008, 52, 91–98

21-Ellis IO, Schnitt SJ, Lakhani RS, et al. Tumours of the breast, Invasive breast carcinoma, World Health Organization Classification of Tumours, Pathology&Genetics, Tumours of the Breast, IV. Baskı, IARC Press, Lyon, 2012; 14-23.

22-Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. In Rosai J, Ackerman L, editors. 10th edition. Edinburg (United Kingdom): Mosby Elsevier; 2011. P. 1696-1723

23- Nixon, A.J. Neuberg, D. Hayes, D.F. et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. J Clin Oncol.; 1994: 12, 888-894.

24-Rosen, PP. Invasive Duct Carcinoma. In: Rosen PP, editor. Rosen's Breast Pathology, third edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001; 358-395.

25- Donegan, W.L. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. CA Cancer J Clin. 47 (1997), 28-51.

26- 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, 83 (1998), 2502- 2508.

27-Azzopardi JG. Problems in breast pathology. In AzzopardiJG, editör. Philadelphia: WB Saunders,1979, 62.

28-Cowan WK, Kelly P, Sawan et al. The pathological and biological nature of screendetected breast carcinomas: a morphological and immunohistochemical study, J pathol, 1997; 182: 29-35.

29- Fletcher CDM. Diagnostic Histopathology of Tumors. In Fletcher CDM editör. Tumors of the breast Sekond edition. Philadelphia, Elsevier Science, 2000, 911.

30-Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with longterm follow-up. Histopathology, 19 (1991), 403-410.

31-Özbas S, Koçak S. Meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksiler lenf nodu disseksiyonu. Meme Saglıgı Dergisi, 2 (2006), 59-63.

32-Sakorafas GH, Tsiotou AG, Balsiger BM. Axillary lymph node dissection in breast cancer. Current status and controversies, alternative strategies and future perspectives. Acta Oncol. 39 (2000), 455-466.

33-Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Wolfe HJ. Lymphatic and blood vessel invasion in breast carcinoma. A useful prognostic indicator? Hum Pathol. 17 (1986), 984-987.

34-Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman, J. Tumor angiogenesis and metastasis correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med, 324 (1991), 1-8.

35-Sears HF, Janus C, Levy W, et al. Breast cancer without axillary metastases: Are there high-risk biologic subpopulations cancer? 50 (1982), 1820-1827.

36-Wertheim U, Ozzello L. Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. Am J Surg Pathol. 4 (1980), 543-549.

37- Page DL. Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types. Am J Surg Pathol. 15 (1991), 334-349.

38- Robson M. Are BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers different? Prognosis of BRCA1-associated breast cancer. J Clin Oncol, 18 (2000), 13S-118S.

39- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grades in breast cancer. Experience from a large study with longterm follow-up. Histopathology 1991;19: 403-410.

40- Frierson HF , Wolber RA, Berean KW, et al. Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the Bloom and Richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma. Am J Clin Pathol 1995;103:195-198.

41- Noguchi M, Ohta N, Koyasaki N, et al. Reappriasal of internal mammary node metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer. Cancer 1991;68: 1918-1925.

42- Masters JRW, Millis RR, King RJB, Rubens RD. Elastosis and response to endocrine therapy in human breast cancer. Br J Cancer 1979;39: 36-539.

43- Bogomoletz WV. Elastosis in breast cancer. Pathol Annu 1986;21(Pt 2):345-366.

44- Glaubitz LC, Bowen JH, Cox EB, McCarty KS. Elastosis in human breast cancer. Correlation with sex steroid receptors and comparison with clinical outcome. Arch Pathol Lab Med 1984; 108: 27-30.

45- Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-*erb*B-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. N Engl J Med 1994;330:1260-1266.

46- Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, et al. Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of c-*erb*B-2 gene in breast carcinoma. A retrospective analysis of 176 cases. Cancer 1990;65: 1794-1800.

47- Baak JP, Chin D, van Diest PJ, et al. Comparative long-term prognostic value of quantiative HER-2/neu protein expression, DNA ploidy, and morphpmetric and clinical features in paraffin-embedded invasive breast cancer. Lab Invest 1991;64: 215-223.

48- Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, et al. Immunohistochemical detection of HER2/neu in patients with axillary lymph node-negative breast carcinoma. A study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. Cancer 1995; 75: 1320-1326.

49- Barbareschi M. Prognostic value of the immunohistachemical expression of p53 in breast carcinomas: a review of the literature involving over 9,000 patients. Appl Immunohistochem 1996;4: 106-116.

50- Barnes DM, Dublin EA, Fisher CJ, et al. Immunohistochemical detection of p53 protein in mammary carcinoma. An important new independent indicator of prognosis? Hum Pathol 1993; 24: 469-476.

51- Barnes R, Masood S, Barker E, et al. Low nm23 protein expression in infiltrating ductal breast carcinomas correlates with reduced patient survival. Am J Pathol 1991;139:245-250.

52- Hurlimann J. Prognostic value of p53 protein expression in breast carcinomas. Pathol Res Pract 1993;189:996-1003.

53- Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, et al. p53 in nodenegative breast carcinoma. An immunohistochemical study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. J Clin Oncol 1995; 13: 821-830.

54-Reed W, Hannidal E, Boehler PJ, et al. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14-30 years. Cancer 2000; 88: 804-813.

