



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE
GLİKOZ TAŞIYICISI 1 VE MAST HÜCRE
TRİPTAZI DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK VE
PREDİKTİF FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BİLAL ACAR

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sabri BARUTCA

AYDIN-2009

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE
GLİKOZ TAŞIYICISI 1 VE MAST HÜCRE
TRİPTAZI DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK VE
PREDİKTİF FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BİLAL ACAR

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sabri BARUTCA

AYDIN-2009

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık tezi çalışmalarımnda katkılarından dolayı değerli hocalarım; tez danışmanım Sayın Doç.Dr.Sabri BARUTCA, tezimin istatistiksel yönden değerlendirilmesindeki yardımları için Sayın Doç.Dr.Nezih MEYDAN ve histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren Sayın Yrd.Doç.Dr.İbrahim METEOĞLU'na teşekkür ederim.

Ayrıca İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde büyük emekleri bulunan ve kendilerini örnek aldığım değerli hocalarım; başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç.Dr.Engin GÜNEY olmak üzere, Sayın Prof.Dr.A.Zahit BOLAMAN, Sayın Prof.Dr.Taşkın ŞENTÜRK, Sayın Prof.Dr. Ali Önder KARAOĞLU, Sayın Prof.Dr.M.Hadi YAŞA, Sayın Prof.Dr.Hulki Meltem SÖNMEZ, Sayın Doç.Dr.V.Gürhan Kadıköylü, Sayın Doç.Dr.A.Vahit YÜKSELEN, Sayın Doç.Dr.Harun AKAR, Sayın Doç.Dr.Sabri BARUTCA, Sayın Doç.Dr.Yavuz YENİÇERİOĞLU, Sayın Doç.Dr.Nezih MEYDAN, Sayın Yrd.Doç.Dr.İrfan YAVAŞOĞLU ve Sayın Yrd.Doç.Dr.Mediha AYHAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Bilal ACAR

Aydın, 2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TABLO DİZİNİ	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
RESİM DİZİNİ	IX
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER	3
A. MEME KANSERİ.....	3
1. Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Genel Yaklaşım.....	3
2. Hücresel Sınıflandırma.....	4
1 Duktal Karsinoma In Situ.....	5
2 Lobüler Karsinoma In Situ.....	5
3. Evreleme.....	6
1 TNM Tanımlamaları.....	6
2 AJCC Evreleri.....	11
4 Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler.....	12
1. Etnik Köken, Yaş ve Menapoz.....	13
2. Lenf nodu Tutulumu ve Tümör Boyutu.....	14
3. Tümörün Hücre Tipi ve Derecesi.....	14
4. Hormon Reseptörleri.....	15
5. HER2/neu Durumu.....	15
6. Lenfatik ve Vasküler İnvazyon.....	16
7. Proliferasyon Göstergeleri.....	17
8. Ürokinaz-Tipi Plazminojen Aktivatörü ve Plazminojen Aktivatör İnhibitörü Tip1... 17	17
5. Meme Kanseri ve p53.....	18
B. MAST HÜCRE TRİPTAZI.....	18
C. GLİKOZ TAŞIYICILARI	19
III. GEREÇ VE YÖNTEM	22
A. Olgular ve Doku Örnekleri.....	22
B. İmmünohistokimya.....	23
C. Bulguların Değerlendirilmesi.....	25
D. İstatistik Analizler.....	26

IV. BULGULAR	31
A. Demografik Özellikler ve Klinik Risk Faktörleri.....	31
B. Patolojik Özellikler ve Risk Faktörleri.....	35
C. Tümöral MHT Aktivitesi ve İlişkili Özellikler.....	39
D. Tümöral GLUT-1 Durumu ve İlişkili Özellikler.....	41
E. Cerrahi Sonrası Uygulanan Tedaviler ve Sonuçları.....	43
F. Prognostik ve Prediktif Faktörler Arasındaki İlişkiler.....	46
G. Prognostik ve Prediktif Faktörler ile MHT ve GLUT-1 İlişkisi.....	47
H. Nod Tutulum Durumlarına Göre Prognostik ve Prediktif Faktörler ile MHT ve GLUT-1 İlişkisi.....	48
V. TARTIŞMA	50
VI. SONUÇ.....	61
VII. ÖZET	63
VIII. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	65
KAYNAKLAR	67

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo I. Meme kanserinde başlıca prognostik ve prediktif faktörler.....	13
Tablo II. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	22
Tablo III. Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	23
Tablo IV. Hastaların demografik özellikleri ve bazı meme kanseri risk faktörleri.....	31
Tablo V. Hastaların vücut kitle indeksi ölçütüne göre obezite durumları.....	32
Tablo VI. Hastaların sigara içme ve hormon tedavisi öyküleri	32
Tablo VII. Hastaların benin meme lezyonu öyküsü.....	32
Tablo VIII. Hastalar varolan komorbid hastalıkların sayısı.....	33
Tablo IX. Komorbid hastalıkların sıklıkları.....	33
Tablo X. Hastaların ailelerinde meme kanserlerinin dağılımı.....	34
Tablo XI. Hastaların ailelerinde diğer kanserlerin dağılımı.....	34
Tablo XII. Hastaların cerrahi tedavileri.....	35
Tablo XIII. Meme kanserlerinin hücre tipleri.....	35
Tablo XIV. Lenf nodu tutulumu.....	36
Tablo XV. Tümör boyutu.....	36
Tablo XVI. Hastaların klinik ve patolojik evrelerine göre dağılımı.....	37
Tablo XVII. İnvaziv duktal kanserlerde nükleer ve histolojik derecelendirme.....	37
Tablo XVIII. Hastaların ER ve PR durumları.....	38
Tablo XIX. Hastaların HER2/neu durumları.....	38
Tablo XX. Hastaların Ki-67 ve p53 durumları.....	39
Tablo XXI. Hastaların MHT aktivite durumu.....	39
Tablo XXII. MHT pozitif hastalarda tümöral MHT aktivite yerleşim bölgeleri.....	40
Tablo XXIII. MHT pozitif hastalarda tümöral fibrozis durumu.....	40
Tablo XXIV. MHT pozitif hastalarda MHT ile fibrozis arasındaki ilişki.....	40
Tablo XXV. MHT pozitif hastalarda tümöral nekroz varlığı.....	41
Tablo XXVI. MHT pozitif hastalarda MHT ile nekroz arasındaki ilişki.....	41
Tablo XXVII. Hastaların GLUT-1 durumu.....	41
Tablo XXVIII. GLUT-1 ve vücut kitle indeksi.....	42
Tablo XXIX. GLUT-1 ve diabetes mellitus.....	42
Tablo XXX. Hastaların adjuvan kemoterapi alma durumları.....	43
Tablo XXXI. Hastaların adjuvan lokorejyonel radyoterapi alma durumları.....	43
Tablo XXXII. Hastaların adjuvan hormon tedavisi alma durumu.....	44

Tablo XXXIII. Hastalarda meme kanserinin nüks durumu.....	44
Tablo XXXIV. Nüks görülen hastalarda klinik ve histopatolojik prognostik faktörler, MHT, GLUT-1 durumu ile nüks ve takip özellikleri.....	45
Tablo XXXV. Çalışma olgularında prognostik ve prediktif faktörler arasındaki ilişkiler...	46
Tablo XXXVI. Prognostik ve prediktif faktörler ile MHT ve GLUT-1 arasındaki ilişkiler	47
Tablo XXXVII. MHT ve histolojik derece ilişkisi.....	47
Tablo XXXVIII. Nod pozitif (yüksek riskli) olgularda prognostik ve prediktif faktörler ile MHT ve GLUT-1 arasındaki ilişkiler.....	48
Tablo XXXIX. Nod negatif (düşük riskli) olgularda prognostik ve prediktif faktörler ile MHT ve GLUT-1 arasındaki ilişkiler.....	48
Tablo XL. Nod negatif olgularda GLUT-1 ile tümör boyutu arasındaki ilişki.....	49
Tablo XLI. Nod negatif olgularda GLUT-1 ile patolojik evre arasındaki ilişki.....	49

KISALTMALAR DİZİNİ

HER2/neu	Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü-2
MHT	Mast Hücre Triptazı
GLUT	Glikoz Taşıyıcısı
ER	Östrojen Reseptörü
PR	Progesteron Reseptörü
DKIS	Duktal Karsinoma İn Situ
LKIS	Lobular Karsinoma İn Situ
AJCC	The American Joint Committee On Cancer
RT-PCR	Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
LH-RH	Luteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon
FISH	Fluoresan İn Situ Hibridizasyon
LVİ	Lenfatik ve Vasküler İnvazyon
üPA	Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatörü
PAİ-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü Tip 1
ASCO	American Society of Clinical Oncology
H.E.	Hematoksilen-Eozin
PBS	Fosfat Tamponlu Salin

RESİM DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Resim 1. Tümöral hücrelerde çeşitli derecelerde immünohistokimyasal ER boyanması.....	27
Resim 2. Tümöral hücrelerde çeşitli derecelerde immünohistokimyasal PR boyanması.....	27
Resim 3. Tümöral hücrelerde çeşitli derecelerde immünohistokimyasal p53 boyanması.....	28
Resim 4. Tümöral hücrelerde çeşitli derecelerde immünohistokimyasal Ki-67 boyanması...	28
Resim 5. Tümöral hücrelerde çeşitli derecelerde immünohistokimyasal HER2/neu boyanması.....	29
Resim 6. Tümöral hücrelerde çeşitli derecelerde immünohistokimyasal GLUT-1 boyanması.....	29
Resim 7. Tümöral alanlar çevresinde mast hücre yoğunluğu.....	30

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri meme dokusunun özgül hücrelerinden kaynaklanan malin tümördür. Dünya'da akciğer kanserinin ardından görülme sıklığı en yüksek kanser türüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 yılı için tahmin edilen yeni olgu sayısı 192,370 ve ölüm 40,170 civarındadır (1). Gelişmiş ülkelerde yaygınlaşan toplum taramaları sonucunda hastaların çoğu erken evrede tanı almaktadır. Bu erken evrede tanı alan olgularda uygulanan tedaviler kür şansını arttırmaktadır.

Erken evre meme kanserinin tedavi yönetiminde prognostik ve prediktif faktörlerin iyi tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Kullanılan bazı prognostik ve/veya prediktif faktörler arasında tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, tümör dokusunda östrojen, progesteron ve insan epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (HER2/neu) durumu, hastanın yaşı, performansı, menapozal durumu ve komorbid hastalıkları dikkate alınmaktadır. Prognostik faktörlerin iyi bilinmesi genel olarak uygulanan tedavilerden fayda görebilecek veya erken dönemde nüks riski taşıyan olguların tespiti açısından faydalı olmaktadır. Prediktif faktörler ise her birey için en uygun tedavi yönteminin seçiminde yol göstericidir (2).

Mast hücreleri periferik dokuda bulunan ve enflamasyon ve akut allerjik reaksiyonlarda merkezi role sahip granülositlerdir (3,4). Mast hücre triptazı (MHT) tripsin benzeri serin peptidaz (proteinaz) aktivitesine sahip bir enzimdir. Eozinofil, mast hücresi ve fibroblast arasında bir köprü görevi görebilir. Çeşitli mekanizmalarla enflamasyon, matriks harabiyeti ve dokuda yeniden şekillenme ile kemokin ve sitokinleri hidrolize ederek immün yanıtların düzenlenmesinde rol oynar. Mast hücre triptazı konakçı doku hasarı ve defansında çoklu rollere sahiptir (5,6). Solid ve hematolojik tümörler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda artmış MHT aktivitesi bildirilmiştir (7). Mast hücre triptazı aktivitesinin tümöral kan akışı üzerinden oksijenizasyonu düzenlediği, anjiyogenezi destekleyerek tümöral gelişim ve metastazı indüklediği düşünülmektedir. Meme kanserinde de heparin ve triptaz gibi güçlü antikoagülanlar içeren mast hücreleri ile infiltrasyon bildirilmiştir (8).

Glikoz, memeli hücrelerinin pek çoğunda ana enerji kaynağıdır. Glikoz taşıyıcısı (GLUT) ailesi glikozun ortamdaki hücre içine alınmasında rol oynayan membranda yerleşik proteinlerdir (9,10). Hücrenin yapı ve fonksiyonuna göre içerdiği GLUT ailesi alt tiplerinin kinetik özellikleri değişmekte ve bir hücre türünde birden fazla GLUT alt tipi de bulunabilmektedir (11). Hücresel GLUT ekspresyonu onkogenler ve büyüme faktörlerince

belirlenir (12). Glikoz taşıyıcısı 1, GLUT ailesinin en sık çalışılan ve yaygın alt tiplerinden biri olup bazal glikoz ihtiyacı yönünden önem taşır. Epitelyal ve endotelyal bariyer dokularında glikoz taşınmasında ayrıca özel bir role sahiptir (13,14). Kanserde hücrelerin akselere metabolizmaları, yüksek glikoz ihtiyaçları ve artmış glikoz alımları iyi tanımlanmıştır. Malin hücrelerde artan glikoz tranportu GLUT ailesinin artmış ve kontrolsüz ekspresyonu ile gitmektedir (15). Meme kanserinde yapılan çalışmalarda GLUT-1 varlığı ve tümörün gelişim aşamalarında ekspresyon düzeyi farklılığı gösterilmiştir (14,16,17).

Erken evre meme kanserinde gerek MHT gerekse GLUT-1 ekspresyonunun prognostik önemi iyi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı hastanemizde tanı alarak opere edilmiş erken evre meme kanseri olgularında MHT ve GLUT-1 ekspresyon düzeylerini belirlemek ve bilinen histopatolojik ve klinik prognostik ve prediktif faktörler ile ilişkisini değerlendirmektir.

II. GENEL BİLGİLER

II.A. MEME KANSERİ

II.A.1. Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Genel Yaklaşım

Meme kanseri meme dokusunun özgül hücrelerinden kaynaklanan malin tümördür. Dünya'da akciğer kanserinin ardından görülme sıklığı en yüksek kanser türüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 yılı için tahmin edilen yeni olgu sayısı 192,370 ve ölüm 40,170 civarındadır (1). Meme kanseri riskini arttırabilen çeşitli iyi tanımlanmış faktörler mevcuttur. Bunlar; aile öyküsü, nulliparite, erken menarş, geç menapoz, postmenapozal kadında obezite, yüksek endojen östrodiol düzeyi, ileri yaş ve kişisel in situ veya invaziv meme kanseri öyküsüdür. Çocuk sahibi olma riski azaltır erken ilk doğum yaşı ve artan doğum sayısı ve emzirme muhtemelen koruyucu etkiye sahiptir. Hem oral kontraseptifler hem de hormon replasman tedavileri küçük de olsa risk artışı getirmektedir. Alkol tüketimi riski arttırır, fiziksel aktivite ise muhtemelen koruyucudur (18,19).

Meme kanserli tüm kadınların %5-10 kadarında BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları mevcuttur (19). Bu mutasyonları taşıyan kadınlarda yaşam boyu meme kanseri %40-85. Meme kanseri öyküsü olan taşıyıcılar yıllık %5'i bulan kontrateral meme kanseri riskine sahiptir (20). Erkek BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında da meme kanseri riski artmaktadır. BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılarında over kanseri riski de artmaktadır. İlaveten, diğer bazı kanserlerin riski de artabilir (21-23).

Meme kanserli bir hastaya yaklaşımda tanı ardından evreleme yapılmalı ve uygun tedavi planı çizilmelidir. Tümör dokusu elde edildiğinde rutin patolojik incelemeler arasında mutlaka östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) durumu belirlenmelidir.

Meme kanseri aynı memede çok odaklı veya bilateral olabilir. Bilateral hastalık özellikle lobüler karsinomlarda daha siktir. Meme kanserli hastalarda bilateral mamografi ile senkron hastalık dışlanmalıdır. Primer meme kanseri hastalarında yıllık kontrateral memede kanser riski %1'dir (24,25). Tanıda 55 yaş altında veya lobüler tümör histolojisi olanlarda ise bu risk % 1,5'a çıkmaktadır (26).

Randomize çalışmalardan elde edilen veriler göstermektedir ki rutin fizik muayene ile izleme kıyasla kemik sintigrafisi, karaciğer ultrasonografisi, akciğer grafisi ve karaciğer fonksiyon testleri ile izlem sağkalım ve yaşam kalitesi farkı oluşturmamaktadır (27-29). Bu verilere dayanarak uygun izlemde erken evre olgularda fizik muayene ve yıllık mamografi yeterli görülmektedir, izlem aralığı ise tartışmalıdır.

II.A.2. Hücresel Sınıflandırma

En sık histolojik alt tip infiltran veya invaziv duktal kanserdir ve tüm olguların %70-80'ini oluşturur.

Karsinom (alt tiplendirme yapılmamış)

Duktal

İntraduktal (*in situ*)

İnvaziv (belirgin intraduktal bileşeni mevcut)

İnvaziv (alt tiplendirme yapılmamış)

Komodo

Enflamatuar

Medüller (lenfositik infiltrat içeren)

Müsinöz (kolloid)

Papiller

Skiröz

Tübüler

Diğer

Lobüler

İn situ

İnvaziv (belirgin intraduktal bileşeni mevcut)

İnvaziv

Meme Başı

Paget hastalığı (alt tiplendirme yapılmamış)

Paget hastalığı (intraduktal karsinomla birlikte)

Paget hastalığı (invaziv duktal karsinomla birlikte)

Diğer

İndiferansiye karsinom

Aşağıdaki tümör tipleri memede gelişebilir ancak tipik meme kanseri kabul edilmezler:

Filloides tümörü

Anjiyosarkom

Primer lenfoma

II.A.2.1 Duktal Karsinoma In Situ

Duktal Karsinoma In Situ (DKIS) invaziv olmayan bir hastalıktır. DKIS ileride invaziv kanser aşamasına dönüşebilir ancak bu olasılık değişkendir. Bazıları DKIS tablosunu kanser istatistiklerine de dahil etmektedir. Tarama mamografilerinin yaygın kullanımı ardından DKIS tanısı sıklığı artmıştır. Yeni tanı alan tüm meme kanserlerinin %18 kadarı DKIS'dur.

Çok az DKIS olgusunda palpe edilebilen kitle mevcuttur, %80 mamografi ile tanı alır (30). DKIS histolojik yapısına göre çeşitli alt tipleri bulunan heterojen bir lezyon grubunu ifade eder: mikropapiller, papiller, solid, kribriform ve komedo. Komedo tipi yüksek dereceli nükleus, pleomorfizm ve bol santral luminal nekroz varlığı eşliğinde sitolojik olarak malin görünümlü hücreler içerir. Komedo tip DKIS invaziv duktal karsinoma eşlik etme olasılığı daha yüksek ve daha agresif özelliktedir (31).

II.A.2.2 Lobüler Karsinoma In Situ

Lobular Karsinoma In Situ (LKIS) terimi yanıltıcıdır. Bu lezyon daha doğru olarak lobüler neoplazi olarak adlandırılabilir. Bir premalin lezyon değildir ancak bir kadında invaziv meme kanseri gelişeceğini işaret eden bir göstergedir. Bu risk iki dekad ötesine dek sürmektedir ve çoğu gelişecek kanser lobüler olmaktan ziyade duktal özelliktedir. LKIS genellikle çok merkezlidir ve sıklıkla bilateraldir. Sadece eksizyonel biyopsi uygulanan LKIS tanılı 182 kadının 5 yıl süreyle izlendiği bir büyük prospektif çalışmada sadece 8 kadında ipsilateral meme tümörü (dördü invaziv özellikte), ayrıca üç kadında (ikisi invaziv) ise karşı memede tümör gelişmiştir (32).

II.A.3. Evreleme

Tedavi kararlarında tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, tümör dokusunda östrojen ve progesteron reseptörleri, HER2/neu durumu, menapozal durum ve hastanın genel sağlık durumu dikkate alınmaktadır. Bu nedenle evreleme kategorileri önem taşımaktadır.

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM sınıflandırmasına göre evreleme oluşturmuştur. Bu sistem 2002 yılında modifiye edilerek daha önce evre II olarak kabul edilen bazı nodal kategoriler evre III olarak değiştirilmiştir (33) *Evre değişimi fenomeni* nin bir sonucu olarak yeni sisteme göre evrelendirilen olgu serilerinde evreye göre sağkalım eski sisteme göre daha olumlu görülmektedir (34).

II.A.3.1 TNM Tanımlamaları

Primer tümör (T) tanımlama kriterleri klinik ve patolojik sınıflandırmalar için aynıdır. Ölçüm fizik muayene ile yapılmakta ise ana başlıklar (T1, T2 ya da T3) kullanılmalıdır. Mamografi veya patolojik ölçümler gibi diğer yöntemlerde ise T1 alt kategorilerinin kullanılabilir. Tümör boyutu en yakın 0,1 cm birimine yuvarlanmalıdır.

