

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİ SUBTİPLERİNDE TÜMÖR KÖK HÜCRE  
BELİRTEÇLERİNDEN CD44, CD24 VE ALDH1'İN  
EKSPRESYON DURUMUNUN BELİRLENMESİ VE  
PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİNİN  
İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. EMRE KARAKÖK**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. GÜLDAL ESENDAĞLI**

**ANKARA  
ŞUBAT 2016**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık süresi boyunca ve bu çalışmayı yaparken her aşamada olağanüstü gayretleriyle maddi-manevi desteğini ve yol göstericiliğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Güldal Esendağı'ya minnettarlığımı sunarım. Bu çalışmayı gerçekleştirirken karşılaştığım her türlü sıkıntıda bana destek olan başta Patoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Nalan Akyürek olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak yetişmemde büyük katkıları bulunan çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ömer Uluoğlu, Prof. Dr. Leyla Memiş, Prof. Dr. Ayşe Dursun, Prof. Dr. Gülen Akyol, Prof. Dr. Aylar Poyraz, Prof. Dr. Özlem Erdem, Doç. Dr. İpek Işık Gönül, Doç. Dr. Pınar Uyar Göçün ve Yrd. Doç. Dr. Özgür Ekinci'ye sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez yapım aşamasında desteklerinden çok faydalandığım Hacettepe Üniversitesi Öğretim üyesi Prof. Dr. Gülnur Güler'e, Gazi Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa İlhan'a, Gazi Üniversitesi Dahiliye Anabilim Dalı – Onkoloji Bilim dalında eğitimini tamamlayan Dr. Özge Gümüşay'a, Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı teknisyenlerinden özveriyle çalışan başta İlknur Gündüz olmak üzere tüm laboratuvar çalışanlarına, dostluklarını hep yanında hissettiğim ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, meslektaş olduğum için gurur duyduğum ve desteğini hep yanında hissettiğim babama, tüm asistanlık süresi boyunca maddi-manevi desteğini esirmeyen tüm aileme en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

## KISALTMALAR

ALDH1	Aldehit dehidrogenaz-1
İDK	İnvaziv duktal karsinom
DKİS	Duktal karsinoma in situ
LKİS	Lobüler karsinoma in situ
TNM	Tümör/Lenf nodu/Metastaz
CD	Cluster of differentiation
BDH	Basit duktal hiperplazi
ADH	Atipik duktal hiperplazi
İPL	İntraduktal proliferatif lezyonlar
TDLÜ	Terminal dukto-lobüler ünite
LN	Lobüler neoplazi
ALN	Atipik lobüler hiperplazi
BRCA	Breast cancer type
İLK	İnvaziv lobüler karsinom
EGFR	Epidermal growth factor receptor
SMA	Smooth muscle actin
MK	Medüller özellikler gösteren karsinom
HMWK	High molecular weight keratin
LMWK	Low molecular weight keratin
ER	Östrojen reseptörü
PR	Progesteron reseptörü
GEP	Gen ekspresyon profili
HR	Hormon reseptörü
ALN	Aksiller lenf nodu
CK	Sitokeratin
BBA	Büyük büyütme alanı

# İÇİNDEKİLER

**Teşekkür**

**İçindekiler**

<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Memenin Normal Gelişimi ve Anatomik Yapısı</b>	<b>4</b>
<b>2.2. Memenin İntraduktal Proliferatif Lezyonları</b>	<b>5</b>
2.2.1. Basit duktal hiperplazi	7
2.2.2. Kolumnar hücre değişikliği ve hiperplazisi	8
2.2.3. Düz (Flat) epitelyal atipi	9
2.2.4. Atipik duktal hiperplazi	10
2.2.5. Duktal karsinoma in situ (DKİS)	11
2.2.6. Atipik Lobüler hiperplazi ve lobüler karsinoma in situ (lobüler neoplazi)	14
<b>2.3. Meme Kanseri İnsidans ve Epidemiyolojisi</b>	<b>15</b>
<b>2.4. Meme Kanseri Risk Faktörleri</b>	<b>16</b>
<b>2.5. Meme Karsinomlarının Subtipleri</b>	<b>20</b>
2.5.1. İnvaziv duktal karsinom	20
2.5.2. İnvaziv lobüler karsinom	22
2.5.3. Tübüler karsinom	23
2.5.4. Medüller özellikler gösteren karsinom	24
2.5.5. Metaplastik karsinom	24

2.5.6. Apokrin diferansiasyon gösteren karsinom	25
2.5.7. Müsinöz karsinom	26
2.5.8. Taşlı yüzük hücre diferansiasyonu gösteren karsinom	27
2.5.9. Nöroendokrin özellik gösteren karsinomlar	28
2.5.10. İnvaziv mikropapiller karsinom	28
<b>2.6. Meme Kanserinin Moleküler Sınıflaması</b>	<b>29</b>
2.6.1. Bazal benzeri karsinomlar	31
<b>2.7. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler</b>	<b>33</b>
2.7.1. Morfolojik faktörler	33
<b>2.8. Meme Kanseri Kök Hücresi</b>	<b>37</b>
<b>2.9. Meme Kanseri Kök Hücre Belirteçleri</b>	<b>39</b>
2.9.1. CD24	39
2.9.2. CD44	41
2.9.3. ALDH 1	43
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>45</b>
<b>3.1. Olguların Seçilmesi</b>	<b>45</b>
<b>3.2. Işık Mikroskopik İnceleme</b>	<b>46</b>
3.2.1. İnvaziv meme karsinomlarının derecelendirilmesi	46
3.2.2. İnvaziv meme karsinomlarının evrenmesi	47
<b>3.3. İmmünohistokimyasal İnceleme</b>	<b>48</b>
3.3.1. ALDH1	48
3.3.2. CD44 ve CD24	49
<b>3.4. İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi</b>	<b>51</b>

3.4.1. ALDH1	51
3.4.2. CD24 ve CD44	52
<b>3.6. İstatistiksel İnceleme</b>	<b>53</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>55</b>
<b>4.1. İnvaziv Duktal Karsinom</b>	<b>58</b>
<b>4.2. Bazal Benzeri Fenotip Gösteren İnvaziv Duktal Karsinom</b>	<b>64</b>
<b>4.3. İnvaziv Lobüler Karsinom</b>	<b>68</b>
<b>4.4. Medüller Özellikler Gösteren Karsinom</b>	<b>72</b>
<b>4.5. Mikropapiller Karsinom</b>	<b>75</b>
<b>4.6. Müsinöz Karsinom</b>	<b>78</b>
<b>4.7. Apokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinom</b>	<b>81</b>
<b>4.8. Metaplastik Karsinom</b>	<b>84</b>
<b>4.9. Nöroendokrin Özellikler Gösteren Karsinom</b>	<b>88</b>
<b>4.10. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)</b>	<b>91</b>
<b>4.11. Lobüler Neoplazi/Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS)</b>	<b>94</b>
<b>4.12. Tübüler Karsinom</b>	<b>97</b>
<b>4.13. Taşlı Yüzük Hücre Diferansiyasyonu Gösteren Karsinom</b>	<b>100</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>102</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>119</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>125</b>
<b>8. ÖZET</b>	<b>156</b>
<b>9. SUMMARY</b>	<b>158</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>160</b>

## 1. GİRİŞ

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türü olup çeşitli ve etkili tedavi yöntemlerine rağmen halen yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir kanserdir (1). Meme kanserinin, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 tümör sınıflamasında da bildirildiği gibi, konvansiyonel (geleneksel) tipine kıyasla daha az karşılaşılan çeşitli subtipleri (özel tipleri) bulunmaktadır. Yapılan morfolojik ve moleküler çalışmalarda, bu subtiplerin farklı hormonal profilleri ile tedavi modalitelerine farklı yanıtlar verdikleri ve prognozlarının da farklı olduğu gösterilmiştir (2). Hatta aynı kanser tipinin aynı tedaviye, farklı hastada farklı yanıt verdiği de saptanmıştır. Bu durum, günümüzde kişiye yönelik tedavi yöntemlerini gündeme getirmiş, tedavi protokollerinin kişiye göre düzenlenmesi gereksinimini doğurmuştur.