55- Otis CN, Krebs PA, Albuquerque A, et al. Loss of heterozygosity of p53, BRCA1, VHL, and estrogen receptor genes in breast carcinoma: correlation with related protein products and morphologic features. Int Surg Pathol 2002; 10: 237-245.

56- Hurlimann J, Larrinaga B, Vala DLM. bcl-2 protein in invasive ductal breast carcinomas. Virchows Archiv 1995;426:163-168.

57- Doglioni C, Dei Tos AP, Laurino L, et al. The prevalance of BCL-w immunoreactivity in breast carcinomas and its clinicopathological correlates with particular reference to oestrogen receptor status. Virchow Arch 1994; 424: 47-52.

58- Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. Bcl-2 protein expression and long-term survival in breast cancer. Am J Pathol 1994;145:1191-1198.

59- Lester SC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N ed. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: 7th ed. Elsevier Saunders, 2009; 1120-1154.

60- Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. In Rosai J, Ackerman L, editors. 10th edition. Edinburg (United Kingdom): Mosby Elsevier; 2011. P. 1660-1733.

61- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO Classification of Tumours of the Breast. In Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijer MJ editors. Fourth Edition, Lyon, 2012 july. P. 8-9.

62- Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. J Pathol 2011; 223: 307–317.

63- Alizadeh AA, Ross DT, Perou CM, van de Rijn M. Towards a novel classification of human malignancies based on gene expression patterns. J Pathol. 2001; 195: 41–52.

64- American cancer society (Internet). Breast cancer facts and figures 2011-2012; [Erişim tarihi: 26 Nisan 2017]. Web Sayfası: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2011-2012.pdf

65- Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, et al. Basallike breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res. 2008 Mar 1;14(5):1368-76.

66- Hicks DG, Short SM, Prescott NL, et al. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. Am J Surg Pathol. 2006 Sep;30(9):1097-104.

67- Gaedcke J, Traub F, Milde S, et al. Predominance of the basal type and HER-2/neu type in brain metastasis from breast cancer. Mod Pathol. 2007 Aug;20(8):864-70.

68- Calza S, Hall P, Auer G, et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. Breast Cancer Res. 2006;8(4):R34.

69- Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, Steele D, Ashworth A, Lakhani SR, et al. Basal-like breast carcinomas: clinical outcome and response to chemotherapy. J Clin Pathol. 2006 Jul;59(7):729-35.

70- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA. 2006 Jun 7;295(21):2492-502.

71- Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, et al. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. Hum Pathol. 2006 Sep;37(9):1217-26.

72- Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Mod Pathol. 2006 Feb;19(2):264-71.

73- Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. J Pathol. 2006 Mar;208(4):495-506.

74- Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, et al. Basallike breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res. 2008 Mar 1;14(5):1368-76.

75- 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 Dec 15;83(12):2502-8.

76- 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 Nov 15;68(10):2142-9.

77- Patey DH, Scarff RW. The position of histology in the prognosis of carcinoma of breast. Lancet. 1928; 1: 801-4.

78- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with longterm follow-up. Histopathology. 1991 Nov; 19(5) :403-10.

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

80- Rosen PP. Invasive Duct Carcinoma: Assessment of Prognosis, Morphologic Prognostic Markers, and Tumor Growth Rate in Rosen's Breast Pathology 3th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2009.

81- Lester SC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N ed. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: 7th ed. Elsevier Saunders, 2009; 1120-1154.

82- Şennur İlvan, Meme Karsinomu Patolojisi, Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No: 54 Aralık 2006; s. 65 – 71.

83- Coburn NG, Chung MA, Fulton J, Cady B. Decresed breast cancer tumor size, stage and mortality in Rhode Island: an example of a well secreened population. Cancer Cause Control 2004;11: 222-230.

84- Tavassoli FA, Devilee P, Ellis IO, Eusebi V, Schnitt SJ, Sapino A et. all. Tumours of the Breast. In: Tavassoli FA, Devilee P ed. WHO Classification of Tumours; Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Pres. : 2003; 9-112.

85- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA. 2006;295:2492–2502.

86- Hanna W. Testing for HER2 status. Oncology. 2001; 61: 22-30.

87- Jafaar Makki. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. Clin Med Instght Pathol. 2015; 8: 25-31.

88- Louwman MW, Vriezen M, van Beek MW, et al. Uncommon breast tumors in perspective: incidence, treatment and survival in the Netherlands. Int J Cancer. 2007 Jul 1;121(1):127-35.

89- Ahmad Z, Khurshid A, Qureshi A, et al. Breast carcinoma grading, estimation of tumor size, axillary lymph node status, staging, and nottingham prognostic index scoring on mastectomy specimens. Indian J Pathol Microbiol. 2009 Oct-Dec;52(4):477-81. doi: 10.4103/0377-4929.

90- Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res. 2010; 12(4): 207.

91- Jarrett Rosenberg, Yen Lin Chia, and Sylvia Plevritis. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer

survival in the U.S. SEER database. Breast Cancer Research and Treatment (2005) 89: 4754.

92- Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G, et al. ONCOPOOL- A European database for 16,944 cases of breast cancer. Eur J Cancer. 2010, 46: 56-10. 1016.

93- Siziopikou KP. Ductal carcinoma in situ of the breast: current concepts and future directions. Arch Pathol Lab Med. 2013 Apr;137(4):462-6.

94- Gulben K, Yildirim E, Berberoglu U. Prediction of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients. Neoplasma. 2009;56(1):72-5.