Primer tümör (T)

TX: Primer tümör değerlendirilememekte

T0: Primer tümör belirlenememekte

Tis: İntraduktal karsinom, LKIS, veya normal meme dokusu invazyonu olmaksızın meme başının Paget hastalığı

Tis (DKIS)

Tis (LKIS)

Tis (Paget): Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı [*Not: Bir tümöre eşlik eden Paget hastalığı, tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.*]

T1: Tümörün en büyük çapı 2,0 cm den fazla değil

T1mik: En büyük boyutu 0,1 cm yi aşmayan mikroinvazyon

T1a: Tümörün en büyük çapı 0,1 cm üzerinde ancak 0,5 cm yi aşmamakta

T1b: Tümörün en büyük çapı 0,5 cm üzerinde ancak 1,0 cm yi aşmamakta

T1c: Tümörün en büyük çapı 1,0 cm üzerinde ancak 2,0 cm yi aşmamakta

T2: Tümörün en büyük çapı 2,0 cm üzerinde ancak 5,0 cm yi aşmamakta

T3: Tümörün en büyük çapı 5,0 cm üzerinde

T4: Tümörün çapına bakmaksızın sadece aşağıda tariflenen şekilde (a) göğüs duvarı veya (b) cilde direkt yayılım

T4a: Pektoral kası içermeyecek şekilde göğüs duvarına yayılım

T4b: Ödem (peau d'orange dahil) veya meme cildinde ülserasyon veya aynı memede satelit cilt nodülleri

T4c: Hem T4a hem de T4b

T4d: İnflamatuvar karsinom

Bölgesel lenf nodları (N)

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte (örn: daha önce eksize edilmiş)

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil

N1: Hareketli ipsilateral aksiller lenf nodu/nodlarında metastaz

N2: Fikse veya birbirine yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu/nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın sadece klinik olarak belirlenen ipsilateral internal mamari nodu metastazı

N2a: Fikse veya birbirine veya diğer yapılara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu/nodlarında metastaz

N2b: Klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın sadece klinik olarak belirlenen ipsilateral internal mamari nodu metastazı

N3: Aksiller lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın ipsilateral infraklaviküler lenf nodu/nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiler lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak belirlenen* ipsilateral internal mamari lenf nodu metastazı veya aksiler veya internal mamari lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

N3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı

N3b: İpsilateral internal mamari ve aksiler lenf nodu metastazı

N3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

[Not: Klinik olarak belirleme; görüntüleme çalışmalarını (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanma veya patolojik olarak gross görüntü anlamındadır]

Patolojik sınıflandırma (pN)*

pNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte (örn: patolojik inceleme için eksize edilmemiş veya daha önce eksize edilmiş)

pN0: Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil ve izole tümör hücresi tespiti için ek inceleme yapılmadı

İzole tümör hücresi, tek bir tümör hücresi veya 0,2 mm yi geçmeyen küçük hücre kümeleri olup genellikle sadece immünohistokimyasal veya moleküler çalışma yöntemleriyle veya hematoksilen&eoziin boyama ile gösterilir.

pN0(I-): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücresi yok

pN0(I+): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücresi pozitif ve 0,2 mm den büyük izole tümör hücre kümesi yok

pN0(mol-): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok ve moleküler bulgular, Revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) negatif

pN0(mol+): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok ve moleküler bulgular RT-PCR pozitif

**Sınıflandırma sentinal lenf örneklemei olsun olmasın aksiler lenf nodu diseksiyonuna dyanır. Sonrasında aksiller diseksiyon yapılmadan sadece sentinal lenf nodu örneklemei yapılmış ise (sn) olarak belirtilir. Örnek: pN0(I+) (sn)*

pN1: Bir ila üç aksiller lenf nodunda ve/veya klinik olarak belirgin olmayan** ve sentinal lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskobik internal mamari nod metastazı

pN1mi: Mikrometastaz (0,2 mm den büyük ancak 2,0 mm yi geçmiyor)

pN1a: Bir ila üç aksiller lenf nodunda metastaz

pN1b: klinik olarak belirgin olmayan** ve sentinal lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskobik internal mamari nod metastazı

pN1c: Bir ila üç aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak belirgin olmayan** ve sentinal lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskobik internal mamari nod metastazı (Eğer mikroskobik internal mamari nod metastazı için üzerinde pozitif aksiler lenf nodu ile birlikte ise artmış tümör yükünü ifade etmek için pN3b olarak sınıflandırılır).

pN2: Dört ila dokuz aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan klinik olarak belirgin** internal mamari lenf nodu metastazı

pN2a: Dört ila dokuz aksiller lenf nodunda metastaz (en az bir 2,0 mm den büyük tümör kümesi)

pN2b: Aksiller lenf nodu metastazı olmadan klinik olarak belirgin** internal mamari lenf nodu metastazı

pN3: On ya da üzerinde aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya bir ila fazla aksiller lenf nodu tutulumu varlığında klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mamari lenf nodu metastazı veya için üzerinde aksiller lenf noduyla birlikte klinik olarak negatif mikroskopik internal mamari lenf nodu metastazı veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

pN3a: On ya da üzerinde aksiller lenf nodu metastazı (en az bir 2,0 mm den büyük tümör kümesi) veya infraklaviküler lenf nodu metastazı

pN3b: Bir ila fazla aksiller lenf nodu tutulumu varlığında klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mamari lenf nodu metastazı veya için üzerinde aksiller lenf noduyla birlikte klinik olarak belirgin olmayan** sentinal lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik internal mamari lenf nodu metastazı

pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

**Klinik olarak belirgin; görüntüleme çalışmaları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanma anlamındadır.*

***Klinik olarak belirgin olmama; görüntüleme çalışmaları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanamama anlamındadır.*

Uzak metastaz (M)

MX: Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz mevcut değil

M1: Uzak metastaz mevcut

II.A.3.2 AJCC Evreleri

Evre 0

Tis, N0, M0

Evre I

T1*, N0, 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 T, N3, M0

Evre IV

Herhangi T, Herhangi N, M1

**T1 içine T1mik. dahildir.*

***Evre IIIC meme kanseri pN3 hastalığı olan herhangi bir T evresindeki hastaları içeri,. pN3a ve pN3b hastalığı olan olgular opere edilebilir, pN3c hastalık ise opere edilemez kabul edilir.*

II.A.4 Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Artan toplum taramaları sonucunda meme kanserli hastaların çoğu gelişmiş ülkelerde erken evrede tanı almaktadır. 1985 yılında tüm meme kanserlerinin %42,5'si evre 0 veya 1 iken bu oran 1995 yılında %56,2'ye ulaşmıştır (35). Erken evrede tanı alan olgularda ana tedavi yöntemi cerrahidir. Ancak, erken evre hastalığı olan pek çok hastanın tanıda uzak mikrometastazları mevcuttur ve ileri dönemlerde bunlar klinik olarak belirgin hale gelir (36). Cerrahi tedaviler ardından uygulanan ve radyasyon tedavileri, kemoterapi, biyolojik ve hormonal tedaviler gibi çeşitli lokal/bölgesel ve sistemik tedavi yöntemlerinin kombinasyonları ile oluşturulan adjuvan tedaviler bu mikrometastazları eradike ederek kür şansını arttırmaktadır. Prognostik faktörler cerrahi esnasında değerlendirilen ve sistemik adjuvan tedavi uygulanmadığında hastaliksız veya genel sağkalıma etki edebilecek tüm ölçülebilen parametrelerdir. Bu parametreler hastalığın doğal seyri ile direk ilişkilidir. Adjuvan tedavi planı yapılırken prognostik faktörlerin iyi bilinmesi her bir birey için uzak metastaz varlığı riskinin hesaplanması, dolayısıyla erken dönemde nüks riski taşıyan olguların tespit edilmesi ve/veya tedaviden fayda görebilecek olanların belirlenmesi açısından faydalı olacaktır. Prediktif faktörler ise uygulanan tedaviye yanıt ile ilişkili ölçümlerdir. Prediktif faktörler her bir birey için en uygun tedavi yöntemlerinin seçiminde yol gösterici olabilir. *Clark* (37) prognostik ve prediktif faktörleri tanımlamış ve kullanımlarını gerektiren üç ana sebep belirtmiştir. İlki iyi prognozlu olup adjuvan tedavinin faydasının risklerinden geride kalacağı hasta grubudur. İkincisi, kötü prognozlu olup agresif adjuvan yaklaşım gerektirenler ve üçüncüsü de tümörlerinin çeşitli tedavi yaklaşımlarından az ya da çok fayda göreceği hastaların seçilmesidir. Başlıca prognostik ve prediktif faktörler Tablo I 'de özetlenmiştir (38).

Tablo I. Meme kanserinde başlıca prognostik ve prediktif faktörler

Etnik köken	Yaş
Menapozal durum	Lenf nodu tutulumu
Tümör boyutu	Hücre tipi
Histolojik ve nükleer derece	Lenfovasküler invazyon
ER / PR durumu	HER2/neu durumu
Proliferasyon göstergeleri	üPA/PAİ

Her ne kadar BRCA1 ve BRCA2 gibi çeşitli mutasyonlar, kadınlarda meme kanseri riskini arttırsa da mutasyon taşıyıcısı olan meme kanserli kadınlardan elde edilen prognostik veriler çelişkilidir.

II.A.4.1. Etnik Köken, Yaş ve Menapoz

Etnik köken ve tanı yaşı bir grup daha yüksek riskli hastayı belirlemekte kullanılabilir. Ancak, klinik pratikte bunlar daha ziyade tümör boyutu gibi daha iyi oturmuş prognostik faktörleri desteklemekte kullanılabilir. Beyaz kadınlara göre Afrika kökenli ve İspanyol kadınlarda meme kanserinde sağkalım oranı daha düşüktür (39-41). Bu farklılığın kaynağı çok faktörlüdür, bakımsızlık sonucu daha ileri evrede tanı almayı da içerir. Hastalık evresi aynı olduğunda dahi Afrika kökenli Amerikan kadında daha olumsuz genel sağkalım bildiren veriler mevcuttur (42). Pek çok çalışma sonucunda meme kanserinde yaşın prognoz üzerine etkisi küçük veya çelişkili olarak tariflenmiştir (43-47). İki büyük çalışmada diğer prognostik faktörler eşitlendiğinde 35 yaş ve altında olmanın kötü prognostik etki oluşturduğu bildirilmiştir (48,49). Genç kadınlarda lokal/bölgesel nüksler de daha sıktır. Sonuçta, 35 veya 40 yaş altındaki primer meme kanseri hastaları diğer faktörlerden bağımsız olarak kötü prognozlu kabul edilmektedir (50). Premenapozal kadınlarda meme kanseri hücrelerinde ER, PR negatifliği yani hormon tedavisine direnç daha sık (yaklaşık olguların 2/3'ü) iken, postmenapozal kadında hormona duyarlı kanser ağırlıkla (yine yaklaşık olguların 2/3'ü) görülmektedir. Yakın dönemde gerçekleştirilen klinik çalışmaların sonuçları postmenapozal kadında erken meme kanserinin adjuvan tedavisinde üçüncü nesil aromataz inhibitörlerinin

tamoksifene üstün olduğunu göstermiştir (51,52). Halen premenapozal kadında adjuvan tedavi seçenekleri aromataz inhibitörü gibi etkin bir ilaç grubunun kullanım dışı kalması ve luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LH-RH) agonistleri ile kombinasyonu konusunun tartışmalı olması nedeniyle daha kısıtlıdır (52). Yaş ve menapoz belirli yönlerden birbirleriyle bağlantılı da olabilen prognostik faktörlerdir. Fertilitenin korunması ve prematür menapoz semptomları gibi yaşam kalitesi faktörleri genç ve/veya premenapozal kadınlarda tedavi kararlarında sorun oluşturabilmektedir (50).

II.A.4.2. Lenf nodu Tutulumu ve Tümör Boyutu

Günümüzde, tüm nod pozitif veya tümör boyutu 1 cm üzerinde olan nod negatif olgulara adjuvan tedaviler önerilmekte olup bu anlamda lenf nodu tutulumu ve tümör boyutu adjuvan kemoterapi kararı yönünden çok önemli prognostik faktörlerdir.

Erken evre meme kanserinde en belirgin prognostik faktör aksiller lenf nodu tutulumu varlığıdır. Tutulan aksiller nod sayısı ile uzak nüks riski arasında direk ilişki mevcuttur (53,54). Genellikle %20 ve üzerinde uzak nüks riski, tedavi riskini göze alabilecek önem derecesi olarak ele alınmaktadır. Daha düşük riskli olgularda özellikle nod negatif olanlarda diğer prognostik faktörleri dikkate alan bir bireysel değerlendirme yapılmalıdır. Geleneksel olarak, aksilla tutulumu düzey I ve II lenf nodlarının eksize edildiği standart bir aksiller diseksiyonla değerlendirilir. Yakın dönemde sentinel nod biyopsisi de yaygınlaşmaktadır (55).

Tümör boyutu da aksiller nod tutulumunun varlığı ve sayısı ile koreledir ve kendisi de bağımsız bir prognostik faktör olup boyut artışıyla birlikte uzak nüks oranları da artar. Medyan metastaz gelişme süresi artan tümör boyutu ile kısalmaktadır. (56-59). Nod-negatif olgularda tümör boyutu en güçlü prognostik faktördür ve rutinde adjuvan tedavi kararı almakta kullanılmaktadır. Genelde tümörü >1-2 cm olan hastalar uzak metastaz riskleri \geq %20 olduğu için adjuvan tedavi almaktadır.

II.A.4.3. Tümörün Hücre Tipi ve Derecesi

Meme kanseri çeşitli histolojik subtiplere ayrılır ve bunların bazısı prognostik açıdan önem taşır. Tübüler, müsinöz ve medüller gibi çeşitli subtipler genel meme kanserine göre

daha iyi prognoza sahiptir (60-63). Tümör derecesi de prognostik önem taşır ve başlıca sınırdaki tümör boyutu olan nod negatif hastalarda karar vermekte kullanılmaktadır. Çoklu derecelendirme sistemleri meme kanserinde gözlemciler arası değişkenliği gidermek için ortaya konmuş olup bunların en yaygını Scarff-Bloom-Richardson sınıflandırmasıdır (64). Mitotik indeks, farklılaşma ve pleomorfizm 1'den 3'e derecelendirilir ve her bir kategorinin skorları toplanır. Skoru 3-5 arası tümörler iyi diferansiyel (derece 1), 6-7 orta derecede diferansiyel (derece 2) ve 8-9 kötü diferansiyeldir (derece 3).

II.A.4.4. Hormon Reseptörleri

Erken evre meme kanserinde hormon reseptörlerinin (ER ve PR) varlıkları hem prognostik hem de prediktif özellik taşımaktadır. Ancak adjuvan tamoksifen kullanılmadığı durumlarda prognostik etkinin değerlendirilmesi güçtür. Hormon reseptör durumu özellikle endokrin tedaviye karar vermek için prediktif olarak önemlidir. Hem ER, hem de PR varlığı adjuvan tamoksifenden faydalanabilme yönünden güçlü prediktif etkiye sahiptir. İlave olarak, beş yıl tamoksifen tedavisi diğer memede kanser gelişme olasılığını da %47 oranında azaltmaktadır (65). Hormon reseptörleri negatif kadınlarda ise tamoksifen gibi hormonal tedaviler fayda sağlamamaktadır (66). Sonuç olarak tüm hormon reseptörleri pozitif kadınların, kontrendike olmadıkça, adjuvan sistemik tedavi şemaları içerisinde hormonal tedaviler yer almalıdır.

II.A.4.5. HER2/neu Durumu

HER2/neu aşırı ekspresyonu da tıpkı hormon reseptör durumu gibi erken evre meme kanserinde hem prognostik hem de prediktif bir faktördür. HER2/neu pozitifliği halen klinik pratikte başlıca trastuzumab tedavisi tercihi ve yanıt açısından belirleyicidir. HER2/neu (c-erbB2) proto-onkogeni 17q21 de lokalizedir ve epidermal büyüme faktörü reseptörüne homolog tirozin kinaz aktivitesi olan bir transmembran glikoprotein olan p185HER2'yi kodlar (67). İnsan meme kanserlerinin yaklaşık %30'unda amplifiye olabilir veya aşırı eksprese edilir (68). Aşırı ekspresyon nod pozitif olgularda tümör agresyonu, nüks oranı ve mortalitede artışla seyrederken, nod negatif olgularda seyir değişkendir (69-72).

HER2 üzerine gerçekleştirilen pek çok çalışmanın yorumu tespit metodlarındaki varyasyon, pozitiflik ölçüsü ve çoğu çalışmanın retrospektif olması nedeniyle sınırlıdır.

Retrospektif çalışmalarda HER2/neu aşırı ekspresyonunun kemoterapi ve endokrin tedaviye yanıt açısından prediktif rolü olabilir. Çeşitli çalışmalar HER2/neu varlığının alkilleyici tabanlı kemoterapilere dirençle ilişkili olduğunu bildirmiştir. HER2/neu pozitifliği adjuvan antrasiklin tedavisinden fayda elde edilmesi yönünden de prediktif olabilir. Ayrıca HER2/neu pozitifliği daha yüksek dozlarda adjuvan kemoterapiden fayda görebilecek olguları belirlemekte de kullanılabilir. HER2/neu varlığının endokrin tedaviye yanıt için prediktif oluşu üzerine de veriler mevcuttur. Adjuvan ve metastatik hastalıkta HER2/neu durumunun tamoksifene yanıt üzerine etkisi retrospektif olarak incelendiğinde sonuçlar çelişkilidir (73-82).

Erken evre meme kanserinde adjuvan anti-HER2/neu antikorunu trastuzumab kullanımı üzerine çalışmalar halen sürmektedir. Bu çalışmalarda genel olarak İHK ile HER2/neu 2+ veya 3+ olgular incelenmiştir. Son verilere göre HER2/neu durumu yönünden fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) metodu trastuzumab yanıtı yönünden daha iyi bir prediktördür. Aynı şekilde kemoterapiye trastuzumab eklenmesi sadece FISH pozitif hastalarda sağkalım avantajı oluşturmuştur. (83)

Sonuç olarak HER2/neu pozitifliği daha agresif tümörü işaret eden bir olumsuz prognostik faktördür. Aynı zamanda trastuzumab tedavisine yanıt yönünden de prediktif role sahiptir.

II.A.4.6. Lenfatik ve Vasküler İnvazyon

Peritümöral lenfatik ve vasküler invazyon (LVİ) lokal ve uzak nüks riski yönünden prognostik değer taşımaktadır. Rosen ve ark. (84) 20 yıllık izlemde LVİ ile nüks ve ölüm riskleri arasında ilişki tariflemiştir. LVİ pozitif kadınlarda evre I hastalıkta nüks riski %38 iken LVİ negatif hastalıkta %22'dir. Ayrıca 1,275 nod negatif meme kanseri olgusunun tek kür perioperatif veya adjuvan kemoterapi almayan kollara randomize edildiği bir çalışmada, LVİ varlığının 5 yıllık nüks riskinde %15 artışla gittiği ve bu etkinin kemoterapi uygulamasından bağımsız olduğu gösterilmiştir (85). Lenfatik ve vasküler invazyon prognostik önem taşımaktadır ve primer olarak nod negatif ve tümör boyutu küçük olan hastalarda karar vermekte kullanılmaktadır.

II.A.4.7. Proliferasyon Göstergeleri

Erken evre meme kanserinde proliferasyon göstergelerinin prognostik değer taşıyabileceği düşünülerek çeşitli tümör proliferasyon hızı ölçütleri araştırılmıştır. Bu göstergeler S-fazı fraksiyonu, timidin işaretleme indeksi, mitotik indeks, Ki-67 ve proliferasyon hücre nükleer antijenine karşı antikörlerle gerçekleştirilen immünohistokimyasal analizlerdir (86-88). Çoğu çalışma uygun bir metodolojiye sahip olamama ve sistemik tedavi bilgisi ile diğer prognostik değişkenleri içermeme gibi sınırlamalara sahiptir.

Ki-67 hücre siklusunu esnasında hücre nükleusunda ekspres edilen bir proteindir (89). Bu antijen hücrelerde G1, S, G2 ve M fazlarında mevcut iken G0 fazında bulunmaz. Ki-67 antikör çalışmaları taze veya donmuş tümör spesmenleri gerektirir. Özgül nükleer boyanma gösteren hücreler pozitif olarak skorlanır ve bunların toplam hücre sayısına oranı yüzde olarak ifade edilir, bu da tümörün bölünen fraksiyonuna denk gelmektedir (90).

Erken meme kanserinde Ki-67 üzerine gerçekleştirilen ve toplam 15,790 hastayı kapsayan 43 çalışma incelendiğinde tek ve çok değişkenli analizlerde Ki-67 varlığının anlamlı kısa genel sağkalım ve hastalısız sağkalım ile gittiği, bu sebeple kötü prognozu temsil ettiği bildirilmiştir (91). Günümüzde Ki-67 dışındaki proliferasyon göstergeleri halen rutin klinik pratiğe girememiştir (92). Ki-67 de halen başlıca nod negatif ve sınırda tümör boyutu olan olgulara adjuvan tedavi uygulama ya da uygulamama kararında dikkate alınmaktadır.

II.A.4.8. Ürokinaz-Tipi Plazminojen Aktivatörü ve Plazminojen Aktivatör İnhibitörü Tip 1

İki invazyon faktörü, ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (üPA) ve onun inhibitörü, plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAİ-1) prognostik ve prediktif öneme sahiptir. Düşük üPA/PAİ-1 düzeyli nod negatif hastalar sistemik adjuvan tedavi almadan mükemmel prognoza sahip olup 5 yıl hastalısız sağkalım %90 civarındadır. Aksine nod negatif yüksek üPA/PAİ-1 düzeyinde nüks riski daha yüksektir (93-95). Bir primer meme kanseri çalışmasında 3,424 olgu incelenmiş ve üPA ve PAİ-1 düzeylerinin prediktif değer taşıdığı belirtilmiştir (96). Yüksek üPA ve PAİ-1 düzeyli olgular düşük düzeylilere göre adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda sağlamaktadır. Kemoterapi ile üPA/PAİ-1 düzeyleri arasında tüm grupta ve nodal alt gruplarda anlamlı bir etkileşim izlenmiştir. Halen üPA/PAİ-1 boyutu

küçük, nod negatif tümörlerde kemoterapi yararlanımı yönünden prediktif olarak kullanılabilir.