Son yıllarda özellikle moleküler çalışmaların artmasıyla meme kanserinin moleküler subtipleri de tanımlanmış olup, kanser kök hücre teorisi ortaya atılmıştır (3-5). Kök hücre, birçok hücre tipine farklılaşabilen ve kendini yenileme özelliğine sahip olan bir hücredir. Kök hücreler immatür, özelleşmemiş hücrelerdir. En aktif oldukları dönem embriyonik dönemdir ve vücuttaki tüm dokuların bu hücrelerden oluştuğu öngörülmektedir. Erişkin kök hücreleri, farklılaşmış dokularda bulunur ve köken aldıkları dokuda var olan tüm hücreleri oluşturma yeteneğini taşırlar. Bu teoriye göre kanserin köken aldığı hücre grubu kendi kendini yenileme ve diferansiasyon yeteneğine sahip olup farklı hastalarda, farklı dönemlerde, farklı oranlarda oluşabilmektedir. Kök hücrenin bu özellikleri, hastalığın seyrinin kişiden kişiye değişmesi, tedavi yanıtının farklılığı, metastaz

oranlarının değişkenliği gibi konulara ışık tutmakta ve aynı zamanda tedaviye dirençten sorumlu tutulan bir faktör olarak görülmektedir (4-6). Kanser kök hücrelerinin nasıl oluştuğu hakkında ise çok farklı çalışmalar yapılmış ve değişik görüşler ortaya atılmıştır. Bu görüşlerden biri, aslında bu hücrelerin organizmada embriyonik dönemden beri var olduğu ve değişik etkilerle hayatın bir döneminde aktive olarak kanser hücrelerinin çoğalmasını başlattığıdır (4-6). Diğer bir görüş ise, kanser hücrelerinin oluşuktan sonra bu hücrelerden bazılarının diferansiasyon göstererek fonksiyonel olarak kök hücre özelliği kazandığıdır (4-6). Yapılan moleküler çalışmalarda bu hücreleri tanımlamak için değişik yüzey belirteçleri tanımlanmış, bu hücrelerde CD44, CD24 ve ALDH1 ekspresyonların anlamlı olarak farklılık gösterdiği bulunmuştur (4-6). Buna göre kanser kök hücre fenotipinde olan hücreler CD44 ve ALDH1 eksprese ettiği, CD24 eksprese etmediği gösterilmiştir. Bu yüzey belirteçleri birçok farklı çalışmada sınırlı sayıda farklı meme kanseri subtiplerinde çalışılmış ve kök hücre fenotipinde olan hücrelerin her subtipde farklı oranlarda bulunduğu gösterilmiştir (3, 7). Bazı çalışmalarda ise CD133 ekspresyonunun yine kök hücre özelliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (8). Kök hücre fenotipi gösteren meme kanserlerinde tedaviye yanıtın azaldığı, metastaz potansiyelinin arttığı ve bu yüzden bu durumun prognozu olumsuz etkilediği öne sürülmüştür (4-6, 8-10). Primer meme kanserlerindeki kök hücre havuzlarının, meme kanseri subtiplerinin biyolojisi ile ilişkili olabileceği ve metastatik lezyonlarda değişmeden kalabileceği de bildirilmiş olup bazı çalışmalarda metastatik odakta bu belirteçleri eksprese eden hücrelerin, sayıca daha fazla olduğu belirtilmiştir (8, 11).

Bilindiği gibi, günümüzde klinik anlamda meme kanserinin prognoz değerlendirilmesi ve tedavi planlaması, tüm dünyada benzer şekilde kullanılan TNM tümör evreleme sistemine (TNM-tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz) göre yapılmaktadır (12). Ancak, pratik anlamda kanser kök hücre profili ile tümör evreleme ilişkisine yönelik yeterli literatür bilgisi mevcut değerildir. Ayrıca şiddetli duktal epitel hiperplazisi gibi neoplazi gelişimi yönünden davranışı belirsiz veya intraduktal karsinom gibi sıklıkla invaziv tümör transformasyon riski taşıyan lezyonlar için de kanser kök hücre profiline ait literatür bilgisi yeterli düzeyde değerildir.

Bu nedenle, çalışmamızda invaziv tümör gruplarına ek olarak intraduktal karsinom tanısı alan olgularda da kanser kök hücre profilini incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Memenin Normal Gelişimi ve Anatomik Yapısı

İnsanda meme glandlarının gelişimi intrauterin 5. haftada fetüsün ventral yüzünde ektodermin kalınlaşmasıyla aksilladan uyluğa kadar uzanan süt çizgisi üzerinde başlar. Globüler yapılar 7-8. haftalarda oluşmaya başlarken epitelyal tomurcuklar 10-12. hafta arasında gelişim göstermeye başlar. 15. haftada epitelyal tomurcukların çevresinde mezenkimal yoğunlaşma gerçekleşir. Bazal hücrelerin çevresindeki myoepitelyal hücreler ise gestasyonun 23-28. haftaları arasında oluşmaya başlar (13, 14). Meme bezleri aslında seks hormonları etkisinde gelişim gösteren modifiye apokrin ter bezleridir. İnaktif erişkin meme bezi ortalama 15-20 arasında lobül içeren majör duktus sistemlerinden oluşmaktadır. Her bir duktus ana boşaltıcı duktus ya da laktiferöz duktus aracılığıyla meme başına boşalırken duktusun distal ucu ise terminal duktus olarak sonlanır. Puberteden önce bu duktusların distal uçları kör olarak sonlanırken puberteyle birlikte bu duktusların distal ucu proliferasyon olarak epitelle döşeli asinus ya da duktül kümelerinden oluşan terminal dukto-lobüler üniteyi (TDLÜ) oluşturur. TDLÜ, memenin sekretuar bölümünü oluşturmakta olup, TDLÜ ile büyük duktus sisteminin birlikte oluşturduğu kompleks yapı tek bir glandı ortaya getirip memenin fonksiyonel birimini temsil eder. Duktusu oluşturan epitel hücrelerini çevreleyen kontraktil özelliğe sahip myoepitelyal hücre tabakası bulunur. Meme stromasını büyük oranda yağ dokusu ile birlikte elastik lifler içeren fibrokonnektif doku (interlobüler stroma) oluşturur. Lobüller etrafında ise hormon duyarlı gevşek bir

stroma (intralobüler stroma) bulunmaktadır. 30 yaşından sonra stroma gevşeme göstermekle birlikte duktus ve lobüllerde atrofi başlamaktadır (15-17).

## **2.2. Memenin İntraduktal Proliferatif Lezyonları**

İntraduktal proliferatif lezyonlar (İPL), memenin terminal dukto-lobüler ünitesinden köken alan epitelyal proliferasyon olarak tanımlanır. Bu lezyonlar, subtiplerine göre değişen oranlarda invaziv meme karsinomu gelişme riski taşımaktadır.

Klinik olarak, post-adelösan dönemden sekizinci dekata kadar geniş bir yaş aralığında görülebilmektedir. Puberteden önce çok nadir olmakla birlikte, bu yaşlarda görülen vakalar genelde ekzojen hormon alımı ya da endojen hormon üretimi ile ilişkilidir (18). Bu lezyonların büyük kısmı radyolojik görüntüleme yöntemleri ile saptanabilmekle birlikte, makroskopik olarak aşık saptanabilen lezyonlar değildir. Ancak yüksek dereceli duktal karsinoma in situ gibi lezyonlar büyük çaplara ulaşırsa, intraluminal nekroz ya da lezyon çevresi stromal reaksiyon bulunması durumunda makroskopik olarak saptanabilirler.

İntraduktal proliferatif lezyonlar histopatolojik olarak 3 kategoride incelenmektedir:

1. Basit duktal hiperplazi (BDH)
2. Atipik duktal hiperplazi (ADH)
3. İntraduktal karsinom / duktal karsinoma in situ (DKİS)

İPL tipleri arasındaki ayrım morfolojik olarak yapılmaktadır. Özellikle mammografik yöntemlerin yaygınlaşp gelişmesiyle intraluminal proliferasyon

gösteren ya da göstermeyen düşük dereceli sitolojik atipiye sahip bazı intraduktal lezyonların ADH ya da DKİS tanısı için gerekli olan sitolojik ve yapısal kriterlerini karşılayamadığı gözlemlenmiştir. Geçmişte “clinging” karsinom adı verilen kayda değer proliferasyon göstermeyen ancak düşük sitolojik atipiye sahip bu tarz lezyonlara günümüzde düz epitelyal atipi, atipik kolumnar hücre değişikliği, atipik kistik lobüller terminolojileri kullanılmaktadır.

İPL subtiplerine göre değişen oranlarda invaziv karsinom gelişme riski taşıdığı yapılan klinik izlemlerde saptanmıştır. Buna göre, basit duktal hiperplazisinde risk 1,5 kat, atipik duktal hiperplazide 3-5 kat, DKİS’da 8-10 kat artmıştır (19). Uzun süreli klinik takiplerde ve son yıllardaki genetik-moleküler çalışmalarla birlikte immünofenotipik çalışmalar sonucu normal epitelden basit hiperplazi, atipik hiperplazi, DKİS ve invaziv karsinoma doğru lineer olarak bir gelişim gösterdiği bilinmesine rağmen, intraduktal proliferatif lezyonların birbirleri arasındaki ilişkinin ve invaziv karsinomla olan ilişkilerinin çok daha komplike olduğu düşünülmektedir. Yapılan moleküler ve genetik çalışmalarda basit duktal hiperplazi ile ADH, DKİS ve invaziv karsinom ile çok az benzerlik mevcutken, ADH ile düşük dereceli DKİS ile daha fazla benzerlik izlenmiştir. Bununla birlikte düşük dereceli DKİS ile yüksek dereceli DKİS in genetik olarak birbirinden farklı antiteler olduğu ve bu lezyonların farklı tipte invaziv meme karsinomuna yol açtığı gösterilmiştir. Düz epitelyal atipinin, ADH ve düşük dereceli DKİS ile immünohistokimyasal ve moleküler olarak benzerlik gösterdiği klonal ve neoplastik bir lezyon olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında düz epitelyal atipinin, atipik duktal hiperplazinin ve DKİS in tüm tiplerinin

intraepitelyal neoplazi olduğu sonucuna varılabilir. Basit duktal hiperplazinin ise malignite açısından önemli bir risk oluşturmadığı söylenebilir (20, 21).

### 2.2.1. Basit duktal hiperplazi

Basit duktal hiperplazi (BDH), sekonder lümenler olarak da tariflenebilen yarık tarzı boşluklar oluşturan, merkezinde akar tarzda hücresele dizilim gösteren duktal epitel hücrelerinin proliferasyonu olarak tanımlanır. Toplumdaki insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, biyopsi sonucu benign olduğu gösterilen kadın popülasyonunun yaklaşık %30 civarında atipisiz benign proliferasyon varlığı gösterilmiştir. Ortalama görülme yaşı 53'tür (22).

Basit duktal hiperplaziyi oluşturan hücreler birbirine göre gelişigüzel oryantasyon gösteren koheziv benign epitelial proliferasyon olmuş hücrelerden oluşur. Sekonder lümen oluşumu lezyon için karakteristiktir. Bu lümenler genel olarak, ADH ya da düşük dereceli DKİS'da olduğu gibi daha çok santral yerleşimli ve yuvarlak ya da zımba deliği gibi düzgün olmayıp, duktusun çevresinde yerleşmiş yarık benzeri yapılanma gösterir. Hatta bazen tamamen solid yapılanma gösterip hiç lümen oluşturmayabilir (23). Bazen mikropapiller yapı izlenebilir. BDH'yi oluşturan hücreler irregüler yerleşimli olup hücre sınırları çoğu zaman belirsizdir. Nükleuslar değişken boyutlarda olup, intranükleer inklüzyon ya da groove yapıları görülebilir. Hücreler özellikle proliferasyonun olduğu merkezde akar tarzda ve sinsityal patern oluşturarak dizilim gösterirler. Atipik duktal proliferasyonların aksine BDH'de oluşturulan epitelial köprüler ince ve esnemiş görünümde olup ADH'de oluşan bu köprüler daha rijittir. Lümenin çevresinde dizilen hücrelerin

nükleusları ADH'de birbirine dik açılarla yerleşirken BDH'de birbirine paralel dizili nükleuslar izlenmektedir. Köpüksü histiyositler, kalsifikasyonlar ve nekroz odakları izlenebilir. Nadir olarak mitotik figürler görülebilir.

### 2.2.2. Kolumnar hücre değişikliği ve hiperplazisi

Kolumnar hücre değişikliği ve kolumnar hücre hiperplazisi, terminal dukto-lobüler ünitenin (TDLÜ) genişlemiş dilate asinilerini döşeyen kolumnar hücreler ile karakterli lezyondur. Mammografik görüntülemelerde mikrokalsifikasyon olarak bulgu verir. Makroskopik olarak spesifik bir bulgu vermemektedir. Histopatolojik olarak lezyon, ilk başta tanımlandığı gibi TDLÜ'nin dilate asinilerini döşeyen kolumnar epitelden oluşmaktadır. Bu kolumnar hücrelerin apikal uçlarında sitoplazmik çıkıntılar mevcuttur. Lezyonun bulunduğu asini genellikle irregüler kontürlüdür. Nükleuslar ovoid şekilli olup bazal membrana dik şekilde düzenli bir oryantasyon göstererek yerleşim gösterir. İntralüminal sekresyon ya da mikrokalsifikasyonlar görülebilir. Döşeyici epitelin sadece bir veya iki hücre tabaka kalınlığında olmasına kolumnar hücre değişikliği olarak tanımlanırken, hücresel stratifikasyon olması ya da tabaka kalınlığının iki hücre kalınlığından fazla olması kolumnar hücre hiperplazisi olarak tanımlanır (24, 25). Kolumnar hücre değişikliği ve hiperplazisi memenin kistleri ve epitelyal proliferatif lezyonları ile birlikteliği sık görülmektedir. Ayrıca bu lezyonların lobüler neoplazi ile kuvvetli olarak ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (26-28). Kolumnar hücre değişikliği ve hiperplazisi

immünohistokimyasal olarak diffüz ve kuvvetli östrojen reseptör pozitifliği göstermekle birlikte HER2 genelde negatiftir.

### 2.2.3. Düz (Flat) epitelyal atipi

TDLÜ'yi döşeyen normal epitelin yerine tek ya da birkaç hücre tabakalı düşük dereceli sitolojik atipiye sahip monomorfik hücre tabakası ile yer değiştirmesi düz epitelyal atipi olarak tanımlanır. Aslında bu lezyonlar atipi gösteren kolumnar hücre değişikliği ya da hiperplazisi olarak da literatürde kullanılmıştır. Bu lezyonlar mammografide mikrokalsifikasyon ile kendini gösterebilmekle birlikte makroskopik olarak spesifik bir bulgusu yoktur. Histopatolojik olarak lezyonu oluşturan hücreler polaritelerini kaybetmiştir. Nükleuslar yuvarlak, uniform görünümde olup belli belirsiz nükleol varlığı bulunabilmesiyle birlikte düşük dereceli DKİS ile benzer sitolojik özelliklere sahiptir (29, 30). Hücreler küboidal ya da kolumnar olabileceği gibi sitoplazmik çıkıntıları da mevcuttur. Hücresel tabakalanma artışı ya da kalınlaşma görülebilmesiyle birlikte iyi gelişmiş köprü yapıları ya da mikropapiller yapılar yoktur. Lümeninde mikrokalsifikasyon ya da sekresyon materyali görülebilir. Stromal lenfositik infiltrat görülebilir. Bu lezyonlar ile lobüler neoplazi, atipik duktal hiperplazi (ADH), düşük dereceli DKİS, tübüler karsinom gibi düşük dereceli invaziv karsinomlar ile kuvvetli derecede ilişkili bulunmuş olup birlikte görülme sıklığı da yüksek olduğu bildirilmiştir (26-28). Bu lezyonlar immünohistokimyasal olarak östrojen reseptörü ile diffüz kuvvetli pozitif olup HER2 negatiftir.

#### 2.2.4. Atipik duktal hiperplazi

Atipik duktal hiperplazi (ADH), TDLÜ'yi tutan monomorfik, eşit olarak dağılım gösteren epitelyal hücre proliferasyonu olarak tanımlanır. Aslında ADH terimi yapısal ve sitolojik olarak malignite gelişme riski taşıyan bir grup öncül lezyon olarak da tanımlanabilir. Mamografi sonrası biyopsi yapılarak sonucu benign gelen hastaların yaklaşık %10 kadarında ADH saptandığı bildirilmiştir (31). ADH'nin invaziv kansere dönüşme riskinin rölatif olarak 3-5 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (19). ADH, histopatolojik olarak düşük dereceli DKİS ile benzer lezyonlar olup çoğu kez beraber görülen ve birbiriyle karışan lezyonlardır. ADH, başta da tanımlandığı gibi TDLÜ'yi tutan monomorfik görünümde eşit dağılım gösteren, hücrelerin üst üste düşüş göstermediği, akar tarzda dizilim göstermeyen epitelyal hücrelerden oluşmaktadır. Hücreler arası sınır belirgin görünümde değildir. Hücre grupları solid tabakalar oluşturabileceği gibi mikroasini yapıları, kribriform patern, "zımba deliği" şeklinde boşlukları çevreler tarzda hücre dizilimi görülür. Mikropapiller yapılarda ise, tipik olarak epitelyal çıkıntılarının tabanı apeksten daha dardır. Hücresel monotonluk ve yapısal patern düşük dereceli DKİS ile benzerlik göstermesi ile birlikte farklı olarak ADH'de uniform görünümde olmayan ikinci bir epitelyal hücre popülasyonu mevcuttur. İkinci bir fark ise ADH'nin TDLÜ'yi oluşturan boşlukların bir kısmını tutmasıdır. Bu yüzden en sık tanı kriteri olarak kabul gören görüşlerden bir tanesi DKİS tanısını koymak için en az iki adet boşluğun homojen olarak tutulumu ya da tutulan alan çapının 2 mm'den büyük olmasıdır (22, 32-34). Bu lezyonlarda kanser gelişme riskini saptamak amacıyla birçok biyobelirteç çalışılmış olup

klirik rutinde kullanımı kabul görmüş bir belirteç henüz mevcut değildir (35, 36). ADH'yi oluşturan hücreler keratin 5/6 gibi yüksek moleköl ağırlıklı keratinler ile negatif olup östrojen reseptörü ile diffüz kuvvetli pozitif boyanmaktadır (37).