II.A.5. Meme Kanseri ve p53

p53 hem herediter hem de sporadik meme kanserinde rol oynayan bir tümör supresör genidir (97). Normal memeli hücrelerinde p53 hücrenin strese yanıtında rol oynayan ve hücrenin yaşam ve ölüm arasında tercihini belirleyen ana faktörlerden biridir. DNA, mitotik içiciler, hücre iskeleti hasarı, hipoksi vb. pek çok stresi algılayarak gelen sinyallerin tipi, yoğunluğu ve süresine göre hücre siklusunda duraklama, DNA onarımı, apoptoz veya diğer neoplastik fonksiyonları aktive eder. Aynı zamanda anti-apoptotik ve sağkalım fonksiyonlarını da destekler (98). p53 fonksiyon bozukluğu çoğu kanser türünde neoplazinin gelişim ve tedavi sürecinde özellikle kemoterapi ve radyoterapi direncinde önemli rollere sahiptir (97,98). Kanser farmakolojisinde p53 kanser hücresinin tedaviye duyarlılığını 3 şekilde regüle eder; ilaç hedeflerinin ekspresyonu, ilaçların hücre içi hedeflere ulaşması ve DNA hasarına yanıt. İki p53 ile regüle protein; MAP4 ve statmin mikrotübül dinamiklerini kontrol eder ve tübülün polimerizasyon dinamiklerini değiştirerek ilaçların mikrotübüllere bağlanmasını etkiler. Böylece taksan ve vinka alkaloidlerine hücre duyarlılığı değişir. Ayrıca p53 multidrug resistance protein-1, ekspresyonuna etkiyerek vinka alkaloidleri ve antrasiklinlere dirençte de rol oynar (99). Tüm bu önemli rollerine ve tıbbi literatürde yer alan çok sayıda çalışmaya karşılık American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2007 meme kanserinde tümör belirleyicileri kullanım kılavuzunda klinik onkoloji pratiğinde p53 kullanımı önerilmemektedir (100).

II. B. MAST HÜCRE TRIPTAZI

Mast hücreleri periferik dokuda bulunan ve enflamasyon ve akut alerjik reaksiyonlarda merkezi role sahip granülositlerdir (3,4). Mast hücre triptazı (*mast cell tryptase*) tripsin benzeri serin peptidaz (proteinaz) aktivitesine sahiptir ve tüm memeli organizmaların mast hücre sekretuar granüllerinde depolanarak mast hücre aktivasyon/degranülasyonu üzerine hücre dışı ortama salınmaktadır. Eksprese edilen MHT tipi, yoğunluğu ve özellikleri mast hücresinin alttipi ve doku özelliklerine göre değişmektedir. Mast hücre triptazı tetramerik

yapıdadır ve tüm aktif bölgeleri dar bir merkezi kanala dönük yapılanmıştır. Bu yapı gereği pek çok büyük proteinin aktif bölgesine ulaşamayacağı için bunları yıkım uğratamaz iken, kendisi de endojen makromoleküler proteaz inhibitörlerine tam dirençli olabilmektedir (4,5,101,102).

Mast hücre triptazı prokoagülan, matriks, büyüme ve farklılaştırıcı faktörleri ortadan kaldırıp, proteinaz ile aktive olan reseptörler, ürokinaz, metalloproteinaz ve anjiyotensini aktive ederek çeşitli mekanizmalarla enflamasyon, matriks harabiyeti ve dokuda yeniden şekillenme oluştururlar. Yine kemokin ve sitokinleri hidrolize ederek immün yanıtları da modifiye ederler. Triptazlar allerjen ve nöropeptidleri inaktive ederek enflamasyonu da azaltabilirler. Böylece, tıpkı mast hücrelerinin kendileri gibi MHT da konakçı doku hasarı ve defansında çoklu rollere sahiptir (5). Mast hücre triptazı, muhtemelen proteaz ile aktive olan reseptör-2 aracılığıyla havayollarında eozinofil enfiltrasyonu ve hem siklooksijenaz hem de prostaglandin bağımlı fibroblast proliferasyonunda rol oynamaktadır. Bu durumda MHT, eozinofil, mast hücresi ve fibroblast arasında bir köprü görevi görebilir (6). Ancak, halen, gerçek biyolojik fonksiyonu araştırma konusudur. Mast hücre triptazı için gerçek biyolojik substrat tanımlanmamış ve mast hücreleriyle ilişkili hastalıklarda MHT'nin potansiyel rolü tam anlaşılammıştır (4,5,101,102). Solid ve hematolojik tümör çalışmalarında anjiyogenez ile paralel artış gösteren MHT aktivitesi bildirilmektedir (7).

II.C. GLİKOZ TAŞIYICILARI

Glikoz, memeli hücrelerinin pek çoğunda ana enerji kaynağı olup plazma membranı boyunca hücre içine alım işlemi glikoz metabolizmasında ilk hız kısıtlayıcı aşamadır (9,11). Hücre membranı aracılıklı glikoz transportunda iki farklı mekanizma kullanılmaktadır. İnce barsak ve renal proksimal tübül hücrelerinde, glikoz alımı yoğunluk farkı doğrultusunda Na⁺/glikoz eştaşıyıcılarıyla yürütülen ikincil bir aktif transport mekanizmasıyla gerçekleşmekte olup buna "sodyum-bağımlı transport" adı verilmektedir. Tüm diğer hücrelerde glikoz transportu GLUT (*glucose transporters*) olarak kısaca ifade edilen "glikoz taşıyıcıları" ailesi aracılığıyla yapılmakta ve buna "kolaylaştırılmış taşıma" adı verilmektedir (9,10,103). Glikoz taşıyıcıları glikozun ortamdaki hücre içine alımını gerçekleştiren, GLUT genlerinin ürünü olan membranda yerleşik proteinlerdir. Glikoz hücreye alımı sonrasında

fosforilize edilerek glikoz-6-fosfat formuna dönüşmektedir. Bulunduğu hücrenin yapı ve fonksiyonuna göre GLUT tiplerinin kinetik özellikleri değişmekle birlikte bir hücre türünde birden fazla GLUT alt tipi de bulunabilir (11,104). Bunun sebebi farklı dokularda glikoz metabolizmasının farklı rollere sahip oluşudur (103). HücreSEL GLUT ekspresyonu onkogenler ve büyüme faktörlerince belirlenir (12).

Glikoz taşıyıcısı 1, GLUT ailesinin en sık çalışılan ve yaygın alt tiplerinden biri olup bazal glikoz ihtiyacı yönünden önem taşır. Epitelyal ve endotelyal bariyer dokularında glikoz taşınmasında ayrıca özel bir role sahiptir (13,14). Hücre kültürü çalışmalarında, glikozdan yoksun kültürlerle kıyasla yüksek glikoz düzeyleri varlığında GLUT-1 ekspresyonu azalmaktadır (11).

Glikoz, laktoz sentezinde de primer öncü molekül olup sütün ozmolaritesini idame ettirerek süt hacmini kontrol eder. Meme dokusundaki glikoz seviyesi süt üretiminde anahtar rol oynar. Hayvan çalışmalarında GLUT-1 süt veren sığır meme bezinde baskın olan glikoz taşıyıcısıdır. Glikoz taşıyıcısı 1 proteini emziren memeli epitel hücrelerinde de tespit edilebilir. Geç gebelikten erken laktasyona dek GLUT-1 ve ilişkili taşıyıcıların ekspresyon düzeylerinin en az 5 kattan birkaç yüz kata dek artmakta oluşu bu taşıyıcıların laktojenik hormonlarla regüle edildiği ve süt sentezinde rol oynadıklarını düşündürmektedir. Bu ekspresyon erkenden geç laktasyon evrelerine doğru azalarak emzirmesi sonlanmış bezde nadiren belirlenebilir hale gelir. Emziren meme dokusunda hem GLUT-1 mRNA hem de protein düzeyleri ekzojen bovin büyüme hormonundan anlamlı ölçüde etkilenmez ve ayrıca, leptin de GLUT-1 mRNA üzerine etkili değildir (10).

Kanser hücrelerinde ana enerji kaynağı olan glikozun tüketimi, tümör hücrelerinin sürekli sağkalımları için mutlak bir gereksinim olması nedeniyle, normal dokulara kıyasla çok fazla artmaktadır (15,16,104,105,106). Malin hücrelerin akselere metabolizmaları, yüksek glikoz ihtiyaçları ve artmış glikoz alımları iyi tanımlanmıştır. Malin hücrelerde artan glikoz tranportu GLUT ailesinin ve özellikle GLUT-1 ve/veya GLUT-3'ün artmış ve kontrolsüz ekspresyonu ile gitmektedir (9,14,15,16). Godoy ve ark. (106) 146 normal insan doku ve 215 tümör örneğinde GLUT-1 ekspresyonunu değerlendirdi. Benzer sayıda örnekte diğer GLUT aile üyeleri incelendi. Normal insan dokusunda klasik GLUT-1-5 ekspresyonu doğrulandı. Tümör örneklerinde GLUT 1, 2 ve 5 tespit edilen taşıyıcılardı. GLUT-1 en yaygın eksprese edilen taşıyıcıydı. Buna rağmen örneklerin %42'sinde çok düşük veya negatif ekspresyon

düzeyleri görüldü. İnsan kanser dokusunda RT-PCR veya *Northern blot* analizi kullanılarak GLUT mRNA veya uygun antikor teknikleriyle GLUT proteinlerini belirleyerek GLUT ekspresyonunu inceleyen otuz yakın çalışmanın analizi, tümör dokusunun sıklıkla anormal ve/veya aşırı GLUT, özellikle de GLUT-1 eksprese ettiğini göstermiştir. Bazı çalışmalar GLUT ekspresyonu ile proliferatif indeksler arasında ilişki bildirirken, bazıları da GLUT düzeylerinin prognostik önemi olabileceğini ifade etmektedir (104). İnsan çalışmalarında yüksek ekspresyon düzeylerinin bazı malin tümörlerin invazyon yeteneği ile paralellik taşıdığı belirtilerek, GLUT ailesi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Hipoksi de GLUT-1 düzeyleri ve glikoz alımını arttırabilir (9,14). Baş ve boyun kanserli 59 olguda *Affymetrix U133plus2 GeneChips* kullanılarak gen profilinin incelendiği bir çalışmada bir hipoksi metageninin in vivo ekspresyonunun GLUT-1 ve vasküler endotel büyüme faktörü genlerinin ekspresyonu ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir (107).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

III.A. Olgular ve Doku Örnekleri

Bu çalışmada, 2003–2008 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na incelenmek üzere gönderilen meme kanseri tanısıyla opere edilmiş olgular arasından çalışma kriterlerine uyan 35 postmenapozal kadın hastaya ait dosyalar ve mastektomi veya lumpektomi materyalleri incelendi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri Tablo II ve III 'de gösterilmiştir.

Dosya kayıtlarından hastaların demografik özellikleri ve meme kanseri risk faktörleri, alışkanlıkları, komorbid hastalıkları, özgeçmiş ve soygeçmişleri ile uygulanan tedaviler ve takip sonuçları belirlendi. Vücut kitle indeksi; Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre hesaplandı (108). Vücut kitle indeksi 18,5-24,9 kg/m² arasındakiler normal, 25-29,9 kg/m² arasındakiler fazla kilolu, 30-39,9 kg/m² arasındakiler obez, 40 kg/m² üzerindeki ise 3. derece morbid obez olarak tanımlandı. Eksik bilgileri bulunan ve/veya verilerin doğrulaması gereken olgularla görüşmeler yapıldı.

Tablo II. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Kadın cinsiyet	Post-menapozal durumda olmak
Dosya kayıtları ve klinik takip verilerinin tam olması	Operasyon öncesi son altı ay içinde hormon replasman tedavisi almamış olmak
Alkol kullanımı olmaması	Akut ya da kronik allerjik, inflamatuvar hastalık olmaması
Hipoksiye yol açan hastalıkların (solunum, dolaşım sistemi, derin anemi vb.) olmaması	Kan şekere düzeyinin normal sınırlarda (regüle diabetes mellitus dahil) olması
Özgeçmişte başka kanser olmaması	Neoadjuvan tedavi (kemoterapi, radyoterapi ve hormonal tedavi) almamış olmak
Patolojik tanı materyalinin mevcut olması	Memenin özgül primer tümörleri
İnvaziv primer meme kanserleri	Aksiller nod eksizyonu yapılmış olması

Olguların operasyon materyalleri bir patoloji uzmanı tarafından tekrar gözden geçirildi hematoksilen-eozin (H.E.) boyalı preparatlarında primer tümörün boyutu, hücre tipi ve histolojik ve nükleer derecesi ile lenf nodu tutulumu değerlendirildi. İnvaziv tümöre eşlik eden benin ve malin ilave lezyonlar araştırıldı. Klinik ve patolojik evreleme AJCC, TNM sınıflandırmasına göre hesaplandı (33,34). Uygun immünohistokimyasal çalışmalar ile tümör hücresinde ER, PR, HER2/neu, GLUT-1 ve MHT düzeyleri çalışıldı.

Tablo III. Çalışmadan dışlanma kriterleri

Erkek cinsiyet	Pre-menapozal durumda olmak
Dosya kayıtları ve klinik takip verilerinin eksik olması ve tamamlanamaması	Operasyon öncesi son altı ay içinde hormon replasman tedavisi alma öyküsü
Alkol kullanımı	Akut ya da kronik allerjik, inflamatuvar hastalık varlığı
Hipoksiye yol açan ve kontrol altında olmayan hastalık varlığı	Kan şekere düzeyinin normal sınırlarda olmaması
Özgeçmişte başka kanser varlığı	Neoadjuvan tedavi (kemoterapi, radyoterapi ve hormonal tedavi) almış olmak
Patolojik tanı materyalinin mevcut olmaması	Memenin özgül olmayan primer tümörleri
İnvaziv olmayan primer meme kanserleri	Aksiller nod eksizyonu yapılmamış olması

III.B. İmmünohistokimya

İmmünohistokimyasal inceleme için seçilen tüm parafin bloklardan, poli-L-Lizin kaplı lamlara (MicroSlides Snowcoat X-tra, Surgipath, Richmond, IL, USA), 4µm kalınlığında kesitler alındı.

1-Poly-L-lysin kaplı lama alınan kesitler bir gece 37 derecelik etüvde bekletildi.

2-Otuz dakika 56 derecelik etüvde bulan ksilolde, 15 dakika oda sıcaklığındaki ksilolde deparafinize edildi.

3-Azalan oranlarda alkol serilerinde rehidrate edildi.

4-Kesitler önceden hazırlanmış olan pH:7,2 olan fosfat tamponlu salin (PBS) solüsyonunda beş dakika bekletildi.

5-Endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilebilmesi için, kesitlere %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) damlatılarak beş dakika bekletildi.

6-Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkandı.

7-Sitrat Buffer (pH:6,0) solüsyon dolu kaplara yerleştirilerek mikrodalga fırında 750 watt'da beş dakika, 500 watt'da 2x5 dakika süre ile inkübasyon işlemi yapıldı. Böylece antijenin açığa çıkarılması sağlandı.

8-Kaynatmadan sonra kesitler oda ısısında soğumaya bırakıldı.

9-Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkandı ve kurulandı.

10-Herbir kesitin üzerine primer antikor solüsyonları;

-ER (Novocastra, Newcastle, United Kingdom, kod no: NCL-L-ER-6F11), 1/80 dilüsyonda,

- PR, (Novocastra, Newcastle, United Kingdom, kod no: RTU-PGR-312),

- HER2/neu, (Neomarkers, CA, USA, kod no: MS-730-R7),

- p53,(Novocastra, Newcastle, United Kingdom, kod no: RTU-p53-DO7),

- Ki-67, (Novocastra, Newcastle, United Kingdom, kod no: RTU-Ki67-MM1),

- GLUT-1, (Biogenex, Cambridge, UK, kod no: ab15310 abcam),

- MHT (DAKO, Glostrup, Denmark, kod no: M-7052-R7),

dokuyu tamamen örtecek şekilde damlatıldı ve bir saat bekletildi.

11-Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkanarak bağlanmış antikorlar uzaklaştırıldı.

12-Biyotine bağlayıcı sekonder antikor eklendi ve 10 dakika bekletildi.

13-Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkandı ve kurulandı.

14-Kesitlere streptovidin-peroksidaz solüsyonu damlatılarak 10 dakika bekletildi.

15-Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkandı.

16-Renk verecek görüntüyü sağlamak amacı ile diaminobenzidin tetraklorid damlatıldı ve kahve renk gözlenene kadar bekletildi.

17-Çeşme suyunda beş dakika yıkandı.

18-Zemin boyanması için kesitlere hematoksilin ile zıt boyama yapıldı.

19-Çeşme suyunda beş dakika yıkandı.

20-Dehidratasyon için kesitler sırası ile yükselen oranlarda alkol serilerinden geçirildi ve ksilolde saydamlaştırma sonrası balsam ile kaplandı.

İmmunhistokimyasal boyamada, internal pozitif kontrollerle birlikte, pozitif boyandığı bilinen çeşitli doku örnekleri de pozitif kontroller olarak kullanıldı. Negatif kontrol için primer antikor aşaması atlanarak boyamaya devam edildi.

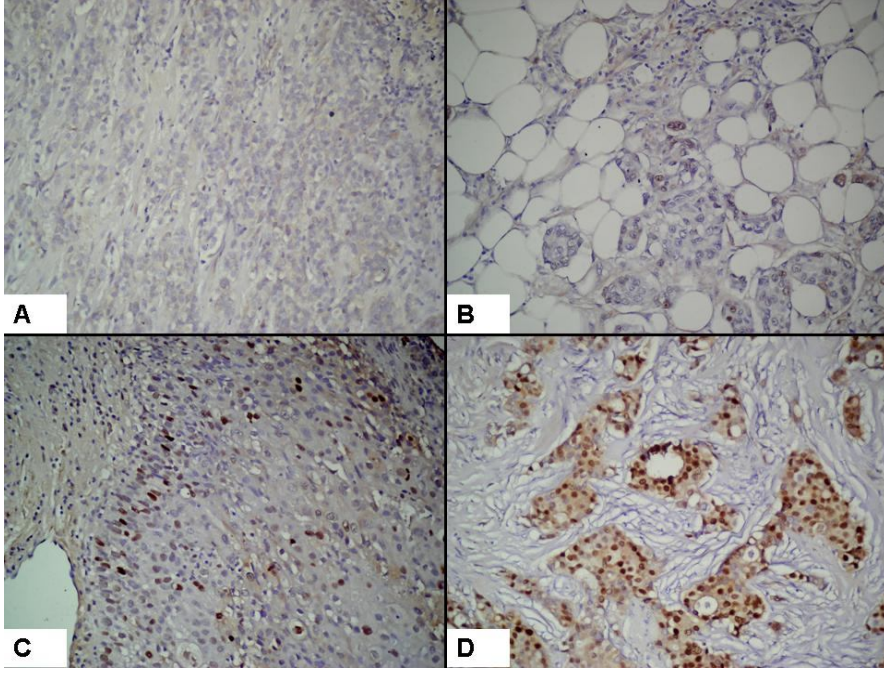
III.C. Bulguların Değerlendirilmesi

Hematoksilen-eozin ve immunhistokimyasal boyama uygulanan örneklerin hepsi ışık mikroskobu (Olympus BX51) ile incelendi. Hücrelerde ER (Resim 1), PR (Resim 2), p53 (Resim 3) ve Ki-67 (Resim 4) için nükleer, HER2/neu (Resim 5) için membranöz ve GLUT-1 (Resim 6) için de sitoplazmik ve membranöz boyanmalar incelendi. Değerlendirmede ER, PR, p53, Ki-67 ve GLUT-1 için küçük büyütmede (x10) en yoğun boyanma gösteren invaziv tümöral alanlar bulunarak büyük büyütmede (x40) en az 200 hücre sayıldı ve pozitif boyanma yüzdesi bulundu. Boyanma yüzdelerine göre semikantitatif olarak; “0” boyanma yok, “+” %1-9 oranında boyanma, “++” %10-49 oranında boyanma, “+++” %50’den fazla oranda boyanma, olmak üzere derecelendirme yapıldı. HER2/neu boyanması için tam sitoplazmik membran boyanması gösteren invaziv tümöral hücreler esas alınarak; “0” boyanma yok ya da sadece sitoplazmik boyanma, “+” membranda %10’dan az oranda boyanma, “++” membranda %10’dan fazla oranda boyanma, “+++” membranda %10’dan fazla oranda güçlü boyanma

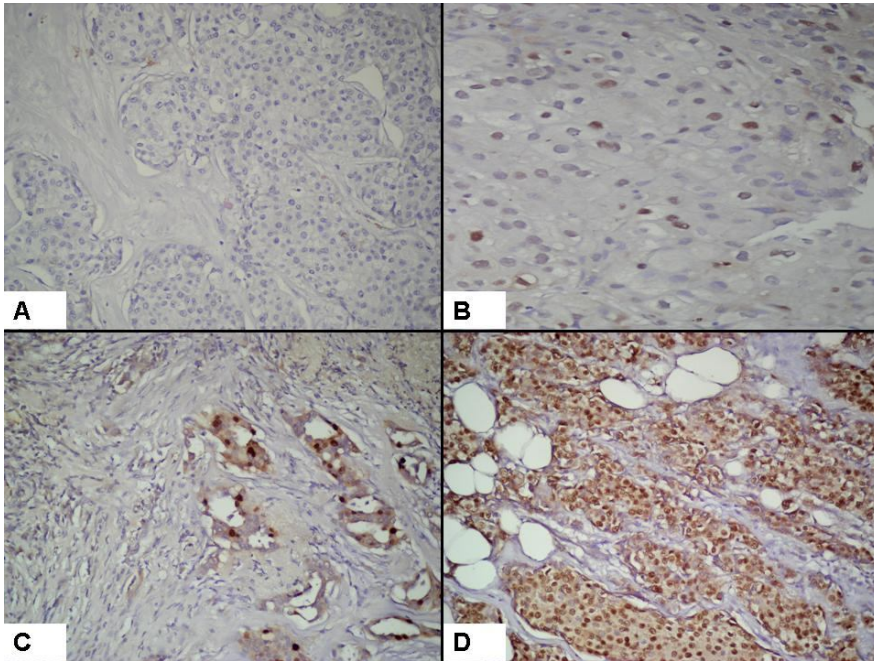
olarak değerlendirme yapıldı. Mast hücre triptazı boyasında (Resim 7) en yoğun pozitif boyanma gösteren 10 büyük büyütme (x40) alanında toplam mast hücre sayısı hesaplandı. Boyanan hücre sayısına göre; “0” boyanan hücre yok, “+” 1-19 hücrede boyanma, “++” %20-49 hücrede boyanma, “+++” 50’den fazla hücrede boyanma olarak derecelendirme yapıldı. MHT aktivitesi pozitif örneklerde boyanma alanı yerleşim yerine göre perifer/invazyon zonu veya kitle içi olarak incelendi. Yine MHT aktivitesi pozitif örneklerde tümöral fibrozis, negatif, alanların %9’una kadar mevcutsa hafif, %10–49 arasında ise orta ve %50’nin üstünde ise şiddetli; nekroz ise var veya yok olarak değerlendirildi.

III.D. İstatistik Analizler

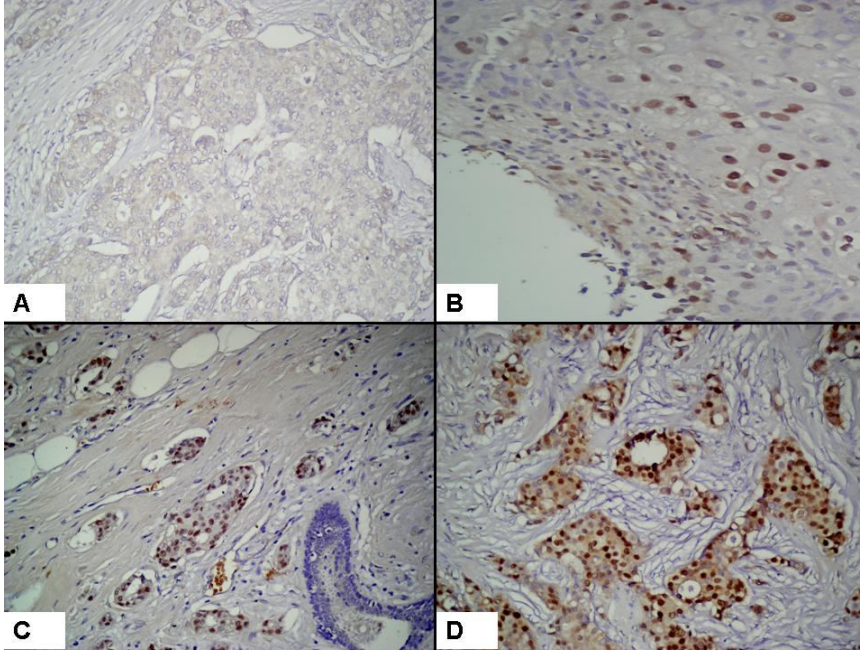
Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde *SPSS Windows version 14.0* bilgisayar paket programı kullanıldı. Hastaların demografik özellikleri ve klinik risk faktörleri yerine göre ortalama ve standart sapma ile ortanca, minimum ve maksimum değerler veya özelliği taşıyan hasta sayısı ve oran olarak ifade edildi. Patolojik özellikler ve risk faktörleri ve uygulanan tedaviler ile sonuçları hasta sayısı ve oran olarak gösterildi. Diabetes mellitus ile GLUT–1 varlığı gibi kategorik değişkenlerde 2x2 tablolar oluşturularak, parametreler arasındaki ilişkiler Fisher's Exact test ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerle sayısal değişkenler arasındaki karşılaştırmalar, değişken alt grubun ikili olduğu durumlarda Mann Whitney U testiyle, ikiden fazla kategorik alt gruba sahip değişkenlerde ise Kruskal Wallis testiyle yapıldı. Prognostik ve prediktif faktörlerin kendi aralarındaki ilişkiler, prognostik ve prediktif faktörler ile GLUT–1 ve MHT arasındaki ilişkiler ve diğer bazı parametreler arasındaki ilişkilerin hesaplanmasında gereğine göre Pearson's ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.



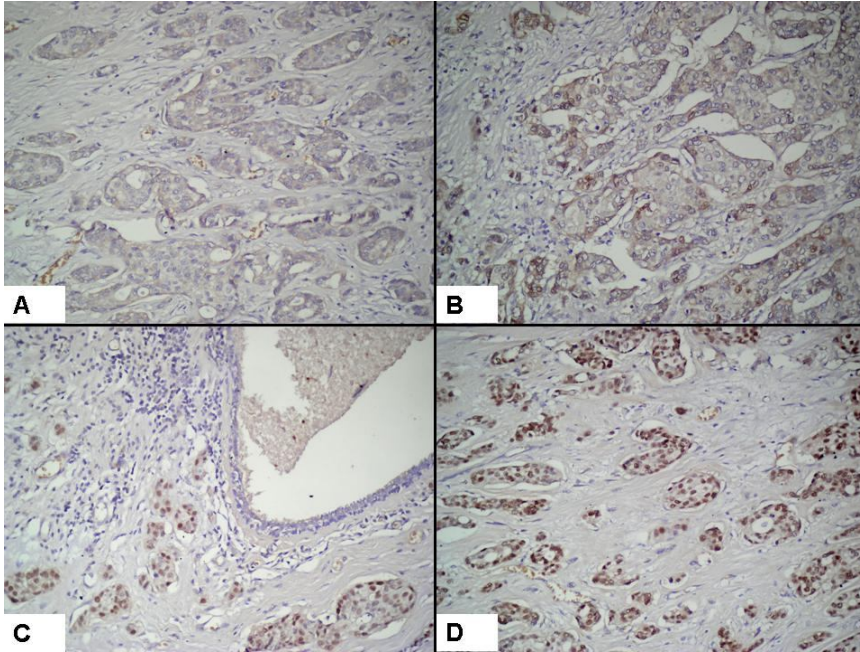
Resim 1. Tümöral hücrelerde çeşitli derecelerde immünohistokimyasal ER boyanması, (Anti-ER, x200), **A:** boyanma yok (0), **B:** zayıf boyanma (+), **C:** orta derecede boyanma (++), **D:** güçlü boyanma (+++).



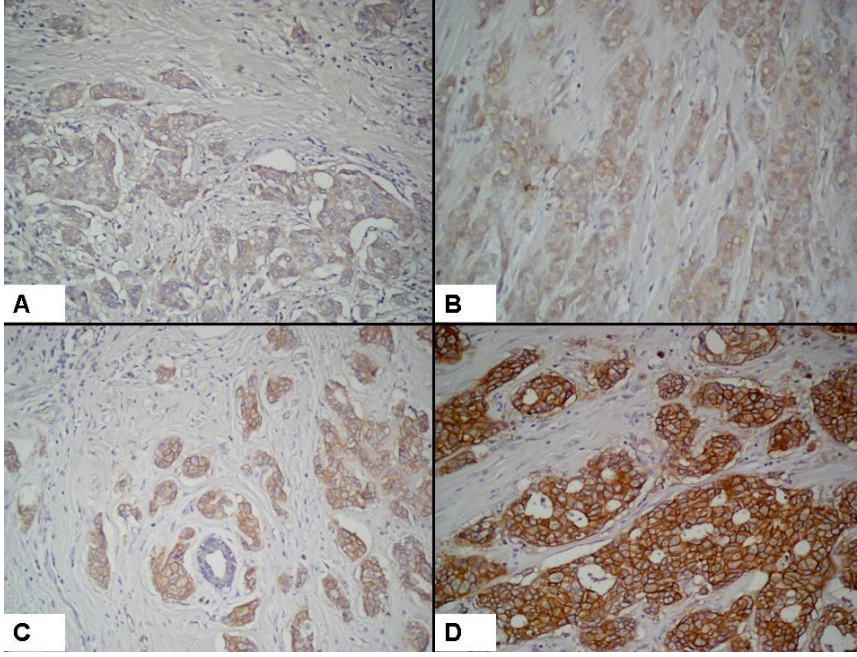
Resim 2. Tümöral hücrelerde çeşitli derecelerde immünohistokimyasal PR boyanması, (Anti-PR, x200), **A:** boyanma yok (0), **B:** zayıf boyanma (+), **C:** orta derecede boyanma (++), **D:** güçlü boyanma (+++).



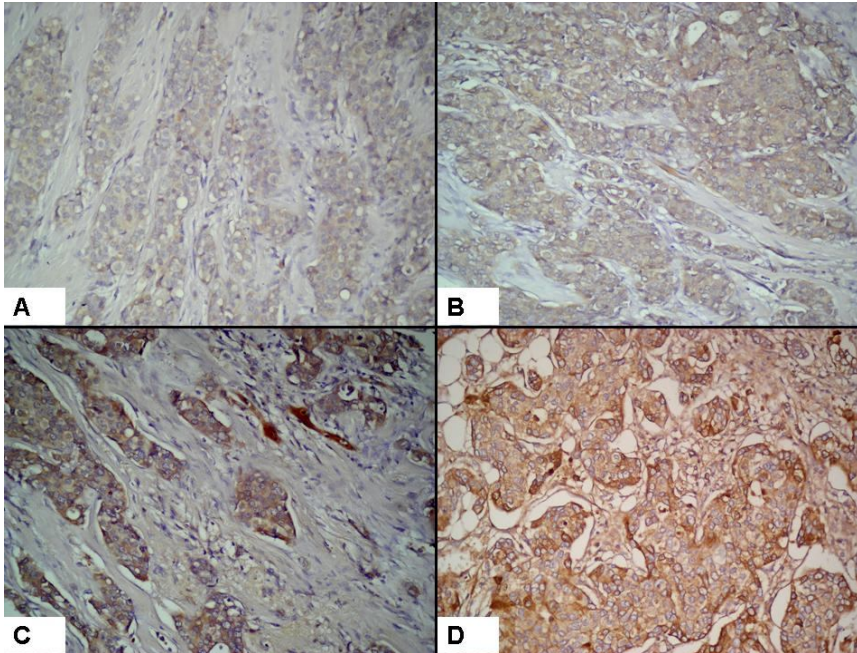
Resim 3. Tümöral hücrelerde çeşitli derecelerde immünohistokimyasal p53 boyanması, (Anti-p53, x200), **A:** boyanma yok (0), **B:** zayıf boyanma (+), **C:** orta derecede boyanma (++), **D:** güçlü boyanma (+++).



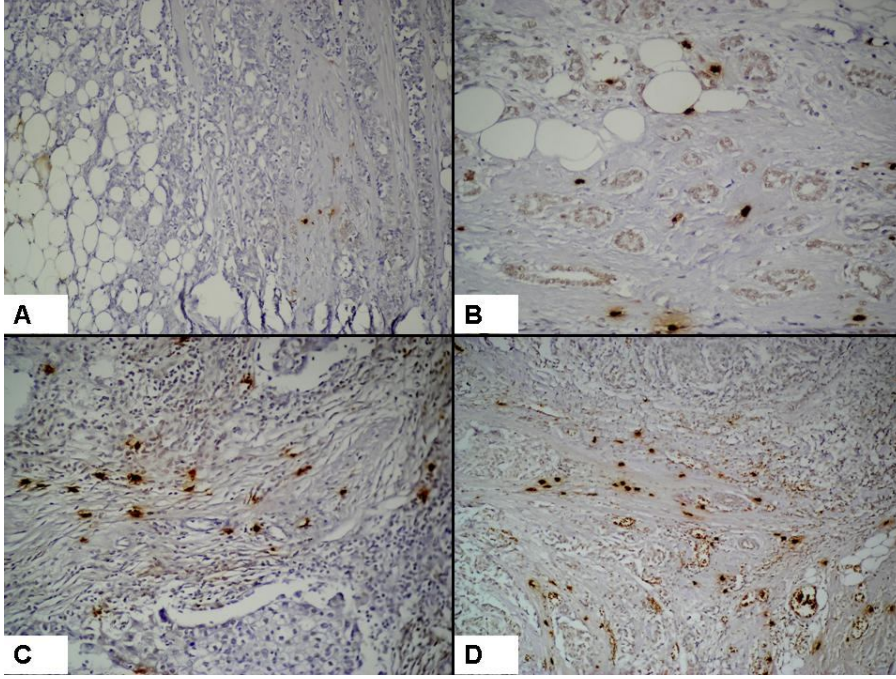
Resim 4. Tümöral hücrelerde çeşitli derecelerde immünohistokimyasal Ki-67 boyanması, (Anti-Ki-67, x200), **A:** boyanma yok (0), **B:** zayıf boyanma (+), **C:** orta derecede boyanma (++), **D:** güçlü boyanma (+++).



Resim 5. Tümöral hücrelerde çeşitli derecelerde immünohistokimyasal HER2/neu boyanması, (Anti-c-erbB2, x200), **A:** boyanma yok (0), **B:** zayıf boyanma (+), **C:** orta derecede boyanma (++), **D:** güçlü boyanma (+++).



Resim 6. Tümöral hücrelerde çeşitli derecelerde immünohistokimyasal GLUT-1 boyanması, (Anti-GLUT-1, x200), **A:** boyanma yok (0), **B:** zayıf boyanma (+), **C:** orta derecede boyanma (++), **D:** güçlü boyanma (+++).



Resim 7. Tümöral alanlar çevresinde mast hücre yoğunluğu, (Anti-MCT, x200), **A:** boyanma gösteren birkaç hücre, **B:** boyanma gösteren az sayıda hücre, **C:** boyanma gösteren orta sayıda hücre, **D:** boyanma gösteren çok sayıda hücre.

IV. BULGULAR

Bu çalışmada erken evre (opere edilebilir) meme kanseri tanısı ile opere olan, neoadjuvan kemoterapi veya radyoterapi almamış 35 post-menapozal hastanın patoloji spesmenleri ve dosya kayıtları değerlendirildi.

IV.A. Demografik Özellikler ve Klinik Risk Faktörleri

Hastaların 31'i (%89) Aydın ili, 4'ü (%11) başka illerden gelmişti. Hastaların demografik özellikleri ve meme kanseri risk faktörlerinden bazıları Tablo IV 'de, diğer risk faktörlerinden vücut kitle indeksi ölçütüne göre obezite durumları da Tablo V 'de, sigara içme ve hormon tedavisi öyküleri Tablo VI 'da ve benin meme lezyonu öyküsü de Tablo VII 'de gösterilmiştir. Hiçbir hastanın alkol kullanma öyküsü yoktur.

Tablo IV. Hastaların demografik özellikleri ve bazı meme kanseri risk faktörleri

Özellik	Ortalama	Standart Sapma (\pm)	Ortanca	Minimum	Maksimum
Tanı yaşı (yıl)	64	11	64	37	82
Menarş yaşı (yıl)	14	1	13	11	16
Menapoz yaşı (yıl)	47	5	49	36	56
Fertil dönem (yıl)	33	6	35	21	43
Gebelik sayısı (adet)	5	3	4	2	13
Doğum sayısı (adet)	3	2	3	0	9
İlk gebelik yaşı (yıl)	21	3	20	16	29
Ortalama emzirme süresi (ay)	13	6	12	0	25
Vücut yüzey alanı (m ²)	1,78	0,2	1,79	1,36	2,26
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	29,1	5,3	29,6	18,7	45,1

Tablo V. Hastaların vücut kitle indeksi ölçütüne göre obezite durumları

Vücut kitle indeksi	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Normal kilolu	7	20
Fazla kilolu	12	34
Obez	15	43
Morbid obez	1	3

Tablo VI. Hastaların sigara içme ve hormon tedavisi öyküleri*

Özellik	Ortalama	Standart Sapma (\pm)	Ortanca	Minimum	Maksimum
Sigara (paket yılı)	3	2,6	2,5	0,8	6,2
Oral kontraseptif (yıl)	5,1	4,6	4	1	13
Hormon replasman tedavisi (yıl)	1,1	0,8	1	0,3	2

*Dört hastanın (%11) sigara öyküsü mevcutken, geçmişte 8 hasta (%23) oral kontraseptif, 3 hasta hormon replasman tedavisi almıştır.

Tablo VII. Hastaların benin meme lezyonu öyküsü

Benin meme lezyonu öyküsü	Hasta sayısı	Oran (%)
Kistik hastalık	2	6
Abse	2	6
Toplam	4	12

Olguların 20'sinde (%57) komorbid hastalık belirlendi. En sık komorbid hastalıklar hipertansiyon ve diabetes mellitusdu. Hastalardaki komorbid hastalıkların sayısı Tablo VIII 'de, her bir komorbid hastalığın sıklığı da Tablo IX 'da gösterilmiştir.

Tablo VIII. Hastalar varolan komorbid hastalıkların sayısı

Komorbid hastalık sayısı	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
0	15	43
1	8	23
2	10	28
3	2	6
Toplam	35	100

Tablo IX. Komorbid hastalıkların sıklıkları

Komorbid hastalık	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Hipertansiyon	12	34
Diabetes mellitus	11	31
Koroner arter hastalığı	3	9
Hiperlipidemi	3	9
Konjestif kalp yetmezliği	1	3
Kronik hepatit B	1	3
Romatoid artrit	1	3
Hipotiroidi	1	3
Serebrovasküler hastalık	1	3

Hastaların hiçbirinin özgeçmişinde meme kanseri veya bir başka kanser öyküsü mevcut değildi. Toplam 12 hastanın (%34) ailesinde kanser öyküsü vardı. Meme kanseri beş hastanın (%14), diğer kanserler sekiz hastanın (%23) ailesinde mevcuttu. İkinci derece akrabasında meme kanseri bulunan bir hastanın üçüncü derece akrabasında da uterin serviks kanseri öyküsü vardı. Bir hastanın ise birinci dereceden iki akrabasında (endometrium ve prostat) kanser öyküsü mevcuttu. Hastalarda genetik inceleme yapılmamıştı. Akrabalık derecelerine göre ailede meme kanserinin dağılımı Tablo X 'da, diğer kanserlerin dağılımları ise Tablo XI 'da gösterilmiştir.

Tablo X. Hastaların ailelerinde meme kanserlerinin dağılımı

Meme Kanseri	Sayı (n)	Oran (%)
Birinci derece akrabalar	1	3
İkinci derece akrabalar	4	11
Ailede kanser olmayanlar	30	86
Toplam	35	100

Tablo XI. Hastaların ailelerinde diğer kanserlerin dağılımı

Kanser türü	1. derece akraba	2. derece akraba	3. derece akraba	Toplam
Akciğer kanseri	2	-	-	2
Prostat kanseri	2	-	-	2
Mide kanseri	1	1	-	2
Pankreas kanseri	1	-	-	1
Endometrium kanseri	1	-	-	1
Uterin serviks kanseri	-	-	1	1
Toplam	7	1	1	9

IV.B. Patolojik Özellikler ve Risk Faktörleri

Hastalara uygulanmış olan cerrahi tedaviler Tablo XII 'de, meme kanserlerinin hücre tipleri de Tablo XIII 'de gösterilmiştir. Olguların 13'ünde (%37) malin veya benin eşlik eden lezyon belirlenmiştir.

Tablo XII. Hastaların cerrahi tedavileri

Operasyon Tipi	Hasta sayısı	Oran (%)
Mastektomi	29	83
Lumpektomi	6	17
Toplam	35	100

Tablo XIII. Meme kanserlerinin hücre tipleri

Hücre Tipi	Hasta sayısı	Oran (%)
İnvaziv duktal karsinom	14	39
İnvaziv duktal + lobüler karsinom	2	6
İnvaziv duktal + müsinöz karsinom	1	3
İnvaziv duktal karsinom + duktal karsinoma in situ	4	11
İnvaziv duktal karsinom + lobüler karsinoma in situ	1	3
İnvaziv duktal karsinom + İntraduktal papillom	2	6
İnvaziv lobüler karsinom	1	3
İnvaziv lobüler + tübüler karsinom	1	3
İnvaziv lobüler karsinom + lobüler karsinoma in situ	2	6
İnflamatuar karsinom	3	8
Medüller karsinom	2	6
Papiller karsinom	1	3
Müsinöz karsinom	1	3
Toplam	35	100

Hastaların operasyon materyallerinde tespit edilen lenf nodu tutulum durumu Tablo XIV 'de, tümör boyutları da Tablo XV 'de sırasıyla TNM sınıflaması N ve T düzeylerine uygun olarak gösterilmiştir. Hastaların dördünde (%11) sentinal lenf nodu örneklenmiş, bunlardan birinde negatif sonuç alınması üzerine ileri aksiller diseksiyon yapılmamış, diğerlerinde ise gerçekleştirilmiştir. Hastalarımızda NX, N2, N3b ve N3c nod tutulumları ve TX, T0 tespit edilmemiştir.

Tablo XIV. Lenf nodu tutulumu

Lenf nodu tutulumu	Hasta sayısı	Oran (%)
N0	16	46
N1	13	37
N2	0	0
N3	6	17
Toplam	35	100

Tablo XV. Tümör boyutu

Primer tümör (T)	Hasta sayısı	Oran (%)
T0	0	0
T1	14	40
T2	14	40
T3	3	9
T4	4	11
Toplam	35	100

Hastalarda meme kanserinin TNM sınıflamasına göre klinik ve patolojik evreleri de Tablo XVI 'de gösterilmiştir.

Tablo XVI. Hastaların klinik ve patolojik evrelerine göre dağılımı

	Klinik evre		Patolojik evre	
	Hasta sayısı	Oran (%)	Hasta sayısı	Oran (%)
Evre 1	12	35	11	31
Evre 2 a	9	26	8	23
Evre 2 b	5	14	6	17
Evre 3 a	4	11	2	6
Evre 3 b	4	11	2	6
Evre 3 c	1	3	6	17
Toplam	35	100	35	100

Histopatolojik incelemede hücre tipi invaziv duktal kanser olan hastalarda tümörün nükleer ve histolojik dereceleri Tablo XVII 'de gösterilmiştir.

Tablo XVII. İnvaziv duktal kanserlerde nükleer ve histolojik derecelendirme

Derece	Nükleer derece		Histolojik derece	
	Hasta sayısı	Oran (%)	Hasta sayısı	Oran (%)
1	3	13	2	8
2	16	67	18	75
3	5	20	4	17
Toplam	24	100	24	100

Tümörün immünohistokimyasal incelemesinde belirlenen östrojen ve progesteron reseptörleri Tablo XVIII, HER2/neu Tablo XIX ve Ki-67 ve p53 durumları da Tablo XX 'de gösterilmiştir.

Tablo XVIII. Hastaların ER ve PR durumları

Pozitiflik derecesi	ER durumu		PR durumu	
	Hasta sayısı	Oran (%)	Hasta sayısı	Oran (%)
0*	11	32	9	26
1	4	11	2	6
2	5	14	11	31
3	15	43	13	37
Toplam	35	100	35	100

*Yedi (%20) olguda hem ER hem de PR negatiftir.