#### 2.2.5. Duktal karsinoma in situ (DKİS)

Memenin duktülo-lobüler sistemini tutan hafif dereceden belirgin dereceye kadar sitolojik atipiyeye sahip olabilen invaziv tümöre progresyon gösterebilen neoplastik epitelyal hücre proliferasyonu olarak tanımlanır. DKİS mammografik görüntüleme yöntemlerinden önce palpabl meme lezyonlarının yaklaşık %2-3'ünü oluştururken görüntüleme yöntemlerinin artmasıyla meme kanseri tanısı alanların yaklaşık %20-25 kadarını oluşturmaktadır (38). 1983-2006 yılları arasında 50 yaşın altındaki kadınlardaki DKİS oranı %29 oranında artmış olup halen artmakta olduğu, 50 yaşın üstünde ise %500 oranında artış olduğu bildirilmiştir. Aile hikayesi, nulliparite, geç yaşta ilk çocuk sahibi olma, geç menopoza, yüksek vücut-kitle indeksi DKİS için yüksek risk oluşturan etkenler arasında sayılmaktadır (39). Ayrıca mamografideki meme dansitesinin yüksek olması da risk faktörleri arasında belirtilmiştir (40). DKİS'e bağılı ölüm çok nadir olarak bildirilmesine rağmen, DKİS tanısı konulduktan 8-10 yıl sonra invaziv meme kanseri gelişmesine bağılı olarak ölüm %1-2,6 arasında bildirilmiştir (41). Vakaların çok büyük kısmı mamografide mikrokalsifikasyonla bulgu vermektedir. Görüntüleme yöntemleriyle saptanabilen kanserlerin %20-25 kadarını DKİS oluşturmaktadır.

DKİS için henüz üzerinde ortak fikir birliğine varılmış sınıflandırma mevcut değildir (42). Daha önce geleneksel yapısal sınıflandırmalar olarak kullanılan komedo, solid, kribriform, mikropapiller ve papiller tip günlük klinik rutinde yaygın kullanılmamakta olup, bunun yerine daha çok nükleer derece (grade) ve buna eşlik eden nekroz olup olmaması belirtilmektedir (43). DKİS; düşük, orta ve yüksek derece olmak üzere 3 sınıfa ayrılır. Aynı vakada farklı derecelerde lezyon olması az rastlanılan bir durum olmamakla birlikte düşük ve yüksek dereceli lezyonların bir arada bulunması genelde pek olağan değildir. Bu sınıflandırma lezyonların her zaman düşük dereceden başlayıp daha sonra yüksek dereceli hale geldiği anlamına gelmemektedir. Moleküler ve genetik çalışmalarda aslında bazı lezyonların düşük dereceden yüksek dereceye doğru progresyon gösterdiği belirtilmiş olmakla birlikte (44), birçok vakada düşük dereceli ve yüksek dereceli lezyonların birbirinden ayrı lezyonlar olduğu gösterilmiştir (45-48).

Düşük dereceli DKİS'yi oluşturan hücreler küçük, monomorfik görünümde olup kribriform, mikropapiller ya da solid patern oluşturabilir. Solid patern, ekstrasellüler lümen benzeri boşluk etrafında rozet benzeri dizilim göstererek mikroasini yapısı oluşturabilir. Lezyonu oluşturan hücreler uniform büyüklükte olup düzenli bir kromatin paternine sahiptir. Belli belirsiz nükleol varlığı bulunabilir. Mitoz nadir olarak izlenir. Psammomatöz tipte mikrokalsifikasyonlar mevcuttur. Nekroz genel olarak izlenmemekle birlikte noktasal ya da komedo tipte nekroz odakları görülebilmektedir. DKİS pür olarak

mikropapiller yapı oluşturuyorsa genelde daha geniş yayılım gösterebilmektedir (49).

Orta dereceli DKİS da nükleer boyutta, şekilde, hücre içinde yerleşimde hafif-orta derecede farklılık görülür. Kromatin paterninde hafif kabalaşma ve değişen oranlarda nükleol belirginliği izlenir. Hücrelerin polarizasyonu düşük dereceli DKİS daki gibi iyi gelişmiş değildir. Mitoz görülebilir. Punktat ya da komedo nekroz izlenebilir.

Yüksek dereceli DKİS'de solid, kribriform ya da mikropapiller yapılar oluşturan yüksek derecede atipi gösteren hücreler izlenir. Nükleuslar pleomorfik, polarizasyonlarını büyük oranda kaybetmiş görünümde, irregüler kontürlü, kaba ve kümelenmeler oluşturan kromatin paternine sahip, belirgin nükleollüdür. Mitotik figürler sık izlenir. Komedo nekroz ve özellikler solid yapılanma gösteren büyük lümenleri dolduran, pleomorfik hücrelerin ortasında yaygın nekrotik debriler izlenebilir. Amorf mikrokalsifikasyon sıklıkla nekrotik intraluminal debriler ile birlikte izlenir.

DKİS az bir oranda apokrin hücreler, taşlı yüzük hücreleri, nöroendokrin hücreler, skuamöz hücreler ya da şeffaf hücrelerden oluşabilmektedir. Ancak şu anda bu varyantları sınıflama konusunda herhangi bir fikir birliği mevcut değildir.

Günümüzde, DKİS vakalarında klinik pratikte kullanılan tek biyobelirteç östrojen reseptörüdür (50, 51). Yapılan bir çalışmada sadece lumpektomi ve radyoterapi alan östrojen reseptörü pozitif olarak DKİS hastalarına uygulanan tamoksifen tedavisi invaziv tümör progresyonu ya da DKİS rekürrensini %50 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (52). Progesteron reseptörü için de benzer

durum söz konusu olup daha az öneme sahiptir. Diğer başka birçok immünohistokimyasal biyobelirteç DKİS’de kullanılmış ancak hemen hepsi hem DKİS’de hem de invaziv tümörlerde pozitif olarak saptanmıştır. Ancak bazı belirteçler ekspresyon farklılığı gösterebilir. Mesela, HER2 overekspresyonu DKİS’de invaziv tümöre göre çok daha sık görülmektedir. Ayrıca invaziv meme kanserinin tüm moleküler subtipleri DKİS’de de görülebilmektedir. Ancak bu subtiplerin sıklığı invaziv tümörde ve DKİS’de farklılıklar göstermektedir (44, 46, 53-56). Yapılan çalışmalarda yüksek dereceli DKİS’den invaziv tümör gelişme süresinin (ortalama 5 yıl) düşük dereceli DKİS’den invaziv tümör gelişme süresinden (>15 yıl) daha kısa olduğu gözlenmiştir (57). Genç yaş, lezyon büyüklüğü, yüksek nükleer derece, komedonekroz, pozitif cerrahi sınırlar, lokal rekürrens ve invaziv kansere progresyon riskini ile ilişkili olduğu gösterilmiş (58-60).

#### 2.2.6. Atipik Lobüler hiperplazi ve lobüler karsinoma in situ (lobüler neoplazi)

Lobüler neoplazi (LN), TDLÜ’den köken alan tüm atipik epitelyal lezyonlarını kapsamaktadır. Lezyonları oluşturan proliferatif atipik hücreler küçük, diskoheziv görünümündedir. Atipik lobüler hiperplazi (ALH) ve lobüler karsinoma in situ (LKİS) kavramları her bir lobüler ünitenin tutulum genişliğiyle ve yaygınlığı ile ilişkili olarak tanımlanmıştır (61, 62). Lobüler neoplazi benign meme lezyonlarının yaklaşık %0,5-4’ünü oluşturmaktadır. LN her yaşta görülebilmekle birlikte premenopozal kadınlarda daha sık olup ortalama görülme

yaşı 49'dur (63). LN, TDLÜ içerisinde bir atipik proliferasyon olup terminal duktus içerisine pajetoid olarak yayılabilir. Lezyon %85 hastada multisentrik olup, %30-67 oranında bilateral görülebilmektedir (64). Histopatolojik olarak lobüler yapının korunduğu, asinilerin monomorfik ve diskoheziv hücre proliferasyonu ile değişik oranlarda genişlediği görünüm izlenmektedir. Bu atipik hücreler küçük, üniform nükleuslu, belirsiz nükleollü, dar sitoplazmalıdır. İntrasitoplazmik lümen sıklıkla görülmekle birlikte tanı için spesifik değildir. Bu görünüm bir lobüler ünite içindeki asinilerin yarısından azında izleniyorsa atipik lobüler hiperplazi, asinilerin yarısından fazlasında izleniyorsa lobüler karsinoma in situ olarak tanımlanmaktadır. Bu lezyonlar %90'a varan oranda östrojen ve progesteron reseptörü ekspres etmekte olup nadir olarak HER-2 aşırı ekspresyonu göstermektedir (65). Klasik olarak E-kaderin negatiftir (66). Lobüler neoplazili hastalarda invaziv kanser gelişme riski normal popülasyona göre 4-12 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (67).