Tablo XIX. Hastaların HER2/neu durumları

Pozitiflik derecesi	HER2/neu durumu	
	Hasta sayısı	Oran (%)
0	11	31
1	9	26
2	4	12
3	11	31
Toplam	35	100

Tablo XX. Hastaların Ki-67 ve p53 durumları

Pozitiflik derecesi	Ki-67 durumu		p53 durumu	
	Hasta sayısı	Oran (%)	Hasta sayısı	Oran (%)
0	4	11	14	40
1	15	43	10	29
2	9	26	4	11
3	7	20	7	20
Toplam	35	100	35	100

IV.C. Tümöral MHT Aktivitesi ve İlişkili Özellikler

Hastaların tümöral MHT aktivite durumları Tablo XXI 'de, MHT aktivitesi pozitif olgularda tümöral MHT aktivite yerleşim bölgeleri de Tablo XXII 'de gösterilmiştir. Yine MHT pozitif hastalarda tümöral fibrozis ile nekroz durumları ve aralarındaki istatistiksel değerlendirmeler de sırasıyla Tablo XXIII, XXIV, XXV ve XXVI 'da özetlenmiştir. Mast hücre triptazı aktivitesi pozitif olgularda ve invaziv duktal kanserli alt grupta fibrozis derecesi ile MHT düzeyleri arasında pozitif korelasyon mevcut olup, fibrozis derecelerine göre MHT düzeyleri arasındaki farklılıklar anlamlıdır (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.004$)

Tablo XXI. Hastaların MHT aktivite durumu

Pozitiflik derecesi	Hasta sayısı	Oran (%)
0	5	14
1	8	23
2	10	29
3	12	34
Toplam	35	100

Tablo XXII. MHT pozitif hastalarda tümöral MHT aktivite yerleşim bölgeleri

Tümör Bölgesi	Hasta sayısı	Oran (%)
Perifer / invazyon zonu	21	70
Kitle içi	9	30
Toplam	30	100

Tablo XXIII. MHT pozitif hastalarda tümöral fibrozis durumu

Fibrozis derecesi	Hasta sayısı	Oran (%)
Negatif	4	13
Hafif	18	60
Orta	8	27
Şiddetli	0	0
Toplam	30	100

Tablo XXIV. MHT pozitif hastalarda MHT ile fibrozis arasındaki ilişki

Fibrozis derecesi	MHT durumu			Toplam
	1(+)	2(+)	3(+)	
Negatif	3	1	0	4
	2	1	0	3
Hafif	5	9	4	18
	5	7	1	13
Orta	0	0	8	8
	0	0	5	5
Şiddetli	0	0	0	0
	0	0	0	0
Toplam	8	10	12	30
	7	8	6	21

r = 0.710, 0.714, p = 0.000, 0.000 Üstteki değerler ve ilk "r" ve "p" değerleri tüm MHT pozitif hastalara (n=30), alttakiler ve ikinci "r" ve "p" değerleri ise sadece MHT pozitif invaziv duktal karsinom olgularına (n=21) aittir.

Tablo XXV. MHT pozitif hastalarda tümöral nekroz varlığı

Nekroz varlığı	Hasta sayısı	Oran (%)
Yok	28	93
Var	2	7
Toplam	30	100

Tablo XXVI. MHT pozitif hastalarda MHT ile nekroz arasındaki ilişki

Nekroz varlığı	MHT durumu			Toplam
	1(+)	2(+)	3(+)	
Yok	8	10	10	28
	7	8	5	20
Var	0	0	2	2
	0	0	1	1
Toplam	8	10	12	30
	7	8	6	21

$r=0.366$, 0.501 , $p=0.047$, 0.021 Üstteki değerler ve ilk "r" ve "p" değerleri tüm MHT pozitif hastalara ($n=30$), alttakiler ve ikinci "r" ve "p" değerleri ise sadece MHT pozitif invaziv duktal karsinom olgularına ($n=21$) aittir.

IV.D. Tümöral GLUT-1 Durumu ve İlişkili Özellikler

Hastaların GLUT-1 durumları Tablo XXVII 'de gösterilmiştir. Glikoz taşıyıcısı 1 pozitiflik durumu ile sırasıyla vücut kitle indeksi ve diabetes mellitus varlığı arasındaki ilişkiler de sırasıyla Tablo XXVIII ve XXIX 'da gösterilmiştir.

Tablo XXVII. Hastaların GLUT-1 durumu

Pozitiflik derecesi	Hasta sayısı	Oran (%)
0	11	31
1	9	26
2	14	40
3	1	3
Toplam	35	100

Tablo XXVIII. GLUT-1 ve vücut kitle indeksi

Vücut kitle indeksi	GLUT-1 durumu				Toplam
	0	1(+)	2(+)	3(+)	
Normal kilolu	2	3	2	0	7
	1	2	0	0	3
Fazla kilolu	3	3	5	1	12
	3	2	3	1	9
Obez	6	3	6	0	15
	4	3	4	0	11
Morbid obez	0	0	1	0	1
	0	0	1	0	1
Toplam	11	9	14	1	35
	8	7	8	1	24

r = 0.008, 0.056, p = 0.96, 0.794. Üstteki değerler ve ilk "r" ve "p" değerleri tüm hastalara (n=35), alttaki değerler ve ikinci "r" ve "p" değerleri ise sadece invaziv duktal karsinom olgularına (n=24) aittir.

Tablo XXIX. GLUT-1 ve diabetes mellitus

Diyabet varlığı	GLUT-1 durumu				Toplam
	0	1(+)	2(+)	3(+)	
Yok	6	8	10	0	24
	4	6	6	0	16
Var	5	1	4	1	11
	4	1	2	1	8
Toplam	11	9	14	1	35
	8	7	8	1	24

r = - 0.045, - 0.094, p = 0.796, 0.662. Üstteki değerler ve ilk "r" ve "p" değerleri tüm hastalara (n=35), alttaki değerler ve ikinci "r" ve "p" değerleri ise sadece invaziv duktal karsinom olgularına (n=24) aittir.

Olgularda ayrıca daha genel bir bakışla GLUT-1'in negatif veya pozitif olması ile diyabetin olup olmaması arasındaki ilişki de değerlendirilmiş ve gerek tüm çalışma grubu (p=0.263), gerekse hücre tipi invaziv duktal karsinom olan alt grup (p=0.363) içerisinde anlamlılık tespit edilememiştir.

IV.E. Cerrahi Sonrası Uygulanan Tedaviler ve Sonuçları

Hastaların almış veya almakta oldukları tedavilerden adjuvan kemoterapiler Tablo XXX 'da, gösterilmiştir. Bazı hastaların tedavisi halen sürmektedir. Kemoterapi uygulanmamış olguların tümü nod tutulumu olmayan hormon tedavisine duyarlı, düşük riskli olgulardır. Antrasiklin içerikli rejimler 21 gün aralıklı 4-6 kür epirubisin ve siklofosfamid veya siklofosfamid, epirubisin ve 5-florourasil, taksanlar ise 21 gün aralıklı 4 kür tek ajan dosetaksel veya haftalık (4 hafta=1 kür) 4 kür tek ajan paklitaksel şeklindedir. Tedavi aldığı tarihte ülkemizdeki endikasyon durumuna göre bazı HER2/neu 3 (+) veya FISH (+) olgular trastuzumab almıştır. Hastaların lokorejyonel adjuvan radyoterapi ve hormonal tedavi alma durumları da sırasıyla Tablo XXXI ve XXXII 'de gösterilmiştir.

Tablo XXX. Hastaların adjuvan kemoterapi alma durumları

Kemoterapiler*	Hasta sayısı	Oran (%)
Uygulanmamış	4	11
Antrasiklin içeren rejimler	18	52
Antrasiklin içeren rejimler + Taksanlar	13	37
Toplam	35	100

Tablo XXXI. Hastaların adjuvan lokorejyonel radyoterapi alma durumları

Radyoterapi	Hasta sayısı	Oran (%)
Uygulanmamış	14	40
Uygulanmış	21	60
Toplam	35	100

Tablo XXXII. Hastaların adjuvan hormon tedavisi alma durumu

Hormon tedavisi	Hasta sayısı	Oran (%)
Uygulanmamış*	11	31
Tamoksifen	2	6
Aromataz inhibitörü	18	51
Tamoksifen sonrası aromataz inhibitörü	4	12
Toplam	35	100

*Bazı hastaların adjuvan tedavileri sürmekte olup henüz hormon tedavisi aşamasına gelinmemiştir.

Hastalarda meme kanserinin nüks durumu Tablo XXXIII 'de gösterilmiştir. Hastalısız takipte olan 30 olgunun tanı sonrası izlem süresi medyan 45 (minimum: 3, maksimum: 84) aydır.

Tablo XXXIII. Hastalarda meme kanserinin nüks durumu

Nüks	Hasta sayısı	Oran (%)
Var	5	14
Yok	30	86
Toplam	35	100

Nüks görülen beş hastada klinik ve histopatolojik prognostik faktörler, MHT, GLUT-1 durumu ile nüks ve takip özellikleri Tablo XXXIV 'de gösterilmiştir.

Tablo XXXIV. Nüks görülen hastalarda klinik ve histopatolojik prognostik faktörler, MHT, GLUT-1 durumu ile nüks ve takip özellikleri

Özellik	1.hasta	2.hasta	3.hasta	4.hasta	5.hasta
Yaş (yıl)	82	72	58	75	74
Tutulu nod sayısı	1	15	3	1	1
Tümör boyutu (cm)	2,5	5	2	2	6
Klinik evre	2b	3b	3b	2a	3a
Patolojik evre	2b	3c	3b	2a	3a
Hücre tipi	inv.duktal	inflam.	inflam.	müsinöz	inv.duktal
Nükleer derece	2	3	3	-	3
Histolojik derece	2	3	3	-	3
ER	-	-	-	++	-
PR	-	+++	-	-	-
HER2/neu	++	+	-	+	-
GLUT-1	-	+	++	+	++
MHT	++	+++	++	+++	+
Nüks bölgesi*	L, Ac, Km	L, Ac, Kc	Ac	Ac	Km
Nüks süresi (ay)	12	12	6	4	6
Nüks sonrası yaşam (ay)	2	18	61	40	36
Ulaşılan yaşam süresi (ay)	14	30	67	44	42
Yaşam durumu	Eksitus	Yaşıyor	Yaşıyor	Yaşıyor	Yaşıyor

*L: lokal, Ac: akciğer, Km: kemik, Kc: karaciğer

IV.F. Prognostik ve Prediktif Faktörler Arasındaki İlişkiler

Çalışma olgularında prognostik ve prediktif faktörler arasındaki ilişkiler Tablo XXXV'de gösterilmiştir.

Tablo XXXV. Çalışma olgularında prognostik ve prediktif faktörler arasındaki ilişkiler

		LNT	TB	PE	ND	HD	ER	PR	HER2	Ki-67	p53
LNT	r	1	0.663**	0.845**	0.462*	0.108	-0.197	-0.066	0.088	-0.068	-0.015
		1	0.690**	0.809**	0.462*	0.108	-0.013	-0.163	0.174	-0.009	0.291
	p	.	0.000	0.000	0.023	0.614	0.256	0.341	0.615	0.699	0.932
		.	0.000	0.000	0.023	0.614	0.953	0.447	0.416	0.967	0.167
TB	r	0.663**	1	0.777**	0.512*	0.249	-0.196	-0.145	0.037	0.023	0.122
		0.690**	1	0.846**	0.512*	0.249	-0.069	-0.141	0.117	0.255	0.284
	p	0.000	.	0.000	0.011	0.241	0.259	0.407	0.831	0.895	0.486
		0.000	.	0.000	0.011	0.241	0.750	0.511	0.586	0.228	0.178
PE	r	0.845**	0.777**	1	0.509*	0.218	-0.284	-0.255	-0.051	-0.092	-0.028
		0.809**	0.846**	1	0.509*	0.218	-0.119	-0.177	0.098	-0.013	0.170
	p	0.000	0.000	.	0.011	0.305	0.098	0.140	0.770	0.600	0.872
		0.000	0.000	.	0.011	0.305	0.580	0.408	0.650	0.953	0.427
ND	r	0.462*	0.512*	0.509*	1	0.707**	-0.274	-0.149	0.327	0.058	-0.038
		0.462*	0.512*	0.509*	1	0.707**	-0.274	-0.149	0.327	0.058	-0.038
	p	0.023	0.011	0.011	.	0.000	0.196	0.487	0.118	0.787	0.860
		0.023	0.011	0.011	.	0.000	0.196	0.487	0.118	0.787	0.860
HD	r	0.108	0.249	0.218	0.707**	1	-0.238	-0.199	0.238	0.192	0.096
		0.108	0.249	0.218	0.707**	1	-0.238	-0.199	0.238	0.192	0.096
	p	0.614	0.241	0.305	0.000	.	0.263	0.351	0.264	0.369	0.656
		0.614	0.241	0.305	0.000	.	0.263	0.351	0.264	0.369	0.656
ER	r	-0.197	-0.196	-0.284	-0.274	-0.238	1	0.718**	-0.078	0.044	0.030
		-0.013	-0.069	-0.119	-0.274	-0.238	1	0.768**	-0.067	0.142	0.054
	p	0.256	0.259	0.098	0.196	0.263	.	0.000	0.657	0.804	0.864
		0.953	0.750	0.580	0.196	0.263	.	0.000	0.757	0.507	0.803
PR	r	-0.166	-0.145	-0.255	-0.149	-0.199	0.718**	1	0.037	0.115	-0.012
		-0.163	-0.141	-0.177	-0.149	-0.199	0.768**	1	-0.026	0.225	0.000
	p	0.341	0.407	0.140	0.487	0.351	0.000	.	0.832	0.512	0.947
		0.447	0.511	0.408	0.487	0.351	0.000	.	0.903	0.290	1.000
HER2	r	0.088	0.037	-0.051	0.327	0.238	-0.078	0.037	1	-0.023	0.252
		0.174	0.117	0.098	0.327	0.238	-0.067	-0.026	1	-0.093	0.267
	p	0.615	0.831	0.770	0.118	0.264	0.657	0.832	.	0.894	0.144
		0.416	0.586	0.650	0.118	0.264	0.757	0.903	.	0.665	0.208
Ki-67	r	-0.068	0.023	-0.092	0.058	0.192	0.044	0.115	-0.023	1	0.119
		-0.009	0.255	-0.013	0.058	0.192	0.142	0.225	-0.093	1	0.203
	p	0.699	0.895	0.600	0.787	0.369	0.804	0.512	0.894	.	0.496
		0.967	0.228	0.953	0.787	0.369	0.507	0.290	0.665	.	0.342
p53	r	-0.015	0.122	-0.028	-0.038	0.096	0.030	-0.012	0.252	0.119	1
		0.291	0.284	0.170	-0.038	0.096	0.054	0.000	0.267	0.203	1
	p	0.932	0.486	0.872	0.860	0.656	0.864	0.947	0.144	0.496	.
		0.167	0.178	0.427	0.860	0.656	0.803	1.000	0.208	0.342	.

Üstteki değerler tüm hastalara (n=35), alttakiler ise sadece invaziv duktal karsinom olgularına (n=24) aittir.

*p<0.050, **p<0.010. LNT: lenf nodu tutulumu, TB: tümör boyutu, PE: patolojik evre, ND: nükleer derece, HD: histolojik derece, ER: östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü, HER2: HER2/neu.

İncelenen prognostik ve prediktif faktörlerden lenf nodu tutulumu ile tümör boyutu, patolojik evre ve nükleer derece, tümör boyutu ile patolojik evre ve nükleer derece, patolojik evre ile nükleer derece, nükleer derece ile histolojik derece ve ER ile PR durumu arasındaki ilişkiler anlamlıdır.

IV.G. Prognostik ve Prediktif Faktörler ile MHT ve GLUT-1 İlişkisi

Prognostik ve prediktif faktörler ile MHT ve GLUT-1 arasındaki ilişkiler Tablo XXXVI 'da gösterilmiştir. Glikoz taşıyıcısı 1 ile prognostik ve prediktif faktörler arasındaki ilişkiler anlamlı değildir. Mast hücre triptazı ile histolojik derece arasındaki ilişki anlamlı bulunması üzerine Tablo XXXVII 'de ayrıntılar gösterilmiştir.

Tablo XXXVI. Prognostik ve prediktif faktörler ile MHT ve GLUT-1 arasındaki ilişkiler

		LNT	TB	PE	ND	HD	ER	PR	HER2	Ki-67	p53
MHT	r	0,055 -0,018	0,068 0,112	-0,097 -0,152	-0,369 -0,369	-0,500* -0,500*	-0,010 -0,026	0,121 -0,002	0,085 0,018	0,251 0,114	-0,012 0,098
	p	0,753 0,935	0,699 0,601	0,578 0,478	0,076 0,076	0,013 0,013	0,956 0,904	0,489 0,993	0,627 0,932	0,147 0,594	0,945 0,647
GLUT-1	r	0,104 0,078	0,264 0,357	0,269 0,276	0,088 0,088	0,074 0,074	-0,135 -0,144	-0,157 -0,147	0,028 0,125	0,064 -0,036	0,026 0,043
	p	0,552 0,717	0,125 0,087	0,118 0,192	0,684 0,684	0,731 0,731	0,441 0,501	0,366 0,493	0,873 0,561	0,717 0,867	0,882 0,841

Üstteki değerler tüm hastalara (n=35), alttakiler ise sadece invaziv duktal karsinom olgularına (n=24) aittir.

*p<0.05. LNT: lenf nodu tutulumu, TB: tümör boyutu, PE: patolojik evre, ND: nükleer derece, HD: histolojik derece, ER: östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü, HER2: HER2/neu.

Tablo XXXVII. MHT ve histolojik derece ilişkisi

Histolojik derece	MHT durumu				Toplam
	0	1(+)	2(+)	3(+)	
1	0	0	0	2	2
2	2	4	7	4	18
3	1	3	1	0	5
Toplam	3	7	8	6	24

r = - 0.500, p = 0.013. Histolojik derece sadece invaziv duktal karsinom olgularında değerlendirilmiştir.

IV.H. Nod Tutulum Durumlarına Göre Prognostik ve Prediktif Faktörler ile MHT ve GLUT-1 İlişkisi

Nod pozitif (yüksek riskli) olgularda prognostik ve prediktif faktörler ile MHT ve GLUT-1 arasındaki ilişkiler Tablo XXXVIII 'de gösterilmiştir. Nod pozitif hastalarda da MHT ile histolojik derece arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tablo XXXVIII. Nod pozitif (yüksek riskli) olgularda prognostik ve prediktif faktörler ile MHT ve GLUT-1 arasındaki ilişkiler

		TB	PE	ND	HD	ER	PR	HER2	Ki-67	p53
MHT	r	-0,005	-0,443	-0,298	-0,587*	-0,138	0,083	-0,092	0,120	-0,165
		0,102	-0,590	-0,298	-0,587*	-0,268	-0,121	-0,221	0,073	-0,092
	p	0,984	0,057	0,348	0,045	0,573	0,734	0,709	0,624	0,501
		0,753	0,052	0,348	0,045	0,400	0,709	0,490	0,822	0,776
GLUT-1	r	-0,029	-0,169	0,274	0,142	-0,147	-0,220	0,079	0,159	0,095
		0,243	-0,158	0,274	0,142	-0,180	-0,243	0,059	0,000	0,048
	p	0,906	0,489	0,388	0,659	0,547	0,364	0,748	0,515	0,698
		0,447	0,624	0,388	0,659	0,575	0,446	0,855	1,000	0,882

Üstteki değerler tüm nod pozitif hastalara (n=19), alttakiler ise sadece nod negatif invaziv duktal karsinom olgularına (n=12) aittir. *p<0.050. TB: tümör boyutu, PE: patolojik evre, ND: nükleer derece, HD: histolojik derece, ER: östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü, HER2: HER2/neu.

Nod negatif (düşük riskli) olgularda prognostik ve prediktif faktörler ile MHT ve GLUT-1 arasındaki ilişkiler Tablo XXXIX 'da gösterilmiştir.

Tablo XXXIX. Nod negatif (düşük riskli) olgularda prognostik ve prediktif faktörler ile MHT ve GLUT-1 arasındaki ilişkiler

		TB	PE	ND	HD	ER	PR	HER2	Ki-67	p53
MHT	r	0,024	-0,059	-0,518	-0,354	0,253	0,291	0,267	0,378	0,171
		0,424	0,102	-0,518	-0,354	0,211	0,138	0,220	0,195	0,260
	p	0,931	0,829	0,084	0,258	0,344	0,273	0,318	0,149	0,527
		0,169	0,751	0,084	0,258	0,509	0,669	0,493	0,543	0,415
GLUT-1	r	0,595*	0,707**	-0,309	0,029	0,033	0,062	-0,049	-0,062	-0,020
		0,662*	0,759**	-0,309	0,029	-0,044	0,042	0,162	-0,087	0,008
	p	0,015	0,002	0,329	0,928	0,905	0,821	0,856	0,820	0,940
		0,019	0,004	0,329	0,928	0,893	0,897	0,616	0,787	0,980

Üstteki değerler tüm nod negatif hastalara (n=16), alttakiler ise sadece nod negatif invaziv duktal karsinom olgularına (n=12) aittir. *p<0.050, **p<0.010. TB: tümör boyutu, PE: patolojik evre, ND: nükleer derece, HD: histolojik derece, ER: östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü, HER2: HER2/neu.

Nod negatif hasta alt grubunda GLUT-1 ile tümör boyutu ve (bunun bir sonucu olarak) patolojik evre arasında korelasyon bulunması üzerine Tablo XL ve XLI 'de ayrıntılar gösterilmiştir. Ancak, GLUT-1 ile tümör boyutu arasındaki ilişki gerek tüm çalışma grubu ($p=0.085$), gerekse invaziv duktal karsinom alt grubunda ($p=0.116$) anlamlı değildi.