### **2.3. Meme Kanseri İnsidans ve Epidemiyolojisi**

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda görülen en sık kanser olup, kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %23'ünü oluşturmaktadır. Bu oran gelişmiş ülkelerde %27'ye kadar görülebildiği bildirilmiştir (1). Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta meme kanseri gelmektedir (68). Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika meme kanserinin en yüksek oranda olduğu bölgeler olup bu bölgelerde 75 yaşın altındaki kadınların %6'sında invaziv meme kanseri görüldüğü bildirilmiştir. Kanser gelişme riskinin

en az olduğu bölgeler ise Güney Afrika, Güney ve Doğu Asya olarak karşımıza çıkmaktadır. Meme kanseri gelişme insidansı 1980'lerin başına kadar hem gelişmiş hem de gelişmemiş ülkelerde büyük bir hızla artış gösterirken, özellikle mammografi gibi görüntüleme yöntemlerinin erken tanıda kullanılması gelişmiş ülkelerde bu insidansın düşmesini sağlamıştır.

#### **2.4. Meme Kanseri Risk Faktörleri**

- 1. Yaş:** Meme kanseri hastalarının yaklaşık %80'i, 50 yaş ve üzerinde görülmektedir. Vakaların %50'si 50-69 yaş arasında izlenmektedir. 25 yaşın altında çok nadir görülmekle birlikte özellikle 30 yaşından sonra yaşın artmasıyla kanser gelişme riskinin arttığı bildirilmektedir (69).
- 2. Irk ve etnik köken:** Meme kanseri beyaz ırkta daha yüksek oranda izlenmektedir. Bu oran farklı etnik kökenlerde ve ırklarda değişkenlik göstermektedir (70).
- 3. Aile hikayesi ve genetik:** Birinci derece akrabada meme kanseri hikayesi varlığında kanser riski 2-3 kat artmaktadır. Meme karsinomu olan hastaların yaklaşık %15-20'sinin birinci derecedeki akrabalarında meme kanseri hikayesi olduğu izlenmiştir. Ailesel geçişli meme kanserlerinin yaklaşık %25'inde otozomal dominant geçişli BRCA1 ve BRCA2 genlerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (71). BRCA1 mutasyonu taşıyan kişilerde hayat süresi boyunca meme kanser gelişme riskinin %50-85 arasında olduğu gösterilmiştir

(72). Meme kanseri ile ilişkili diğer bazı bilinen genlere bağlı risk daha düşük olup ailesel geçişli meme kanserlerinin %10'dan azını oluşturur (73). Ailesel geçişli olguların yaklaşık %5 kadarı DNA hasar tamiri ve BRCA1 aktivasyonu ile ilişkili CHEK2 genindeki mutasyonlar oluşturmaktadır (73). Li Fraumeni sendromlu kadınlarda p53 genindeki kalıtsal mutasyon sonucu erken yaşta (45 yaş altı) meme kanseri gelişme riski 18 kat artmıştır. p53 gen mutasyonu sporadik meme kanserlerinde de değişen oranlarda görülebilmektedir. Yine sporadik kanserlerde PTEN geninde %10-40 arasında değişen oranlarda heterozigozite kaybı bulunabilir. Peutz-Jeghers sendromunda (LKB1 gen mutasyonu) meme kanser riskinin arttığı bildirilmiştir (72).

4. **Doğum ve menstrüel öykü:** Hiç doğum yapmamış olmak, ilk doğumu ileri yaşta yapmak, erken menarş ve geç menapoz meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (74). Menarşın 11 yaşından önce görülmesi 14 yaşından sonra görülmesine göre meme kanserinde 20 kat artışa sebep olduğu saptanmıştır. İlk doğumunu 20 yaşından önce yapanlar, 35 yaş üzeri doğum yapan ve hiç doğum yapmamış olanlara göre %50 daha az risk taşımaktadırlar.
5. **Epitelyal meme lezyonları ve fibrokistik hastalık:** İnvaziv karsinom gelişme riski epitelyal lezyonun atipi durumu ya da hiperplazi derecesi ile ilişki olarak değişmektedir. Risk durumları aşağıdaki şekilde kategorize edilmiştir.

- I. Hafif hiperplazi, ductus ektazisi, kistler, apokrin değişiklikler, adenozis, kompleks özellikli olmayan fibroadenom: Sonradan invaziv karsinom gelişme riskinde artış yoktur.
  - II. Orta derecede veya florid hiperplazi, papilloma, radial skar, kompleks özellikli fibroadenom, sklerozan adenozis: 1,5-2 kat risk artışı vardır.
  - III. Atipik duktal veya lobular hiperplazi: 5 kat risk artışı vardır.
  - IV. Duktal veya lobular karsinoma in situ: 8-10 kat risk artışı vardır (41).
6. **Ekzojen östrojen kullanımı:** Menapozal hormon replasman tedavisi meme kanseri riskini hafif derecede artırdığı bildirilmektedir. Östrojen ve progesteronun birlikte kullanıldığı durumlarda, östrojenin tek başına kullanıldığı durumlara göre daha fazla risk artışına sebep olduğu gösterilmiştir. Ooferektomi yapılan hastalarda endojen östrojen azaldığı için meme kanser riskinin azaldığı belirtilmektedir. Risk altında gelişen kanserlerin çok büyük kısmı östrojen reseptörü pozitif olan kanserlerdir. İlginç olarak, oral kontraseptiflerin meme kanseri gelişme riskini artırmamaktadır (75). Östrojen üretimini azaltan (aromataz inhibitörleri gibi) ya da östrojen reseptörünü inhibe eden ajanlar (tamoksifen gibi) özellikle östrojen reseptörü pozitif olan meme kanser riskini azaltmaktadırlar.
7. **Radyasyon:** Göğüs bölgesine radyasyon (kanseri tedavisi nedeniyle), atom bombası maruziyeti, nükleer kazalar risk oluşturmaktadır.

Özellikle genç yaşta ve yüksek dozda maruziyet en yüksek riski oluşturmaktadır.

- 8. Karşı meme veya endometriyumda karsinom varlığı:** Meme kanseri hastalarının her yıl yaklaşık %1 kadarında karşı memede kanser geliştiği bildirilmektedir. Hastada meme kanseri ya da endometriyum kanseri varlığı, uzamış östrojen maruziyeti nedeniyle risk oluşturmaktadır.
- 9. Diyet:** Yapılan birçok çalışmada meme kanseri ile spesifik bir gıdanın ilişkisi gösterilememiştir. Orta-ağır derecede alkol tüketiminin risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (76).
- 10. Obezite:** 40 yaşın altındaki obez kadınlarda, anovulatuvar sikluslar ve düşük progesterone seviyelerinden dolayı meme kanseri gelişme riski daha düşük bulunmuştur. Buna ters olarak postmenapozal obez kadınlarda, yağ depolarından östrojen sentezi nedeniyle risk artmaktadır (77).
- 11. Egzersiz:** Fiziksel aktivitenin riski azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur.
- 12. Emzirme:** Uzun süre emzirmenin meme kanser riskini azalttığı gösterilmiştir (78).
- 13. Çevresel toksinler:** Organoklorin pestisitleri gibi östrojenik etkileri bulunan maddeler risk faktörü olarak suçlanmakla birlikte net olarak belirlenen bir toksin mevcut değildir. Sigara meme kanseri riski ile

ilişkili bulunmamış olup daha çok periduktal mastit ve subareoler apse ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76).

- 14. Meme büyütme ve meme dansitesi:** Meme büyütme operasyonu geçiren kadınlarda gelişen tümörlerin daha ileri evrede saptandığı ve daha agresif seyrettiği izlenmiştir (79). Dansitesi çok fazla olan memelerde, dens olmayanlara göre 4-6 kata kadar meme kanser riskinin daha yüksek olduğu izlenmiştir.

## **2.5. Meme Karsinomlarının Subtipleri**

WHO 2012’de memenin invaziv epitelyal karsinomları morfolojik olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre en büyük grubu oluşturan invaziv duktal karsinom, ‘invasive carcinoma of no special type’ olarak tanımlanırken, diğer tüm invaziv epitelyal karsinomlar ‘özel subtipler’ olarak sınıflandırılarak tanımlanmıştır. Burada sadece çalışmaya dahil edilen subtipler hakkında bilgi verilecektir.

### **2.5.1. İnvaziv duktal karsinom**

İnvaziv duktal karsinom (İDK), meme karsinomları içerisinde en sık görülen gruptur. İnvaziv duktal karsinom, ‘invasive carcinoma of no special type (ductal NST)’, ‘invasive carcinoma-not otherwise specified (ductal NOS)’, infiltratif duktal karsinom olarak da isimlendirilmiştir. İDK, kendi içerisinde çok heterojenite göstermesi ile birlikte, temel olarak diğer tanımlanan histolojik subtiplerin dışlanması ile tanı konulmaktadır. Morfolojik özellikler vakadan

vakaya değişiklik göstermektedir. Bazı vakalarda tümör sınırları ileri derecede infiltratif iken, bazılarında itici tarzda büyüme gösterir. Yapısal olarak tümör hücreleri kordlar, trabeküller, hücre kümeleri oluşturabilir. Hücre grupları solid ya da bazen sinsityal infiltratif patern gösterebilir. Glandüler diferansiyasyon özellikle tübüler yapıların baskın olduğu tümörlerde daha belirgindir. Daha nadir olarak tek tek hücre infiltrasyonları şeklinde izlenebilir. Hücreler genelde bol sitoplazmalı ve eozinofilik görünümündedir. Nükleuslar düşük dereceli tümörlerde uniform ve düzgün yapıda iken yüksek dereceli tümörlerde daha pleomorfik, hiperkromatik olabilir. Nükleoller değişen sayılarda bulunabilir. Mitoz sayısı tümör derecesi ile ilişkilidir. %80'e kadar varan oranda invaziv tümöre eşlik eden DKİS alanları bulunabilir. Fokal nekroz alanları görülebilir. Az sayıda vakada tümöre eşlik eden lenfoplazmositik infiltrat izlenebilir. Bir tümöre İDK tanısı verebilmek için, tümör komponentinin %50'den fazlasının non-spesifik paternde olması gereklidir. Eğer bu komponent %10-49 arasındaysa eşlik eden subtiple beraber mikst tipte karsinom olarak adlandırılır (örneğin; mikst invaziv duktal ve lobüler karsinom). Ayrıca invaziv duktal karsinomun nadir görülen morfolojik varyantları mevcuttur. İDK'a %50'den fazla eşlik eden pleomorfik, bizar görünümde, bazen tümör dev hücreleri de bulunursa 'pleomorfik karsinom' olarak adlandırılır (80). Bazen tümörlerin stormasında veya epitelyal komponent arasında değişen sayıda nükleus içeren, farklı boyut ve sayılarda osteoklast tipi dev hücreler bulunabilir. Bu tümörler 'osteoklastik dev hücreler içeren karsinom' olarak isimlendirilmektedir (81). Bu hücrelere eşlik eden komponent sıklıkla İDK olmakla birlikte daha az oranda invaziv kribriform karsinom, papiller karsinom, lobüler karsinom,

metaplastik karsinom ve pleomorfik karsinomda da olabilmektedir (82, 83). Bazı tümörlerde yüksek serum  $\beta$ -hCG seviyesi yüksekliği ile seyreden  $\beta$ -hCG pozitif koryokarsinomatöz diferansiasyon gösteren tümör olabilir. Literatürde sadece birkaç vaka bildirilmiştir. Bu tümörlere 'koryokarsinomatöz özellikler gösteren karsinom' olarak isimlendirilir (84). Literatürde malign melanom ile invaziv duktal karsinom birlikteliği gösteren tümörler bildirilmiştir. Hatta bazı vakalarda bu iki tümör tipinin birbirine dönüştüğü gösteren çalışmalar mevcuttur (85, 86).

#### 2.5.2. İnvaziv lobüler karsinom

İnvaziv lobüler karsinom (İLK), tüm innaziv meme tümörlerinin yaklaşık %5-15 kadarını oluşturmaktadır (87). Ortalama görülme yaşı 57-65 yaş arası olup, sıklıkla lobüler karsinoma in situ (LKİS) ile ilişkilidir (88). Histolojik olarak klasik tip, solid, pleomorfik, tübülobüler ve mikst tip olarak alt gruplara ayrılmıştır. En sık görülen tip klasik tiptir. Klasik tip lobüler karsinomda, fibröz bağ doku içerisinde lineer kordlar şeklinde tek tek dizilim gösteren, diskoheziv, küçük malign hücrelerden oluşan infiltrasyon izlenir. İnfiltrate olan bu kordlar sıklıkla normal duktuslar çevresinde konsantrik dizilim gösterir. Neoplastik hücreler, yuvarlak nükleuslu, nükleolü genelde belirsiz olup, bazen santralinde mukoid inklüzyon bulunduran intrasitoplazmik lümen izlenebilir (89). Az sayıda mitoz izlenebilir. Klasik tip lobüler karsinomların büyük kısmı (yaklaşık %76) derece 2 olup, grade 3 olan lobüler karsinomlar genel olarak klasik tipte değildir (90). İnvaziv lobüler karsinomlar, %80-95 oranında ER pozitif olup, PR ile %60-70 oranında pozitifdir. İmmünohistokimyasal olarak HER-2 amplifikasyonu nadir

olarak görülür (91). p53, bazal belirteçler (keratin 14, keratin 5/6, EGFR) ve myoepitelyal belirteçler (SMA, p63) genelde negatiftir. E-kaderin ile vakaların %85-100 arasında kayıp mevcuttur (92). Bu yüzden %15 civarında vakada e-kaderin ile pozitiflik izlenmesi lobüler karsinomu ekarte ettirmez. Ki-67 indeksi genelde düşük olmakla birlikte pleomorfik varyant gibi histolojik derecesi daha yüksek varyantlarda daha fazladır.

### 2.5.3. Tübüler karsinom

Tübüler karsinom, tüm invaziv meme tümörlerinin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Bu grup tümörler tek sıralı lüminal hücreler ile döşeli iyi diferansiye tübül formasyonları ile karakterli histolojik yapıya sahiptirler. T1 evresindeki küçük boyutta meme kanserlerinde sıklık olarak daha fazla rastlanmaktadır (93). Tübüler genel olarak oval-yuvarlak olup angüler şekilli de olabilir. Tümörü oluşturan hücreler, küçük-orta büyüklükte olup belirgin pleomorfizm içermemektedir. Nükleol yapıları belirsizdir. Mitoz az sayıda izlenebilir. Bu tümörün önemli bir özelliği de içinde tübül yapılarını bulunduran hücreden zengin desmoplastik stromadır. Bu tümörlerin radial skar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (94). Tübüler karsinom tanısı için tübül yapılarının tümörün %90 kadarını oluşturması gerekmektedir (95). Eğer bu oran %50-90 arasında ise tümör mikst tip kabul edilip eşlik eden komponent belirtilmelidir. Tübüler karsinomlar hemen her zaman ER ve PR pozitif tümörler olup HER2, EGFR, p-kaderin, p53, HMWK negatiftir (96).

#### 2.5.4. Medüller özellikler gösteren karsinom

Medüller özellikler gösteren karsinom (MK), histopatolojik olarak düzgün ve itici tarzda sınırları olan, sinsityal büyüme paterni ile karakterli, yüksek nükleer dereceli, belirgin lenfoid infiltrasyon gösteren ve belirgin glandüler ya da tübüler yapı göstermeyen tümörlerdir (97). MK, tüm meme karsinomlarının %1 civarını oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 45-52 arasında olup vakaların %26'sı 35 yaşın altında görülmektedir (98). Klasik olarak MK tanısı için tümör kitlesinin %75 ten fazlasının sinsityal paternde olması, tümörün itici tarzda sınır oluşturması, tübüler diferansiasyonun olmaması, stromada belirgin ve diffüz lenfoplazmositik infiltrasyon olması, geniş sitoplazmalı, yuvarlak, yüksek dereceli veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü tümör hücrelerinin varlığı, sık mitoz, atipik dev hücrelerin varlığı tanı kriterleri olarak kullanılmaktadır (99). Bu tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan tümörlerde 'atipik medüller karsinom' ya da 'medüller özellikler gösteren karsinom' terimleri kullanılmaktadır. Bu grup tümörler sıklıkla ER, PR ve HER-2 negatiftir (triple negatif). Değişen oranlarda keratin 5/6 ve 14, SMA, EGFR, P-kaderin, p53 ve caveolin-1 pozitifliği izlenebilir. Yapılan çalışmalarda bu grup tümörlerin moleküler olarak bazal benzeri fenotip gösterdiği bildirilmiştir (100).

#### 2.5.5. Metaplastik karsinom

Metaplastik karsinom, neoplastik epitelin skuamöz hücreli ve/veya kondroid, iğsi, osseöz, rabdomyoid hücreler gibi mezenkimal elemanlara diferansiasyonuyla karakterli bir neoplazidir (101). Bu neoplazi tamamen

metaplastik elemanlardan oluşabileceği gibi karsinom ve metaplastik alanların birlikte bulunmasıyla da izlenebilir. Metaplastik karsinom, tüm invaziv meme karsinomlarının %0,2-5'ini oluşturmaktadır (102). Histopatolojik olarak içerdiği tümör komponentleri nedeniyle çok heterojen bir grup olup WHO 2012'de, düşük dereceli adenoskuamöz karsinom, fibromatozis benzeri metaplastik karsinom, skuamöz hücreli karsinom, içsi hücreli karsinom, mezenkimal diferansiyon gösteren karsinom ve myoepitelyal karsinom olarak alt gruplara ayrılmıştır. İmmünohistokimyasal olarak %90'dan fazla vaka ER, PR ve HER-2 negatiftir. Bazal belirteçler olan keratin 5/6, keratin 14 ve EGFR pozitif olarak izlenmektedir (103). Epitelyal komponentte HMWK pozitif iken LMWK negatiftir. Gen ekspresyon profillerine bakıldığında metaplastik karsinomlar bazal benzeri fenotipte izlenmiştir (104).