Tablo XL. Nod negatif olgularda GLUT-1 ile tümör boyutu arasındaki ilişki

Primer tümör (T)	GLUT-1 durumu				Toplam
	0	1(+)	2(+)	3(+)	
T1	6	4	1	0	11
	4	4	0	0	8
T2	0	1	3	1	5
	0	1	2	1	4
T3	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
T4	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
Toplam	6	5	4	1	16
	4	5	2	1	12

$r = 0.595, 0.662, p = 0.015, 0.019$. Üstteki değerler ve ilk "r" ve "p" değerleri tüm nod negatif hastalara ($n=16$), alttakiler ve ikinci "r" ve "p" değerleri ise sadece nod negatif invaziv duktal karsinom olgularına ($n=12$) aittir.

Tablo XLI. Nod negatif olgularda GLUT-1 ile patolojik evre arasındaki ilişki

Patolojik evre	GLUT-1 durumu				Toplam
	0	1(+)	2(+)	3(+)	
1	6	4	1	0	11
	4	4	0	0	8
2	0	1	3	1	5
	0	1	2	1	4
3	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
Toplam	6	5	4	1	16
	4	5	2	1	12

$r = 0.707, 0.759, p = 0.002, 0.004$. Üstteki değerler ve ilk "r" ve "p" değerleri tüm nod negatif hastalara ($n=16$), alttakiler ve ikinci "r" ve "p" değerleri ise sadece nod negatif invaziv duktal karsinom olgularına ($n=12$) aittir.

V. TARTIŞMA

Meme kanseri dünya'da akciğer kanserinin ardından görülme sıklığı en yüksek kanser türüdür (1). Meme kanserli bir hastaya yaklaşımda tanı ardından genelde AJCC TNM sınıflandırmasına göre evreleme yapılarak uygun tedavi planı çizilmektedir (33,34). Erken evrede tanı alan olgularda uygulanan tedaviler kür şansını arttırmaktadır. Bu çalışmada da erken evrede tanı alan hasta grubu değerlendirilmiştir.

Erken evre meme kanserinin değerlendirilmesi ve tedavi yönetimi oldukça karmaşık ve özelliğlidir. Cerrahi, radyasyon tedavileri, kemoterapi, biyolojik ve hormonal tedaviler gibi çeşitli tedavi yöntemleri kullanılarak olguya özgül algoritmalar oluşturulmaktadır. Bu amaçla prognostik ve prediktif faktörlerin iyi tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Kullanılan bazı prognostik ve/veya prediktif faktörler klinik olarak hastanın yaşı, performansı, menapozal durumu ve komorbid hastalıkları ile patolojik değerlendirmelerde lenf nodu tutulumu, primer tümör boyutu, hücre tipi ve derecesi, tümör dokusunda ER, PR ve HER2/neu durumudur. Prognostik faktörlerin iyi bilinmesi uygulanan tedavilerden fayda görebilecek veya erken dönemde nüks riski taşıyan olguların tespiti açısından faydalıdır. Prediktif faktörler ise her birey için en uygun tedavi yönteminin seçiminde yol göstericidir (2). Özellikle düşük riskli (nod tutulumu olmayan, tümör boyutu daha küçük veya hormona duyarlı ve HER2/neu negatif) kadınlar arasında da adjuvan sistemik tedavi seçeneklerini değerlendirmek ya da adjuvan tedavi gereksinimi olmayan alt grubu belirlemek açısından minör prognostik faktörler değer taşıyabilir. Yeni prognostik ve prediktif faktörler açısından gerçekleştirilen pek çok çalışma küçük örneklem boyutları, farklı değerlendirme metodları ve retrospektif oluşları yönünden kısıtlı bilgi sağlamaktadır. Bu nedenle meme kanserinin tedavi ve prognozuna yön verebilecek yeni prognostik ve prediktif faktörleri araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tez çalışması da bu amaçla gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada ilk olarak hasta grubunun demografik özellikleri ve klinik risk faktörleri incelenmiştir. Olgu grubunda heterojenitenin azaltılması ve risk faktörlerinin standardize edilmesi amacıyla bu çalışmada son altı ay içinde hormon replasman tedavisi almamış postmenapozal erken evre kadın meme kanseri olguları değerlendirilmiştir. Meme kanserinin gelişimi ile artan yaş arasında açık bir ilişki vardır. Meme kanserlerinin %80'i 50 yaşın, 1/3'ü de 70 yaşın üzerinde gözlenir. Menapozu izleyerek meme involüsyona gider, ER- α pozitif hücreler artar, proliferasyon azalır ancak premenapozal kadına kıyasla daha fazla ER- α pozitif

hücre proliferasyonu durumdadır. Yetmiş beş yaş ve üzerindeki kanserlerde ER daha fazla pozitiftir, hücrelerin bölünme hızı daha düşük ve HER-2/neu ve p53 pozitifliği sınırlıdır. Meme kanserlerinin iyi diferansiyasyon yapıda olmasında meme involüsyonu, ER- α pozitif hücreler ve meme adipoz dokusundaki lokal östrojen metabolizmasının rol oynadığı ileri sürülmektedir (109).

Olgularımızın ortalama tanı yaşı 64 ± 11 yıldır. Çoğu epidemiyolojik çalışmada genç meme kanserli kadınlarda prognoz yaşlılardan daha kötüdür. Bu durum daha agresif tümör biyolojisi ile açıklanabilir. Agresif tedavilere rağmen lokal ve uzak nüksler sık görülür. Meme kanserli genç kadınlar yaşlılardan daha sık olarak yüksek evrelerde başvurur. Bu çalışmada da erken evre meme kanserli hastalar inceleneceği için ve organizmada hormonal durumları (östrojen ve progesteron düzeyleri gibi) daha stabil olmasından dolayı postmenapozal (ve daha yaşlı) hastalar tercih edilmiştir. Genç hastalarda tümör daha sık ER negatif ve yüksek derecededir ve lenfovasküler invazyon, Ki-67 ve p53 daha sık pozitiftir. Moleküler biyolojide son gelişmeler lenf nodu tutulumu olmayan ER (+) genç kadınlarda nüksün aynı özellikte yaşlılardan daha sık ve prognoz daha kötü olduğunu göstermektedir. Çoğu çalışmada HER-2/neu ekspresyonu yönünden yaşın etkisi belirlenmemiştir. (110).

Obezitenin meme kanseri riskini artırırken hastalığın klinik davranışını da olumsuz etkilediği belirtilmiştir. Post-menapozal kadında vücut kitle indeksi gibi obezite kriterleri meme kanseri gelişim riski ile pozitif koreledir. Premenapozal ve postmenapozal kadınlarda obezite kötü prognoza işaret etmektedir. Tüm bu sebeplerle obez hastalarda kilo vermenin meme kanserinde gelişim, nüks ve ölüm riskleri açısından koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir (111). Bu çalışmada değerlendirilen postmenapozal olgularımızın da vücut kitle indekslerine göre %34'ünün fazla kilolu, %43'ünün de obez olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada araştırılan parametreler ile etkileşebilme olasılığı dikkate alınarak hasta grubunda allerjik, inflamatuvar ve hipoksi oluşturan komorbid hastalıklara izin verilmemiş, ikinci kanser varlığı ve neoadjuvan tedavi uygulanmış olması da dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir.

Çalışma olgularında histopatolojik yöntemle araştırılan GLUT-1 ve MHT durumlarının irdelenmesinden önce, bilinen ve yerleşik prognostik ve/veya prediktif faktörler ve bunların birbirleriyle olan korelasyonu değerlendirilmiştir.

Meme kanserinde bağımsız değişkenler olarak kabul edilen prognostik faktörler, lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve östrojen/progesteron reseptör (ER/PR) durumudur. ER/PR ve HER2/neu gibi çeşitli biyolojik faktörler hem prognostik hem de prediktiftir. Soerjomataram ve ark. (112) 1995-2006 yılları arasında en az 10 yıllık izlemi olan meme kanseri hastalarını incelemiş ve nod tutulumu, tümör boyutu ve tümör derecesinin uzun dönem sağkalım için en kuvvetli prognostik faktörler olduğunu belirtmiştir. Uzun süreli takip ve sağkalım yönünden yaş, komorbid hastalıklar, hücre tipi ve reseptörleri ve p53 mutasyonları da diğer önemli parametreler olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada tüm bu faktörler araştırılmıştır.

Erken evre meme kanserinde en belirgin prognostik faktör aksiller lenf nodu tutulumu varlığıdır. Tutulan aksiller nod sayısı ile uzak nüks riski arasında direkt ilişki mevcuttur. (53, 54). Geleneksel olarak, aksilla tutulumu düzey I ve II lenf nodlarının eksize edildiği standart bir aksiller diseksiyonla değerlendirilir. Yakın dönemde sentinel nod biyopsisi yaygınlaşmaktadır. (55). Bizim olgularımızın da dördünde (%11) sentinal lenf nodu örneklenmiş, bunlardan birinde negatif sonuç alınması üzerine ileri aksiller diseksiyon yapılmamış, diğerlerinde ise aksiller diseksiyon gerçekleştirilmiştir.

Günümüzde, klinik çalışmalarda hastalar özellikle 4 nod grubunda değerlendirilmektedir: nod negatif, 1-3 nod pozitif, 4-9 nod pozitif, ve 10 ve üzeri nod pozitif. Bu gruplar için 5 yıllık sağkalım sırasıyla %83, 73, 46 ve 28 civarındadır (113). Genellikle %20 ve üzerinde nüks olasılığı varlığında tedavinin tolere edilebilir yan etkileri ikinci plana alınmaktadır ve bu durumda da lenf nodu tutulumu olan hastalarda adjuvan sistemik tedavi gereklidir. Bizim olgularımızın da nod negatif 16 (%46) ve pozitif olanları 19 (%54) nisbeten dengeli dağılmıştı.

Yakın dönemde yapılmış bir retrospektif derleme aksiller lenf nodlarında okült veya mikrometastatik tümör bulunan kadınlarda da artmış nüks ve meme kanseri ile ilişkili ölüm riski olduğuna işaret etmiştir (114). Benzer sonuçlar 1,275 nod-negatif kadına tek kür perioperatif siklofosamid, metotreksat ve 5-florourasil içeren kemoterapiye karşı hiç kemoterapi uygulanmayan kolların karşılaştırıldığı bir çalışmada da gösterilmiştir (115). Bu çalışmada 736 hastanın aksiller nodları daha sonra seri kesitler ve immünohistokimyasal boyama ile araştırılmıştır. Okült nodal metastazlar %7'de seri kesitler ve %20'de immünohistokimya ile gösterilmiştir. Her iki methodla da belirlenen bu metastazlar daha yüksek nüks riski getirmiştir. Okült metastazların sağkalıma etkisi *Hansen ve ark.* (116)

tarafından da 696 olguda prospektif olarak araştırılmıştır. Medyan izlemi 38 ay olan bu çalışmada sentinal nod metastazlarının boyutu hastalıksız sağkalım için anlamlı bir prediktör ($p=0.0001$) iken, genel sağkalım için anlamlı bulunmamıştır ($p=0.052$). Yazarlar, aksiller lenf tutulumunun adjuvan tedavi kararı almada kullanılabilir en güçlü prognostik faktör olduğunu bildirmiştir. Bugün aksiller lenf nodu tutulumu pozitif bulunan tüm olgulara kemoterapi uygulamak standart bir yaklaşımdır. Bu çalışmada lenf nodu tutulumu ile tümör boyutu, patolojik evre ve tümör derecesi (nükleer) arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Nod negatif olgularda ise diğer prognostik faktörler dikkate alınarak tedavi kararı belirlenmelidir. Bunlardan tümör boyutu bizim çalışmamızda da olduğu gibi aksiller nod tutulumu varlığı ve pozitif nod sayısı ile koreledir. Tümör boyutu, kendisi de bağımsız bir prognostik faktördür ve boyut artışına paralel uzak nüks oranları da artmaktadır. Nod tutulumu negatif 13,464 kadın incelendiğinde tümörü 1 cm altında olanların 5-yıl genel sağkalımı %99'a yakın iken, bu oran, 1-3 cm arasında %89 ve 3-5 cm arasında %86'dır (56). Bu ilişki uzun süreli izlemde de doğrulanmıştır. *Rosen ve ark.* (57) tümör boyutu ile 20 yıllık nüks içermeyen sağkalımı incelemiş ve anlamlı bir ilişki bulmuştur. Tümör ≤ 1 cm olduğunda bu oran %88, 1,1-3 cm arası %72 ve 3,1-5 cm arasında %59'dur. Dahası, medyan metastaz gelişme süresi tümör boyutu arttıkça kısalmaktadır (56-59). Nod-negatif olgularda tümör boyutu en güçlü prognostik faktördür ve rutinde adjuvan tedavi kararı almakta kullanılmaktadır. Genelde tümörü $>1-2$ cm olan hastalar da uzak metastaz riskleri \geq %20 olduğu için adjuvan tedavi almaktadır. Bizim çalışmamızda olguların 28'inde (%80) T1 ve T2'dir. Olgularımızın tümör boyutu da lenf nodu tutulum durumunun yanı sıra patolojik evre ve tümör derecesi (nükleer) ile pozitif korele bulunmuştur.

Tümörün patolojik özellikleri prognostik önem taşır. En sık histolojik alt tip infiltran veya invaziv duktal karsinomdur ve tüm olguların %70-80'ini oluşturur. Tübüler, müsinöz ve medüller gibi çeşitli hücre tipleri genel meme kanserine göre daha iyi prognoza sahiptir (60-63). Bizim çalışmamızda da 24 (%69) olguda hücre tipi invaziv duktal karsinomdur. Hücre tipinin etkisini ortadan kaldırmak amacıyla invaziv duktal karsinom olguları ayrı bir alt grup olarak da analiz edilmiş ancak çalışma sonuçlarında farklılık belirlenmemiştir. Meme kanserinde histolojik derece ise başlıca proliferasyon ve diferensiyasyon göstergesidir. Histolojik derecesi 1 ve 3 olan meme tümörlerinin farklı moleküler orijin, patogenezi ve doğal

seyri olan iki farklı hastalığı ifade ettiği belirtilmektedir (92). Bir çalışmada 1,262 kadın incelenmiş ve histolojik derece ile 5 yıllık hastaliksız sağkalım arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (117). Derecesi 3 olan hastaların 1 olanlara göre relatif nüks riski 4,4 kat fazladır. Tümör derecesi prognostik önem taşımakta ve başlıca sınırdaki tümör boyutu olan nod negatif hastalarda karar vermekte kullanılmaktadır. Bu çalışmada nükleer ve histolojik dereceler ayrı ayrı analiz edilmiş ve derece 2 tümör kategorisinin ağırlıkta olduğu gözlenmiştir. Nükleer ve histolojik dereceler sırasıyla 16 (%67) ve 18 (%75) olguda derece 2'dir. Yine nükleer derece lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, patolojik evre ve histolojik derece ile pozitif korele bulunmuştur.

Bu çalışmada postmenapozal olgularımızda bekleneceği üzere reseptör pozitif hasta oranı fazladır. Olguların sadece 11'i (%32) ER negatif, 9'u (%26) PR negatiftir. Hem ER hem de PR negatif olgu sayısı sadece 7 (%20)'dir. İnvaziv meme kanserinde ER ve PR durumları hem prognostik hem de prediktif anlam taşımaktadır. Adjuvan hormon tedavisi kullanmama koşulunda değerlendirilmesi gerektiği için prognostik etkinin incelenmesi güçtür. Erken evre meme kanseri olgularının mastektomi, sadece lumpektomi ve lumpektomi ardından radyoterapi olmak üzere üç ayrı kola randomize edildiği bir çalışmada adjuvan sistemik tedavi uygulanmadığında ER-pozitif kadınlarda 5-yıl hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım ER negatif kadınlardan (sırasıyla %74'e karşı 66 ve %92'ye karşı 82) daha üstün bulunmuştur (118). Daha uzun takip çalışmaları zamanla hormon reseptörlerinin prognostik öneminin sürmeyebileceğine işaret etmektedir. *Hilsenbeck ve ark.* (119) ER-pozitif tümörlerde sadece ilk 3 yılda daha olumlu prognoz bildirmiştir. ER ve PR varlığı daha sinsi ve yavaş büyüyen ve uzamış nüks süresi ile karakterize bir hastalık seyrine işaret etmektedir.

Hormona duyarlılık (ER ve PR pozitifliği) adjuvan tamoksifenden faydalanabilme yönünden güçlü birer prediktif faktördür. Bir meta-analizde 1998 yılında tamoksifen kullanan 37,000 kadın içeren randomize çalışmalar değerlendirilmiş ve beş yıl tamoksifen tedavisinin ER pozitif hastalarda nüks ve mortalite risklerinde sırasıyla %47 ve 26 azalma sağladığı gösterilmiştir (66). Hem nod negatif hem de nod pozitif kadınlarda doğrusal mortalite azalmaları (sırasıyla %5,6 ve 10,9) benzer bulunmuştur. Yine 5 yıl tamoksifen tedavisi diğer memede kanser gelişimini %47 azaltmakta olup tamoksifen ile kemoprevensiyon çalışmasının rasyonelini oluşturmuştur (65). Hormon reseptörleri negatif kadınlarda ise tamoksifen fayda sağlamamıştır (66).

Sonuçta ER ve PR'nin prognostik önemi sınırlı olup aslında iyi birer prediktif faktör olarak nitelendirilebilirler ve tüm hormon reseptörleri pozitif erken evre meme kanseri tanılı kadınlar, kontrendike olmadıkça, hormonal tedavi görmelidir. Bizim çalışmamızda da ER ve PR durumları birbirleri ile korele olmasına karşın diğer patolojik prognostik parametrelerle korele bulunmamıştır.

HER2/neu proto-onkogeni insan meme kanserlerinin yaklaşık %30'unda amplifiye olmakta ve özellikle nod pozitif olgularda tümör agresyonu, nüks oranı ve mortalitede artışla seyretmektedir. Bizim çalışmamızda immünohistokimyasal olarak HER2/neu 11 (%31) olguda pozitif (3+) bulunmuştur. Retrospektif çalışmalar HER2/neu aşırı ekspresyonunun kemoterapi ve endokrin tedaviye yanıt açısından prediktif rolü olabileceğine işaret etmiştir. Bir çalışmada hastalar sadece tamoksifen veya tamoksifen + antrasiklin tabanlı kemoterapi kollarına randomize edilmiş ve antrasiklin içeren kemoterapi alan HER2/neu-pozitif kadınlarda almayanlara göre prognoz olumlu etkilenmiştir (120). Çeşitli çalışmalar HER2/neu varlığının antrasiklin içermeyen alkilleyici tabanlı kemoterapilere dirençle ilişkili olduğunu bildirmiştir (121-123). HER2/neu pozitifliği özellikle adjuvan antrasiklin tedavisinden fayda elde edilmesi yönünden prediktif olabilmektedir (124-127). Erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapi ile birlikte anti-HER2/neu antikoru trastuzumab kullanımı da FISH pozitif hastalarda sağkalım avantajı oluşturmaktadır (83). HER2/neu pozitifliği daha agresif tümörü işaret eden bir olumsuz prognostik faktör olmakla birlikte daha güçlü olarak da trastuzumab tedavisine yanıt yönünden prediktif olmaktadır. Bu çalışmada da HER2/neu pozitiflik derecesi ile diğer prognostik faktörler arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir.

Yüksek dereceli meme kanserlerinde yüksek Ki-67 düzeyleri mevcuttur. Bir çalışmada Ki-67 skoru, derece 1, 2 ve 3 meme tümörlerinde sırasıyla %9, 14 ve 26 olarak belirlenmiştir (128). Çeşitli çalışmalarda Ki-67 ile hastalısız ve genel sağkalım arasında korelasyon gösterilmiş, yüksek Ki-67 düzeyi ile nüks riskinin artış gösterdiği bildirilmiştir (129-133). Bir çalışmada yapılan çok değişkenli analizde Ki-67 ile ilişkili bölünen tümör fraksiyonu bağımsız bir prognostik faktör olarak ifade edilmiştir (134). Hem herediter hem de sporadik meme kanserinde rol oynayan bir tümör supresör gen olan p53 pozitifliği (fonksiyon bozukluğu) de çoğu kanser türünde tümör gelişimi ve özellikle taksan, vinka alkaloidi ve antrasiklin içeren kemoterapiler ve radyoterapi direncinde önemli rollere sahiptir (97-99). Bu

çalışmada Ki-67 ve p53 ile diğer prognostik faktörler arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir.

Özetle, bu çalışmada incelenen prognostik ve prediktif faktörlerden lenf nodu tutulumu ile tümör boyutu, patolojik evre ve nükleer derece, tümör boyutu ile patolojik evre ve nükleer derece, patolojik evre ile nükleer derece, nükleer derece ile histolojik derece ve ER ile PR arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmuştur. Hücre tipine göre sadece invaziv duktal karsinoma olguları değerlendirildiğinde de olgu sayısındaki düşmeye rağmen bu anlamlılık azalmamıştır. Bu çalışma bir prospektif klinik takip çalışması olmamakla birlikte, değerlendirilen olgulardan beşinde nüks gözlenmiş ve biri eksitus olmuştur. Nüks gelişen olgular, tümü nod tutulumu pozitif, tümör çapı en az 2 cm ve nükleer ve histolojik dereceleri en az 2 düzeyinde olup, 2 (%40) olgu inflamatuvar meme kanseri, 4'ü (%80) ER negatif, 4'ü (%80) PR negatif özelliktedir.

Solid ve hematolojik tümör çalışmalarında anjiyogenez ile paralel artış gösteren MHT aktivitesi bildirilmektedir (7). Meme kanseri de heparin ve triptaz gibi güçlü antikoagülanlar içeren mast hücreleri ile yaygın olarak infiltredir. İnsanda meme kanserinin mast hücre aktivasyonu ile ilişkisini belirlemek için değişik evrelerde meme kanseri olan 20 kadının kanında MHT düzeyleri ölçülmüş ve meme kanserinde ortalama MHT düzeyi (10,3 +/- 4,2 mikrog/L), 50 sağlıklı kontrolden alınan örnekten (3,0 +/- 2,5 microg/L) anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05) (8). Bu çalışma prospektif olmadığı için kan MHT düzeyleri çalışılmamıştır.