#### 2.5.6. Apokrin diferansiyon gösteren karsinom

Sitolojik olarak apokrin özellikler gösteren hücrelerden oluşan tümör grubudur. İnvaziv duktal karsinomlarda fokal apokrin diferansiyon sık görülen bir özellik olmasına rağmen yaygın apokrin diferansiyon invaziv meme karsinomlarının yaklaşık olarak %4'ünü oluşturmaktadır (105). Apokrin diferansiyon invaziv duktal karsinomda görülmekle birlikte tübüler, lobüler, mikropapiller ve medüller karsinomda da görülebilmektedir (106). Ayrıca DKİS ve LKİS'de görülebileceği bildirilmiştir (107). Apokrin hücreler büyük nükleuslu, belirgin nükleollü, geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı dPAS ile pozitif hücrelerdir. Ayrıca intrasitoplazmik lipid depolanması da olabileceği bildirilmiştir

(105). İmmünohistokimyasal olarak apokrin diferansiasyon gösteren hücreler bcl-2 negatif olup GCDFP-15 ile pozitifdir. İleri evre tümörlerde GCDFP-15'te kayıp izlenebilir (108). ER ve PR sıklıkla negatifdir. Ancak ER-alfa36 klonu bu tümörlerde sıklıkla kuvvetli bir şekilde ekspresedir (109). Bu tümörler androjen reseptörü pozitif ve HER-2 amplifikasyonu göstermektedir (110). Gen ekspresyon profiline bakıldığında bu tümörlerin moleküler olarak büyük oranda HER-2 grupla örtüştüğü bildirilmiştir (111).

#### 2.5.7. Müsinöz karsinom

Pür müsinöz karsinomlar tüm invaziv meme karsinomlarının %2 kadarını oluşturmaktadır (112). Genelde 55 yaşın üzerinde görülmektedir (113). Makroskobik olarak itici tarzda büyüme paternine sahip olup yumuşak kıvamdadır. Tümör boyutu 1 cm'den küçük olabileceği gibi 20 cm'in üzerinde de olabilmektedir (113). Müsinöz karsinom, histopatolojik olarak müsin gölcükleri içerisinde yüzen hücre kümeleri ile karakterlidir. Bu hücre kümeleri arasında içerisinde kapiller damarlar bulunduran ince fibröz septalar bulunur. Hücre kümeleri değişik boyut ve şekillerde görülebilir. Bazen tübüler patern izlenebilir. Nükleer atipi belirgin değildir. Az sayıda vakada nükleer atipi ve yüksek mitoz izlenebilmektedir (114). Capella ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda hipersellüler veya tip B müsinöz karsinom olarak tanımlanan grupta kromogranin ve sinaptofizin ekspresyonu gösteren nöroendokrin diferansiasyon mevcutken, tip A müsinöz karsinomlar çok büyük miktarda ekstrasellüler müsin üretimi gösreden nöroendokrin özelliği olmayan neoplastik tümör hücreleri izlenmektedir (115).

Literatürde mikst ya da pür varyantlar tanımlanmıştır (116). Müsinöz karsinoma en sık eşlik eden tümör invaziv duktal karsinomdur. Pür müsinöz karsinom tanısı için %90'ın üzerinde müsinöz komponent izlenmesi gereklidir (114). İmmünohistokimyasal olarak bu tümörler ER ve PR pozitif olup HER-2 negatiftir (113, 117). Androjen reseptörleri düşük seviyede ekspresyon gösterebilmektedir (118). Yapılan moleküler çalışmalarda bu tümörlerin lüminal A grup ile uyumlu gen profiline sahip olduğu belirtilmektedir (104). Pür müsinöz karsinomlar genel olarak iyi prognoza sahip olup düşük lokal ya da uzak rekürrens riskine sahip tümörlerdir (113).

#### 2.5.8. Taşlı yüzük hücre diferansiasyonu gösteren karsinom

Memenin müsin üreten karsinomları arasında yer alan taşlı yüzük diferansiasyonu gösteren karsinomlar, intrasellüler müsin üretimi ile karakterli nükleusu bir tarafa itilmiş görünümde taşlı yüzük morfolojisinde hücrelerle karakterli tümörlerdir. Pür taşlı yüzük hücre morfolojisinde tümörler çok nadir görülürken fokal taşlı yüzük hücre diferansiasyonu daha sık izlenmektedir. Taşlı yüzük hücre diferansiasyonu memenin tüm invaziv karsinomlarında görülebilmesiyle birlikte en sık görüldüğü tip invaziv lobüler karsinomdur (119). İmmünohistokimyasal olarak bu tümörler ER, PR ve GCDFP-15 ile sıklıkla pozitifdir (120).

#### 2.5.9. Nöroendokrin özellik gösteren karsinomlar

Nöroendokrin özellik gösteren karsinomlar, tüm meme karsinomlarının %1'den azını oluşturmaktadır. Vakaların çoğu altıncı ve yedinci dekatta görülmektedir (121). Bu tümörler gastrointestinal sistem ve akciğerdeki nöroendokrin tümörlerle benzer morfolojik özellikler göstermektedir. Nöroendokrin diferansiyasyon subtipleri arasında en sık müsinöz karsinom ve invaziv duktal karsinomda izlenmektedir. WHO 2012'de histopatolojik olarak iyi diferansiye, az diferansiye ve nöroendokrin diferansiyasyon gösteren invaziv karsinom olarak sınıflandırılmıştır. İmmünohistokimyasal olarak iyi ve orta dereceli nöroendokrin tümörlerin %50'si kromogranin ekspres ederken, %16'sı sinaptofizin ekspres etmektedir (121). Az diferansiye nöroendokrin tümörlerin %100'ü NSE ile pozitif boyanırken, kromogranin ve sinaptofizin ile %50 oranında boyanmaktadır (121). ER ve PR iyi diferansiye tümörlerin çok büyük kısmında boyanırken, az diferansiye olanlarda %50'den fazla oranda boyanmaktadır. Moleküler çalışmalarda nöroendokrin diferansiyasyon gösteren solid papiller ve müsinöz karsinomlar lüminal A grup ile örtüştüğü bildirilmiştir.

#### 2.5.10. İnvaziv mikropapiller karsinom

Pür mikropapiller karsinom, tüm meme karsinomlarının yaklaşık %1-2 kadarını oluşturmaktadır (122). Tüm meme kanserlerinin %7,4'ünde mikropapiller patern oluşturan alanlar görülebilmektedir (123). Histopatolojik olarak bu tümörler, ortasında fibrovasküler kor bulundurmayan, etrafı boş stromal boşluklar içerisinde küboidal ya da kolumnar neoplastik hücrelerden

oluşmaktadır. Sitoplazmalar genellikle eozinofilik görünümde olup bazen apokrin özellikte görülebilmektedir. Değişen oranlarda pleomorfizm görülmekle birlikte genelde belirgin değildir. Mitotik aktivite genelde düşük ya da orta derecededir. Nekroz ya da lenfositik infiltrat genelde görülmez. Mikropapiller karsinomu oluşturan neoplastik hücreler ‘ters polarite’ göstererek hücrelerin apikal yüzleri santraldeki boşluğa bakmazken boş olan stromal boşluğa dönüktür. Bu özellik immünohistokimyasal olarak MUC-1 ve EMA ile stromaya bakan yüzlerde boyanma paterni göstermektedir. Mikropapiller karsinomların büyük kısmı ER (%61-100) ve PR (%46-83) pozitifdir (124). Ancak bazı çalışmalarda hormon reseptörlerinin düşük prevalansta eksprese olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (ER %25-32, PR %46-83) (125). HER-2 amplifikasyonu için yine literatürde birbiri ile çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda %100’e kadar varan oranda HER-2 amplifikasyonu bulunmuşken (125), bazı çalışmalarda %10-35’in altında olduğu bildirilmiştir (124). Gen ekspresyon profiline bakıldığında invaziv mikropapiller karsinomlar, luminal A ve B alt grubunda yer aldığı bildirilmektedir (104).

## **2.6. Meme Kanserinin Moleküler Sınıflaması**

Meme kanserinin, Dünya Sağlık Örgütünün 2012 tümör sınıflamasında da bildirildiği gibi, konvansiyonel (geleneksel) tipine kıyasla daha az karşılaşılan çeşitli subtipleri (özel tipleri) bulunmaktadır. Yapılan morfolojik ve moleküler çalışmalarda, bu subtiplerin farklı hormonal profilleri ile tedavi modalitelerine farklı yanıtlar verdikleri ve prognozlarının da farklı olduğu gösterilmiştir (2).