İmmünohistokimyasal yöntemle (30 benin, 21 malin) MHT aktivitesi içeren mast hücrelerinin memenin malin tümörlerinde benin olanlara oranla anlamlı düzeyde daha fazla sayıda olduğu bildirilmiştir (135). Meme lezyonlarında (30 benin, 98 malin) MHT aktivitesinin malin tümörlerde daha yüksek bulunduğu (p<0.02) bir başka çalışmada da MHT aktivitesi gösteren hücrelerin daha ziyade tümör kenarında ya da invazyon zonunda yerleştiği belirlenmiştir (136). Bizim çalışmamızda da MHT pozitif 30 olgudan 21'inde (%70) boyanma aynı şekilde tümör periferi ya da invazyon zonunda olmuştur. Bir başka çalışmada degranule mast hücrelerinin meme kanserinde başlıca fibröz dokuda yer aldığı ancak MHT'nin fibroblastlarla eşzamanlı kültüre edilen meme kanseri hücrelerinin büyümesi üzerine anlamlı etki göstermediği bildirilmiştir (137). Deneysel çalışmalarda MHT'nin in vitro fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini arttırdığı ve fibrogenezde rol oynadığı da gösterilmiştir.

Radyasyon gören ve fibrozis gelişimi beklenen 10 meme kanseri olgusunun cilt biyopsi ve toplanan lezyon sıvı örnekleri ile sağlıklı deri örneklerinde immünohistokimyasal olarak MHT çalışıldığında radyasyon gören ciltte MHT aktivitesi pozitif hücre sayısı artmış bulunmuştur. Ayrıca ikili boyama tekniği ile de dermiste MHT pozitif mast hücreleri ile fibroblastlar yakın ilişkili olarak saptanmıştır. Bu bulgular ciltte radyoterapi ile artan kollajen sentezi ve fibrozisde mast hücrelerinin rolünü düşündürmüştür (138). Bizim çalışmamızda da MHT aktivitesi pozitif tüm olgularımızda ve invaziv duktal kanserli alt grupta fibrozis derecesi ile MHT düzeyleri arasında pozitif korelasyon mevcut olup, fibrozis derecelerine göre MHT düzeyleri arasındaki farklılıklar anlamlıdır (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.004$)

Subkutan 4T1 meme adenokanseri implante edilmiş farede mast hücre fonksiyonu inhibitörü sodyum kromolinin etkisiyle pıhtılaşma ve hipoksi ortaya çıkabileceği düşünülerek farelere 5 ardışık gün 10 mg/kg, intra-peritoneal sodyum kromolin uygulanmıştır. Kontrollerde olmamasına rağmen, tedavi gören farelerin tümörlerinin periferinde ortalama %30 oranında büyük pıhtılı kan gölleri izlenmiştir. Hipoksi belirteci pimonidazol ile boyanan tümörlerde deney gurubunda (%35 +/-12) kontrollere (%16 +/- 7) göre daha fazla hipoksik bölge belirlenmiştir. Araştırmacılar, sodyum kromolin ile tümör çevresinde pıhtı ve intratümöral hipoksi gelişmesini tespit etmeleri üzerine, mast hücrelerinin meme kanserinde koagülasyon ve oksijenasyonun düzenlenmesinde önemli rolleri olabileceğini düşünmüşlerdir (8). Bizim MHT aktivitesi pozitif olgu grubumuzda da sadece 2 (%7) nekroz belirlenmiştir.

Yine meme kanserinde 80 (40 mikrometastaz pozitif, 40 negatif) sentinal lenf nodu anti-triptaz antikoru ile immünohistokimyasal olarak boyanarak incelendiğinde, MHT pozitif mast hücre sayısına paralel olarak mikrovasküler sayıların, yani anjiyogenezin arttığı ve bunun mikrometastaz içeren nodlarda anlamlı olarak belirgin olduğu saptanmıştır. Bu nedenle araştırmacılar meme kanserinde lenf nodunda MHT aktivitesinin bir mikrometastaz göstergesi olabileceğine de işaret etmişlerdir (135). Bu çalışmada MHT aktivitesi lenf nodlarında çalışılmamış, primer tümörde değerlendirilmiş ve olguların sadece 5'inde (%14) MHT aktivitesi tespit edilememiştir. Aktivitenin pozitif bulunduğu olguların 1, 2 ve 3(+) aktivite düzeylerine göre dağılımları nisbeten dengeli olmuştur. Ayrıca, ileriki bir çalışmada olgularımızın MHT aktivitesinin primer tümör ve tutulu lenf nodlarında da karşılaştırmalı olarak analiz edilmesi planlanmıştır.

Mevcut çalışmalar birlikte analiz edildiğinde MHT aktivitesinin tümöral kan akımı, dolayısıyla da oksijenizasyonu düzenlediği, anjiyogenezi destekleyerek tümöral gelişim ve metastazı indüklediği düşünülebilir. Olgularımızın MHT aktivitesi ile prognostik ve prediktif faktörler arasındaki ilişkiler incelendiğinde MHT ile histolojik derece arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiş olması da bu düşüncüyü desteklemektedir. İlginç olarak MHT aktivitesi olmayan (0 düzeyde) beş olgunun tümü (%100) PR ve Ki-67 pozitif, GLUT-1 negatif, dördü (%80) ER pozitif özellikteydi. Nüks gözlenen olgularımızda ise MHT değişen derecelerde pozitiflik göstermekteydi. Bulgularımız MHT aktivitesinin kuvvetli bir prognostik belirleyici olmayabileceğini düşündürse de daha sağlıklı bir yorum açısından bu konuda daha geniş olgu sayıları içeren, uzun takip süreli prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

Meme kanseri hücre dizileri çalışmalarında immünohistokimyasal yöntemlerle GLUT-1 varlığı gösterilmiştir. Bir glikoz metabolizma inhibitörü olan 2-deoksi-D-glikoz ile muamele edilen meme kanseri hücrelerinde Western blot analizi apoptoza gidiş sürecinde kontrollere göre daha yüksek düzeylerde GLUT-1 ekspresyon edildiğini göstermiştir (139). Tümör gelişim aşamalarında da GLUT-1 ekspresyon düzeyleri farklılık gösterebilmektedir. Meme DKİS deneysel modellerinde mikroçevrede geliştirilen hipoksi GLUT-1 düzey artışı ile sonuçlanmakta, hücre çoğalması ise normoksik alanlara doğru yönelmektedir. Klinik DKİS spesmenlerinde de hipoksi sonucu periluminal GLUT-1 düzey artışı transkripsiyonel aktivasyonu düşündürmekte ve periferdeki normoksik alanlarda aynı fenotipte hücresel kümeleşmeler ortaya çıkmaktadır. Mikroinvazyon alanlarında ve komşu intraduktal hücrelerde de GLUT-1 düzey artışı gözlenir. Bu nedenlerle DKİS'dan invaziv kansere dönüşümde hipoksi ve asidoza yanıt olarak gelişen hücresel adaptasyon anahtar rol oynayabilir (140). Bir çalışmada 66 meme kanseri olgusu incelenmiş ve immünohistokimyasal olarak 53 kanser, 17 tipik/atipik hiperplastik doku ve 16 tümöre komşu normal meme dokusunda GLUT-1 ekspresyonu pozitif bulunmuştur. İnvaziv kanser ve in situ bileşenli invaziv kanserlerle GLUT-1 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (141). Bizim olgularımızda da GLUT-1 düzeyi 11 (%31) hastada negatif iken, 24'ünde (%69) değişen derecelerde pozitif değerler tespit edilmiştir. İn situ bileşenli beş invaziv (dört duktal, bir lobüler) kanser olgumuzun da üçünde GLUT-1 negatif, ikisinde ise 1(+) idi. Çalışmada ileride gerçekleştirilecek analizlere etkisi yönünden hastaların GLUT-1 pozitiflik durumlarının sırasıyla vücut kitle indeksi ve diabetes mellitus varlığı ile olası ilişkileri de değerlendirilmiş ve anlamlı bulunmamıştır.

Meme kanserinde GLUT ekspresyonunun düzenlenmesinde çeşitli faktörler rol oynayabilir. Medina ve ark. (142) hormon tedavisinin meme kanser hücrelerinin GLUT düzeyleri üzerine olan etkisini incelemiş ve progesteron etkisinin GLUT-1 ekspresyonunu arttırdığını, kombine tedavi altındaysa daha da fazla yükseldiğini göstermiştir. Bu tez çalışmasında son altı ay içinde hormonal tedavi almış olgular dışlanmıştır.

Meme kanserinde GLUT-1 ekspresyonu ile prognostik parametreler arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Bazı araştırmalarda meme kanseri hücrelerinde GLUT-1 varlığı gösterilmiş ve kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir (105). Laudański ve ark. (14) iki farklı meme kanser hücre dizisinde GLUT-1 gen ekspresyon düzeyini araştırdılar ve hormon-dirençli, az diferansiye ve daha agresif hücrelerde hormon-duyarlı olanlara göre daha yüksek düzey belirlemeleri üzerine GLUT-1 ekspresyonunun invazyon yeteneği ile korele olduğunu ileri sürdüler.

Meme kanserli 118 olgunun parafin kesitlerinde immünboyama ile GLUT-1 çalışılarak prognostik belirleyiciler ve prognozla ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada da olguların %42'si GLUT-1 pozitif bulunmuş ve GLUT-1 pozitifliği proliferatif aktivite göstergesi olan Ki-67 ve total histolojik skor ile pozitif, bcl-2 ile negatif korelasyon göstermiştir (143).

Kang ve ark. (144) 100 invaziv meme kanseri dokusunda immünohistokimyasal teknikle GLUT-1 ekspresyonu ile prognostik faktörler ve ayrıca klinik parametreler arasındaki ilişkiyi incelediler. Kırk yedi (%47) meme kanseri preparatında GLUT-1 pozitif boyandı. GLUT-1 ekspresyonu nükleer derece ($p < 0.001$), ER ($p = 0.002$) ve PR ($p = 0.001$) düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdi. Glikoz taşıyıcısı 1 pozitif ve negatif olgularda ortalama hastaliksız sağkalım süreleri sırasıyla 47 +/- 2,4 ve 54,3 +/- 1,3 ay ($p = 0.017$), ortalama genel sağkalım süreleri ise 48,7 +/- 2,2 ve 56,1 +/- 1,3 aydı ($p = 0.043$). Çok değişkenli analizlerde hastaliksız sağkalım süresi sırasıyla GLUT-1, tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu ile ilişkiliydi ($p = 0.043$, $p = 0.014$ ve $p = 0.045$). Ancak genel sağkalım nükleer derece, tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu ile ilişkili ($p = 0.003$, $p = 0.023$ ve $p = 0.024$) iken GLUT-1 ile anlamlı ilişki göstermedi.

Bir başka çalışmada 39 meme kanseri hastasından 28'inde (%71,8) değişik yoğunluklarda GLUT-1 ekspresyonu tespit edilmiştir: 1+, 19 olgu (%48,7); 2+, 6 olgu

(%15,4), 3+, 3 olgu (%7,7). Ancak, GLUT-1 ekspresyonu ile tümör boyutu ($p=0.085$), yaş ($p=0.453$), aksiller lenf nodu metastazı ($p=0.956$), nükleer derece ($p=0.690$), ER ($p=1.000$) ve PR ($p=0.969$) durumları gibi klinik prognostik parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir (141). Bizim çalışmamızda da tüm olgular birlikte veya sadece invaziv duktal karsinom alt grubunda GLUT-1 ekspresyonu ile prognostik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Nüks gözlenen olgularımızda ise GLUT-1 düzeyleri 0'dan 2(+)’e değişmekteydi.

Lenf nodu tutulumu negatif meme kanserli 78 invaziv duktal kanser (25 derece 1, 36 derece 2 ve 17 derece 3) olgusunu içeren bir diğer çalışmada, derece 1-2-3 tümörlerde GLUT-1 düzeyleri sırasıyla %28, 63,8 ve 58,7 oranlarında ölçülmüştür. Bu çalışmada GLUT-1 ekspresyonunun tümör derecesi ile iyi korele olduğu bildirilmiştir (106). Bizim çalışmamızda lenf nodu tutulumu negatif olan 16 (%46) olguda gerçekleştirilen düşük riskli alt grup analizinde GLUT-1 düzeyi ile tümör boyutu arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu ilişkiye hücre tipinin etkisi gösterilememiştir. Aynı korelasyonun patolojik evre ile de mevcut olması, tümör boyutunun metastazı ve nod tutulumu olmayan (M0,N0) olgularda evre yönünden belirleyici olduğu dikkate alındığında beklenen bir bulgudur. Ancak, nod negatif hastalarda GLUT-1 ile tümör boyutu arasındaki belirlenen ilişki hem tüm çalışma grubu hem de invaziv duktal karsinomlu alt grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte, erken evre meme kanseri hastalarında GLUT-1 ile tümör boyutu arasındaki bu ilişki, GLUT-1’in meme kanserindeki muhtemel prognostik değeri açısından daha geniş olgu serileri içeren, prospektif klinik araştırmalar ile incelenmelidir.

VI. SONUÇ

Erken evre meme kanserinin değerlendirilmesi ve tedavi yönetimi seçiminde prognostik ve prediktif faktörler büyük önem taşımaktadır. Başlıca prognostik ve/veya prediktif faktörler patolojik değerlendirmelerde lenf nodu tutulumu, primer tümör boyutu, hücre tipi ve derecesi, tümör dokusunda ER, PR ve HER2/neu durumudur. Özellikle düşük riskli (nod tutulumu olmayan ve tümör boyutu daha küçük veya hormona duyarlı ve HER2/neu negatif) kadınlarda adjuvan tedavi seçeneklerini değerlendirmek ya da adjuvan tedavi gereksinimi olmayan alt grubu belirlemek açısından minör prognostik faktörler değer taşıyabilir. Meme kanserinin tedavi ve prognozuna yön verebilecek yeni prognostik ve prediktif faktörleri araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada ortalama tanı yaşı 64 ± 11 yıl olan, tümü postmenapozal erken evre meme kanseri olgularında önce prognostik ve/veya prediktif faktörler ve bunların birbirleriyle olan korelasyonu ardından da tümör dokularında GLUT-1 ve MHT aktivite durumları değerlendirildi. Lenf nodu tutulumu 19 (%54) olguda pozitif, 16 (%46) olguda negatifti. Lenf nodu tutulumu ile tümör boyutu, patolojik evre ve tümör derecesi (nükleer) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar tespit edildi. Olguların tümör boyutu da %80 T1 ve T2 düzeyindeydi. Tümör boyutu ile de lenf nodu tutulumu, patolojik evre ve tümör derecesi (nükleer) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Çalışmada 24 (%69) olguda hücre tipi invaziv duktal karsinomdu. Hücre tipinin etkisini ortadan kaldırmak amacıyla invaziv duktal karsinom olguları ayrı bir alt grup olarak da analiz edildi, ancak bu alt analiz çalışma bulgularında anlamlı farklılık oluşturmadı. Çalışmada nükleer ve histolojik dereceler ayrı ayrı analiz edildi ve sadece nükleer derece ile lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, patolojik evre ve histolojik derece arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. İnvaziv meme kanserinde ER ve PR durumları hem prognostik hem de prediktif anlam taşımaktadır. Tümü postmenapozal durumda olan olgularımızın 28'inde (%80) ER ve/veya PR pozitif, ER ve PR pozitiflik durumları birbirleri ile anlamlı korelasyon göstermekle birlikte diğer patolojik prognostik parametrelerle korele değildi. Çalışmada HER2/neu 11 (%31) olguda pozitif (3+) bulundu ve HER2/neu pozitiflik derecesi ile diğer prognostik faktörler arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Yine Ki-67 ve p53 ile de diğer prognostik faktörler arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

Mast hücre triptazı aktivitesinin tümöral kan akımı, dolayısıyla da oksijenizasyonu düzenlediği, anjiyogenezi destekleyerek tümöral gelişim ve metastazı indüklediği düşünülmektedir. Çalışmada MHT aktivitesi 5 (%14) hastada negatif iken, 30 (%86) olguda değişen derecelerde pozitif değerler gösterdi. Mast hücre triptazı aktivitesi pozitif olgularda fibrozis derecesi ile MHT düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Ayrıca, MHT aktivitesi, histolojik derece ile de anlamlı (negatif) korelasyon gösterdi.

Malin hücrelerin akselere metabolizmaları sonucu glikoz ihtiyaçları artmaktadır. Meme kanserinde bir glikoz taşıyıcı protein olan GLUT-1 ekspresyonunun çeşitli proliferatif indeksler ile ilişkisi yönünden prognostik önemi araştırma konusudur. Bu çalışmada GLUT-1 düzeyi 11 (%31) hastada negatif iken, 24'ünde (%69) değişen derecelerde pozitif değerler gösterdi. Hastaların GLUT-1 ekspresyonu ile prognostik ve prediktif faktörler, ayrıca vücut kitle indeksi ve diabetes mellitus varlığı gibi olası ilişki gösterebilecek parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Lenf nodu tutulumu negatif 16 (%46) düşük riskli olgunun alt grup analizinde, GLUT-1 düzeyi ile tümör boyutu arasında pozitif korelasyon tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bulgularımız doğrultusunda, erken evre meme kanserinde MHT aktivitesi ve GLUT-1 ekspresyonunun prognostik önemi, daha geniş olgu sayıları içeren, uzun takip süreli prospektif çalışmalarla değerlendirilmelidir.

VII. ÖZET

Amaç ve Hipotez: Erken evre meme kanserinde uygulanan tedavilerle kür şansının artması nedeniyle prognostik ve prediktif faktörlerin iyi tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Başlıca prognostik ve/veya prediktif faktörler arasında lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, tümör dokusunda östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (HER2/neu), Ki-67 ve p53 düzeyleri, hastanın yaşı, performansı ve menapozal durumu sayılabilir. Mast hücre triptazı (MHT) tripsin benzeri serin peptidaz (proteinaz) aktivitesine sahip bir enzimdir. Bu enzimin aktivitesinin tümöral kan akımı, dolayısıyla da oksijenizasyonu düzenlediği, anjiyogenezi destekleyerek tümöral gelişim ve metastazı indüklediği düşünülmektedir. Glikoz taşıyıcısı (GLUT) ailesi glikozun ortamdan hücre içine alımında rol oynayan membranda yerleşik proteinlerdir. Bu ailenin en sık çalışılan ve yaygın alt tiplerinden biri olan GLUT-1, özellikle hücrenin bazal glikoz ihtiyacı yönünden önem taşımaktadır. Malin hücrelerin akselere metabolizmaları sonucu glikoz ihtiyaçları artmaktadır. Erken evre meme kanserinde gerek MHT gerekse GLUT-1 ekspresyonunun prognostik önemi iyi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı hastanemizde tanı alarak opere edilmiş erken evre meme kanseri olgularında MHT ve GLUT-1 ekspresyon düzeylerini belirlemek ve bilinen histopatolojik ve klinik prognostik ve prediktif faktörler ile ilişkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Bu çalışmada, 2003–2008 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na incelenmek üzere gönderilen meme kanseri tanısıyla opere edilmiş olgular arasından çalışma kriterlerine uyan 35 postmenapozal kadın hastaya ait dosyalar ve mastektomi veya lumpektomi materyalleri incelendi. Çalışma parametreleri ile etkileşme potansiyeli taşıyan ilaç ve alışkanlık öyküleri, neoadjuvan tedavi alımı veya komorbid hastalıkları bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Meme kanseri materyalleri hematoksilin-eozin (H.E.) boyaları ve ER, PR, HER2/neu, GLUT-1 ve MHT düzeyleri de immünohistokimyasal çalışmalar ile değerlendirildi. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde *SPSS Windows version 14.0* bilgisayar paket programı kullanılarak gereğine göre Fisher's Exact test, Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ve Pearson's ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama tanı yaşı 64 ± 11 yıldır. Lenf nodu tutulumu 19 (%54) olguda pozitif, 16 (%46) olguda negatif, tümör boyutu %80 T1 ve T2 düzeyindeydi. Hücre tipi 24

(%69) olguda invaziv duktal karsinomdu, ER ve/veya PR 28 (%80) olguda pozitif, HER2/neu ise 11 (%31) olguda pozitif (3+) bulundu. Prognostik ve prediktif faktörlerden lenf nodu tutulumu ile tümör boyutu, patolojik evre ve nükleer derece, tümör boyutu ile patolojik evre ve nükleer derece, patolojik evre ile nükleer derece, nükleer derece ile histolojik derece ve ER ile PR arasındaki ilişkiler anlamlı bulundu. Sadece invaziv duktal karsinom olgularını içeren alt grup analizinde de bu sonuçlar değişmedi. Çalışmada MHT aktivitesi ve GLUT-1 düzeyleri sırasıyla 5 (%14) ve 11 (%31) hastada negatif iken, 30 (%86) ve 24 (%69) olguda değişen derecelerde pozitif değerler gösterdiler. Mast hücre triptazı aktivitesi pozitif olgularda fibrozis derecesi ile MHT düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Ayrıca, MHT aktivitesi, histolojik derece ile de anlamlı (negatif) korelasyon gösterdi. Hastaların GLUT-1 ekspresyonu ile prognostik ve prediktif faktörler, ayrıca vücut kitle indeksi ve diabetes mellitus varlığı gibi olası ilişki gösterebilecek parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Lenf nodu tutulumu negatif 16 (%46) düşük riskli olgunun alt grup analizinde, GLUT-1 düzeyi ile tümör boyutu arasında pozitif korelasyon tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada tüm olgularda MHT aktivitesi ile tümöral fibrozis ve histolojik derece arasında, nod negatif olgularda da GLUT-1 düzeyi ile tümör boyutu arasında korelasyon tespit edilmiş olması, erken evre meme kanserinde MHT aktivitesi ve GLUT-1 ekspresyonunun prognostik önem taşıyabileceğini ve her ikisinin de daha geniş olgu sayıları içeren, uzun takip süreli prospektif çalışmalarla değerlendirilmesinin uygun olacağını düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, prognostik faktörler, mast hücresi, triptaz ve GLUT-1.

İletişim Adresi: Dr. Bilal Acar, Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın – Türkiye. E-posta: bilalacar@yahoo.com

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

THE INTERACTION OF GLUCOSE TRANSPORTER 1 AND MAST CELL TRYPTASE LEVELS WITH PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTORS IN EARLY STAGE BREAST CANCER

SUMMARY

Purpose: Identification of prognostic and predictive factors is critically important in early stage breast cancer due to the chance of achieving cure with appropriate adjuvant treatments. Major prognostic and/or predictive factors include lymph node metastasis, size and estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER2/neu), Ki-67 and p53 status of the primary tumor, the age, performance and menopausal status of the patient. Mast cell tryptase (MCT) is a trypsin like enzyme with serine peptidase (proteinase) activity. This enzyme's activity regulates tumor blood flow as well as oxygenization and supports tumor growth and metastasis by promoting angiogenesis. Glucose transporters (GLUT) family, represent a group of trans-membrane proteins that have a role on internalizing glucose in the cells. GLUT-1 is one of the most common and widely studied subtype of the GLUT family. Consumption of glucose increases in malignant cells due to the accelerated cell metabolism. The prognostic value of both MCT and GLUT-1 expressions in early stage breast cancer has not been established well. The purpose of this study was to measure the levels of MCT and GLUT-1 expressions in early stage breast cancer patients operated in our hospital and to determine the interaction of these parameters with established clinical and pathological prognostic and predictive factors.

Methods: We studied the hospital registries and mastectomy or lumpectomy materials of 35 postmenopausal women that have been operated in-between the years 2003-2008 for breast cancer and referred to the Department of Pathology of Adnan Menderes University, Medical Faculty. The patients with histories of addiction and use of medicine, neoadjuvant treatments or co-morbid diseases to interact with the study parameters were excluded. The breast tumor materials stained with routine hematoxylin & eosin (H.E.) were also analyzed by immunohistochemical methods for ER, PR, HER2/neu, GLUT-1, and MCT expressions. The statistical analyzes were performed by *SPSS Windows version 14.0* PC packet program and Fisher's Exact, Mann Whitney U, and Kruskal Wallis tests and Pearson's and Spearman

correlation analyzes were used as needed. Statistical value of $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results: The patients' mean age of diagnosis was 64 ± 11 years. Lymph node metastases was positive in 19 (54%), and negative in 16 (46%) patients and the tumor size was at T1 and T2 stages in 80%. The cell type was invasive ductal carcinoma in 24 (69%), ER and/or PR was positive in 28 (80%), and HER2/neu was positive (3+) in 11 (31%) patients. The correlations were positive in-between the prognostic and predictive factors such as; lymph node status and tumor size, pathological stage and nuclear grade; tumor size and pathological stage and nuclear grade; pathological stage and nuclear grade; nuclear grade and histological grade; and ER and PR. These results did not also differ in the subgroup analyzes of the invasive ductal carcinoma cases. The MCT levels and GLUT-1 expressions were negative in 5 (14%) and 11 (31%) patients, showed varying degrees of positivity in 30 (86%) and 24 (69%) patients, respectively. In study patients with positive MCT activity there was a positive correlation in between the grade of fibrosis and MCT activity. Also, the MCT activity had a significant negative correlation with histological grade. There was no significant correlation in-between the GLUT-1 expression level and the prognostic and predictive factors as well as the existence of diabetes mellitus and the body mass index of the patients. In the subgroup analyzes of the 16 (46%) low risk patients with negative lymph node metastases, GLUT-1 expression level showed positive correlation with primary tumor size, however, this correlation did not reach to significant levels.

Conclusion: The determination of correlations in-between MCT activity levels and tumor fibrosis and histological grade in the overall study group; and in-between GLUT-1 expression levels and primary tumor size in the node negative patients subgroup in this study suggest that, both MCT activity and GLUT-1 expression levels might have prognostic values in early stage breast cancer patients and should be further researched in extended prospective studies with longer follow-up periods.

Key Words: Breast cancer, prognostic factors, mast cells, tryptase and GLUT-1.

Correspondence to: Dr. Bilal Acar, Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Aydın – Turkey. E-mail: bilalacar@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, Ga: American Cancer Society. 2009.
2. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9: 606-16.
3. Payne V, Kam PC. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 2004; 59: 695-703.
4. Fiorucci L, Ascoli F. Mast cell tryptase, a still enigmatic enzyme. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 1278-95.
5. Caughey GH. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. *Immunol Rev* 2007; 217: 141-54.
6. Levi-Schaffer F, Piliponsky AM. Tryptase, a novel link between allergic inflammation and fibrosis. *Trends Immunol* 2003; 24: 158-61.
7. Ribatti D, Finato N, Crivellato E, Guidolin D, Longo V, Mangieri D et al. Angiogenesis and mast cells in human breast cancer sentinel lymph nodes with and without micrometastases. *Histopathology* 2007; 51: 837-42.
8. Samoszuk M, Corwin MA. Mast cell inhibitor cromolyn increases blood clotting and hypoxia in murine breast cancer. *Int J Cancer* 2003; 107: 159-63.
9. Macheda ML, Rogers S, Best JD. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol* 2005; 202: 654-62.
10. Zhao FQ, Keating AF. Expression and regulation of glucose transporters in the bovine mammary gland. *J Dairy Sci* 2007; 90: 76-86.
11. Klip A, Tsakiridis T, Marette A, Ortiz PA. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J* 1994; 8: 43-53.

12. Ravazoula P, Batistatou A, Aletra C, Ladopoulos J, Kourounis G, Tzigounis B. Immunohistochemical expression of glucose transporter GLUT-1 and cyclin D1 in breast carcinomas with negative lymph nodes. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 544-6.
13. Mueckler M. Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem* 1994; 219: 713-25.
14. Laudański P, Swiatecka J, Kovalchuk O, Wołczyński S. Expression of GLUT-1 gene in breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB-231. *Ginekol Pol* 2003; 74: 782-5.
15. Cao X, Fang L, Gibbs S, Huang Y, Dai Z, Wen P et al. Glucose uptake inhibitor sensitizes cancer cells to daunorubicin and overcomes drug resistance in hypoxia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 495-505.
16. Kuo SJ, Wu YC, Chen CP, Tseng HS, Chen DR. Expression of glucose transporter-1 in Taiwanese patients with breast carcinoma--a preliminary report. *Kaohsiung J Med Sci* 2006; 22: 339-45.
17. Zamora-León SP, Golde DW, Concha II, Rivas CI, Delgado-López F, Baselga J et al. Expression of the fructose transporter GLUT5 in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 1847-52.
18. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 133-40.
19. Blackwood MA, Weber BL: BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1969-77.
20. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2417-25.
21. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310-6.
22. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.

23. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994; 343: 692-5.
24. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2090-100.
25. Gustafsson A, Tartter PI, Brower ST, Lesnick G. Prognosis of patients with bilateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 111-6.
26. Broët P, de la Rochefordière A, Scholl SM, Fourquet A, Mosseri V, Durand JC et al. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1578-83.
27. GIVIO, Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994; 271: 1587-92.
28. Rosselli DTM, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994; 271: 1593-7.
29. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5091-7.
30. Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, Donohue JH, Crotty TB, Gisvold JJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1013-22.
31. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 429-38.
32. Fisher ER, Redmond C, Fisher B, Bass G. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65: 2121-8.

33. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
34. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, McNeese MD, Perkins GH, Schechter NR et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3244-8.
35. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE, Morrow M, Winchester DJ, Winchester DP. The National Cancer Data Base 10-year survey of breast cancer treatment at hospitals in the United States. *Cancer* 1998; 83: 1262-73.
36. Fisher B, Gebhardt MC. The evolution of breast cancer surgery: past, present, and future. *Semin Oncol* 1978; 5: 385-94.
37. Clark GM. Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 117-26.
38. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2059-69.
39. Daly MB, Clark GM, McGuire WL. Breast cancer prognosis in a mixed Caucasian-Hispanic population. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 753-7.
40. National Cancer Institute. Five year relative survival rates by primary site and racial/ethnic group, SEER program, 1973-81. In: *Cancer Among Blacks and Other Minorities Statistical Profiles*, Bethesda: DHEW Publ, 1986; 86-278.
41. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 705-12.
42. Pierce L, Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rosser C, Goodman RL. Conservative surgery and radiation therapy in black women with early stage breast cancer. Patterns of failure and analysis of outcome. *Cancer* 1992; 69: 2831-41.

43. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 23-33.
44. Hakama M, Riihimaki H. End results of breast cancer patients in Finland 1953-1968. *Ann Clin Res* 1974; 6: 115-21.
45. Mueller CB, Ames F, Anderson GD. Breast cancer in 3,558 women: age as a significant determinant in the rate of dying and causes of death. *Surgery* 1978; 83: 123-32.
46. Wallgren A, Silfversward C, Hultborn A. Carcinoma of the breast in women under 30 years of age: a clinical and histopathological study of all cases reported as carcinoma to the Swedish Cancer Registry 1958-1968. *Cancer* 1977; 40: 916-23.
47. Hibberd AD, Horwood LJ, Wells JE. Long term prognosis of women with breast cancer in New Zealand: study of survival to 30 years. *BMJ* 1983; 286: 1777-9.
48. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S 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: 888-94.
49. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Mongr* 1994; 16: 35-42.
50. Pritchard KI. Adjuvant therapy of the very young woman. *Breast* 2007; 16: 136-46.
51. Nagykalnai T. Adjuvant endocrine therapy in postmenopausal hormone-sensitive breast cancer: to start, to switch or to extend? *Magy Onkol* 2008; 52: 133-43.
52. Iwase H. Current topics and perspectives on the use of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer* 2008; 15: 278-90.
53. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989; 5: 102-10.
54. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, Vana J, Murphy GP. Breast cancer in the medial half; results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 1983; 51: 1333-8.

55. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
56. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
57. Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-66.
58. Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24: 1071-80.
59. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49: 709-15.
60. Carstens PH, Greenberg RA, Francis D, Lyon H. Tubular carcinoma of the breast. A long term follow-up. *Histopathol* 1985; 99: 271-80.
61. Clayton F. Pure mucinous carcinomas of the breast: morphologic features and prognostic correlates. *Hum Pathol* 1986; 17: 34-8.
62. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Miké V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with a ten year follow-up. *Cancer* 1977; 40: 1365-85.
63. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW: Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1650-61.
64. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-77.
65. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.

66. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
67. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 1984; 312: 513-6.
68. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
69. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Fernö M, Fuqua SA. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 4322-7.
70. Winstanley J, Cooke T, Murray GD, Platt-Higgins A, George WD, Holt S et al. The long term prognostic significance of c-erb-2 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1991; 63: 447-50.
71. Paterson MC, Dietrich KD, Danyluk J, Paterson AH, Lees AW, Jamil N et al. Correlation between c-erb-2 amplification and risk of recurrent disease in node-negative breast cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 566-7.
72. Clark GM, McGuire WL. Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 944-8.
73. Borg A, Baldetorp B, Fernö M, Killander D, Olsson H, Rydén S et al. ERBB2 amplification is associated with tamoxifen resistance in steroid-receptor positive breast cancer. *Cancer Lett* 1994; 81: 137-44.
74. Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 1994; 73: 2359-65.
75. Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, De Laurentiis M, Lauria R, Morabito A et al. C-erb2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early stage breast cancer without axillary lymph node metastases. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2702-8.

76. Sjögren S, Inganäs M, Lindgren A, Holmberg L, Bergh J. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. *J Clin Oncol* 1998; 16: 462-9.
77. Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K, Chinchilli VM, Volas G, Grossberg H et al. Elevated serum c-erbB2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1129-35.
78. Nicholson S, Wright C, Sainsbury JR, Halcrow P, Kelly P, Angus B et al. Epidermal growth factor receptor (EGFr) as a marker for poor prognosis in node-negative breast cancer patients: neu and tamoxifen failure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37: 811-4.
79. Wright C, Nicholson S, Angus B, Sainsbury JR, Farndon J, Cairns J et al. Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1992; 65: 118-21.
80. Elledge RM, Green S, Ciocca D, Pugh R, Allred DC, Clark GM et al. HER-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer: a Southwest Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 7-12.
81. Bianco AR, De Laurentis M, Carlomagno C, Lauria R, Petrella G, Panico L et al. 20 year update of the Naples GUN trial of adjuvant breast cancer therapy: evidence of interaction between c-erb2 expression and tamoxifen efficacy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 373.
82. Constantino J, Fisher B, Gunduz N. Tumor size, ploidy, S-phase, and erb B-2 markers in patients with node-negative, ER-positive tumors: findings from NSABP B-14. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 59.
83. Mass RD, Press M, Anderson S, Murphy M, Slamon D. Improved survival benefit from Herceptin (Trastuzumab) in patients selected by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 22.
84. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1239-51.

85. Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, Säve-Söderbergh J, Davis BW, Reed R et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 696-705.
86. Brown RW, Allred CD, Clark GM, Osborne CK, Hilsenbeck SG. Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 585-92.
87. Thor AD, Liu S, Moore DH 2nd, Edgerton SM. Comparison of mitotic index, in vitro bromodeoxyuridine labeling and MIB-1 assays to quantitate proliferation in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 470-7.
88. Amadori D, Silvestrini R. Prognostic and predictive value of thymidine labelling index in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51: 267-81.
89. Gerdes J, Li L, Schlueter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Gerlach C et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol* 1991; 138: 867-73.
90. Beresford MJ, Wilson GD, Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Res* 2006; 8: 216.
91. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008; 17: 323-34.
92. Ignatiadis M, Sotiriou C. Understanding the molecular basis of histologic grade. *Pathobiology* 2008; 75: 104-11.
93. Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M et al. Randomized adjuvant therapy trial in high-risk lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator inhibitor type I. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 913-20.

94. Harbeck N, Dettmar P, Thomssen C, Berger U, Ulm K, Kates R et al. Risk-group discrimination in node-negative breast cancer using invasion and proliferation markers: six-year median follow-up. *Br J Cancer* 1999; 80: 419-26.
95. Harbeck N, Kates R, Schmitt M. Clinical relevance of invasion factors uPA and PAI-1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1000-7.
96. Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-Van Gelder ME, Klijn JG, Krüger A et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to uPA and PAI-1 (n = 3424). *Br Cancer Res* 2002; 62: 4617-22.
97. Scata KA, El-Deiry WS. p53, BRCA1 and breast Cancer chemoresistance. *Adv Exp Med Biol* 2007; 608: 70-86.
98. Kumar S, Walia V, Ray M, Elble RC. p53 in breast cancer: mutation and countermeasures. *Front Biosci* 2007; 12: 4168-78.
99. Hait WN, Yang JM. The individualization of cancer therapy: the unexpected role of p53. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006; 117: 85-101.
100. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287-312.
101. Sommerhoff CP, Schaschke N. Mast cell tryptase beta as a target in allergic inflammation: an evolving story. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 313-32.
102. Hallgren J, Pejler G. Biology of mast cell tryptase. An inflammatory mediator. *FEBS J* 2006; 273: 1871-95.
103. Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 237-46.
104. Smith TA. Facilitative glucose transporter expression in human cancer tissue. *Br J Biomed Sci* 1999; 56: 285-92.

105. Meneses AM, Medina RA, Kato S, Pinto M, Jaque MP, Lizama I et al. Regulation of GLUT3 and glucose uptake by the cAMP signalling pathway in the breast cancer cell line ZR-75. *J Cell Physiol* 2008; 214: 110-6.
106. Godoy A, Ulloa V, Rodríguez F, Reinicke K, Yañez AJ, García Mde L et al. Differential subcellular distribution of glucose transporters GLUT-1-6 and GLUT9 in human cancer: ultrastructural localization of GLUT-1 and GLUT5 in breast tumor tissues. *J Cell Physiol* 2006; 207: 614-27.
107. Winter SC, Buffa FM, Silva P, Miller C, Valentine HR, Turley H et al. Relation of a hypoxia metagene derived from head and neck cancer to prognosis of multiple cancers. *Cancer Res* 2007; 67: 3441-9.
108. World Health Organisation. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO, 1997; 1-276.
109. Walker RA, Martin CV. The aged breast. *J Pathol* 2007; 211: 232-40.
110. Klauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis* 2005-2006; 23: 9-15.
111. Carmichael AR. Obesity and prognosis of breast cancer. *Obes Rev* 2006; 7: 333-40.
112. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 309-30.
113. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB et al. Relation of the number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. *Cancer* 1983; 52: 1551-57.
114. Tan LK, Giri D, Panageas K, Cranor M, Bevilacqua J, Hummer A et al. Occult/micrometastases in axillary lymph nodes of breast cancer patients are significant: a retrospective study with long term follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 146.
115. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch

M et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. Lancet 1999; 354: 896-900.

116. Hansen NM, Grube BJ, Te W, Brebbab ML, Turner R, Giuliano AE. Clinical significance of axillary micrometastases in breast cancer: how small is too small? Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 24.

117. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. Cancer 1989; 64: 1914-21.

118. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node-negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. J Clin Oncol 1988; 6: 1076-87.

119. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998; 52: 227-37.

120. Ravdin PM, Green S, Albain KS, Boucher V, Ingle J, Pritchard K et al. Initial report of the SWOG biological correlative study of c-erb-2 expression as a predictor of outcome in a trial comparing adjuvant CAF T with tamoxifen (T) alone. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 97.

121. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, S ave-S oderborgh J, Anbazhagan R et al. Prognostic importance of c-erb-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1992; 10: 1049-56.

122. Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK et al. HER-2/neu in nodenegative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in-situ carcinoma. J Clin Oncol 1992; 10: 599-605.

123. Miles DW, Harris WH, Gillett CE, Smith P, Barnes DM. Effect of c-erb2 and estrogen receptor status on survival of women with primary breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil. *Int J Cancer* 1999; 84: 354-9.
124. Vera R, Albanell JL, Lirola B, Bermejo B, Sole LA, Baselga J. HER2 overexpression as a predictor of survival in a trial comparing adjuvant FAC and CMF in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 71.
125. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1361-70.
126. Pritchard K, O'Malley FA, Andrulis I, Shepherd LE, Tu D, Levine MN et al. Prognostic and predictive value of HER2/neu in a randomized trial comparing CMF to CEF in premenopausal women with axillary lymph node positive breast cancer (NCIC CTG MA.5) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 42.
127. Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1260-6.
128. Sullivan RP, Mortimer G, Muircheartaigh IO. Cell proliferation in breast tumours: analysis of histological parameters Ki67 and PCNA expression. *Ir J Med Sci* 1993; 162: 343-7.
129. Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002; 40: 2-11.
130. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Bonetti A et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: associations with clinical and pathological variables and prognosis. *Int J Cancer* 1997; 74: 433-7.
131. Jansen RL, Hupperets PS, Arends JW, Joosten-Achjanie SR, Volovics A, Schouten HC et al. MIB-1 labelling index is an independent prognostic marker in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 460-5.

132. Clahsen PC, van de Velde CJ, Duval C, Pallud C, Mandard AM, Delobelle-Deroide A et al. The utility of mitotic index, oestrogen receptor and Ki-67 measurements in the creation of novel prognostic indices for node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 356-63.
133. Goodson WH 3rd, Moore DH 2nd, Ljung BM, Chew K, Mayall B, Smith HS et al. The prognostic value of proliferation indices: a study with in vivo bromodeoxyuridine and Ki-67. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59: 113-23.
134. Pierga JY, Leroyer A, Viehl P, Mosseri V, Chevillard S, Magdelenat H. Long term prognostic value of growth fraction determination by Ki-67 immunostaining in primary operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1996; 37: 57-64.
135. Kashiwase Y, Morioka J, Inamura H, Yoshizawa Y, Usui R, Kurosawa M. Quantitative analysis of mast cells in benign and malignant breast lesions. Immunohistochemical study on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134: 199-205.
136. Kankkunen JP, Harvima IT, Naukkarinen A. Quantitative analysis of tryptase and chymase containing mast cells in benign and malignant breast lesions. *Int J Cancer* 1997; 72: 385-8.
137. Samoszuk M, Kanakubo E, Chan JK. Degranulating mast cells in fibrotic regions of human tumors and evidence that mast cell heparin interferes with the growth of tumor cells through a mechanism involving fibroblasts. *BMC Cancer* 2005; 5: 121.
138. Riekkari R, Harvima IT, Jukkola A, Risteli J, Oikarinen A. The production of collagen and the activity of mast-cell chymase increase in human skin after irradiation therapy. *Exp Dermatol* 2004; 13: 364-71.
139. Aft RL, Zhang FW, Gius D. Evaluation of 2-deoxy-D-glucose as a chemotherapeutic agent: mechanism of cell death. *Br J Cancer* 2002; 87: 805-12.
140. Gatenby RA, Smallbone K, Maini PK, Rose F, Averill J, Nagle RB et al. Cellular adaptations to hypoxia and acidosis during somatic evolution of breast cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 646-53.
141. Alò PL, Visca P, Botti C, Galati GM, Sebastiani V, Andreano T et al. Immunohistochemical expression of human erythrocyte glucose transporter and fatty acid

synthase in infiltrating breast carcinomas and adjacent typical/atypical hyperplastic or normal breast tissue. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 129-34.

142. Medina RA, Meneses AM, Vera JC, Guzman C, Nualart F, Astuya A et al. Estrogen and progesterone up-regulate glucose transporter expression in ZR-75-1 human breast cancer cells. *Endocrinology* 2003; 144: 4527-35.

143. Younes M, Brown RW, Mody DR, Fernandez L, Laucirica R. GLUT-1 expression in human breast carcinoma: correlation with known prognostic markers. *Anticancer Res* 1995; 15: 2895-8.

144. Kang SS, Chun YK, Hur MH, Lee HK, Kim YJ, Hong SR et al. Clinical significance of glucose transporter 1 (GLUT-1) expression in human breast carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 1123-8.