Hatta aynı kanser tipinin aynı tedaviye, farklı hastada farklı yanıt verdiği de saptanmıştır. Bu durum, günümüzde kişiye yönelik tedavi yöntemlerini gündeme getirmiş, tedavi protokollerinin kişiye göre düzenlenmesi gereksinimini doğurmuştur. Özellikle son 20 yılda moleküler çalışmaların artmasıyla meme kanserinin moleküler subtipleri tanımlanmıştır (126). 2000 yılında Perou ve ark. tarafından yapılan çalışmada gen ekspresyon profiline (GEP) dayalı bir moleküler sınıflama yapılmıştır. Bu çalışmada toplam 42 hastaya ait 36 invaziv duktal karsinom, 2 invaziv lobüler karsinom, 1 DKİS, 1 fibroadenom ve 3 normal meme dokusu örneklerinin gen ekspresyon profiline bakarak birbirleri arasında ekspresyonları belirgin farklılık gösteren 496 adet gen ile intrensek gen setini oluşturmuşlardır. Bu intrensek gen seti ile hiyerarşik kümelenmelere bakıp bunları prognoz, tedaviye yanıtları ile korele ederek ‘luminal’ grup, ‘bazal-benzeri’ grup, ‘HER-2 aşırı eksprese eden’ grup ve ‘normal meme benzeri’ grup olarak 4 alt gruba ayırmışlardır (126). Hormon reseptörleri (HR) olan grup luminal sınıf olarak gruplanmış. GEP’e göre meme tümörleri arasında en büyük fark hormon reseptörleri (HR) pozitif olanlarla HR negatif olanlar arasında olduğu saptanmış. Daha sonra aynı grubun çalışmalarında luminal grubu, ER durumu, GEP ve sağ kalıma göre tekrar gruplayarak luminal A ve luminal B olarak tekrar sınıflandırmışlardır (127). Daha sonra birçok grup tarafından yapılan farklı çalışmalarda gen ekspresyon profili, tümör morfolojisi, biyolojik davranış, tedaviye yanıt, prognoz durumu beraber değerlendirilerek moleküler sınıflama üzerinde çalışılarak kişiye yönelik hedef tedavi geliştirme yöntemleri araştırılmaktadır (126-129). Yapılan birçok çalışma sonucu farklı gruplar

tarafından farklı moleküler sınıflamalar önerilmekle birlikte St. Gallen 2012 sınıflaması şu an konsensus olarak kabul görmektedir. Tablo 1’de meme kanserinin moleküler subtiplerinin immünohistokimyasal fenotip özellikleri gösterilmiştir.

**Tablo 1.** 2012 St. Gallen meme kanseri moleküler subtiplerinin immünofenotipik özellikleri

<b>İntrensek Subtip</b>	<b>Klinikopatolojik Tanım</b>
Luminal A	<b>Luminal A</b> ER ve/veya PR pozitif HER-2 negatif Ki-67 düşük (<%15)
Luminal B	<b>Luminal B (HER2 negatif)</b> ER ve/veya PR pozitif HER-2 negatif Ki-67 yüksek (>%15)
	<b>Luminal B (HER2 pozitif)</b> ER ve/veya PR pozitif Ki-67 düşük veya yüksek HER-2 aşırı ekspresyon
HER-2 aşırı ekspresyon	<b>HER-2 pozitif (non luminal)</b> HER-2 aşırı ekspresyon ER ve PR negatif
Bazal benzeri	<b>Triple negatif (duktal)</b> ER ve PR negatif HER-2 negatif

#### 2.6.1. Bazal benzeri karsinomlar

Gen ekspresyon profiline dayanarak yapılan birçok çalışmada ve 2012 St. Gallen sınıflamasında moleküler sınıflamada tanımlanan bazal benzeri meme karsinomları tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %8-37’sini oluşturmaktadır (126, 127). Bazal benzeri fenotip göstermeyen meme tümörlerine göre daha erken yaşta ve premenopozal olarak sık görülmekte olup ortalama

görülme yaşı 47-55'tir (130, 131). Afrikalı Amerikalılarda ve İspanyol kökenlilerde sık olarak görülmektedir (131). Diğer moleküler subtipler arasında aile hikayesi ile en sık olarak ilişkilidir (132). Klinik olarak genellikle ani başlangıçlı olup hızlı büyüme gösterdiğinden yıllık mammografi kontrolleri arasında saptanır (133). Bazal benzeri karsinomların büyük kısmı (%68-86) invaziv duktal karsinom-NOS tiptedir (134). Metaplastik karsinomların ve medüller karsinomların çok büyük kısmı bazal benzeri fenotip gösterdiği bildirilmiştir (135, 136). Bazal benzeri tümörlerin %75-100 oranında yüksek dereceli olduğu bildirilmiştir (130). Histopatolojik olarak bu tümörler itici tarzda invazyon paternine sahip olup geniş coğrafik ya da komedo tipte nekroz izlenebilir. Tümör çevresinde ve içerisinde stromal lenfositik yanıt önemli bir bulgudur. Genelde yüksek dereceli tümörler olduğundan tübül formasyonu genelde görülmez ya da nadirdir. Artmış nükleositoplazmik oranla birlikte belirgin nükleer pleomorfizm, veziküler nükleus ve belirgin nükleol varlığı izlenir. Yüksek mitotik indeks ve çok sayıda apoptotik cisim varlığı mevcuttur (137). İmmünohistokimyasal olarak bu tümörlerin çok büyük kısmı ER, PR ve HER-2 negatiftir. Bazal sitokeratinler olan CK5/6, CK14 ve CK17 bu tümörlerde pozitif olarak izlenmektedir. Bazal benzeri tanısı için kesin bir kriter olmasa da en az iki bazal belirtecin pozitifliği gösterilmesi gerektiğini savunan çalışmalar mevcuttur. EGFR bazal benzeri karsinomlarda yaklaşık %50 oranında boyanan önemli bir belirteçtir. CD44 pozitifliği kök hücre özelliğini göstermesi açısından önemli bir belirteç olup bazal benzeri karsinomlarda yaklaşık %78 oranında boyanmaktadır (137-140). Bazal benzeri karsinomlar uzak organ metastazı, yaşam

süresinin kısalması ve rölatif olarak yüksek mortalite ile ilişkilidir (134, 141, 142). Uzak metastaz olarak en sık beyine ve akciğere metastaz yapmaktadır (143, 144). Tedavide günlük pratikte jenerik neoadjuvan kemoterapi standart tedavi olmasıyla birlikte EGFR, HER-3, HER-4 gibi yüzey reseptörlerine karşı, c-kit gibi tirozin kinaz yolağına yönelik tedavi seçenekleri denenmektedir (137, 141, 145). Bazal benzeri karsinomlara yönelik spesifik bir tedavi seçeneğı olmamakla birlikte bu tümörlerin biyolojik davranışı ile bilgiler arttıkça kişiye yönelik tedavi seçeneklerinin artması hedeflenmektedir.

## **2.7. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler**

### **2.7.1. Morfolojik faktörler**

1. Tümör boyutu: Primer tümör çapı ile lenf nodu metastaz durumu ve sağ kalım oranları ile ilişkili olarak bulunmuştur. Tümör boyutu 1 cm in altında olan tümörlerde rekkürens riski daha olduğu belirtilirken tümör çapı büyüdükçe hem rekürrensin hem lenf nodu ve uzak organ metastaz riskinin arttığı bildirilmektedir (146). Tümör hacminin belirlenmesinde mikroskobik boyutların ölçümünün, makroskobik ölçülen boyuttan prognostik açıdan daha önemli olduğu bildirilmiştir (147).
2. Histolojik tip: İnvaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom arasında prognoz açısından belirgin bir fark bulunmamaktadır. İnvaziv meme karsinomlarının subtipleri arasında tübüler karsinom, saf

müsinöz karsinom, medüller karsinom, papiller karsinom, adenoid kistik karsinom ve sekretuar karsinom invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoza sahipken, taşlı yüzük karsinom, metaplastik karsinom, nöroendokrin özellik gösteren karsinomlar daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmektedir (146).

3. Histolojik derece (grade): Histolojik derecenin en önemli prognostik parametre olduğu bildirilmektedir (148). İlk histolojik derecelendirme sistemi 1928'de Patey ve Scarf tarafından önerilmiş olup daha sonra birçok araştırmacı tarafından farklı sistemler önerilmiştir. Günümüzde en kabul gören ve yaygın olarak kullanılan histolojik derecelendirme sistemi Elston ve Ellis tarafından modifiye edilen 'modifiye Bloom-Richardson' sistemidir (149). Bu sistemde invaziv meme tümörleri, tübül/gland oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı değerlendirilerek derecelendirilmektedir. Bu üç parametre değerlendirilip 1 ile 3 arasında skor verilerek toplamda en az 3 en fazla 9 olmak üzere bir değer elde edilmektedir. Toplam skor 3, 4, 5 ise derece 1 veya iyi diferansiye, skor 6, 7 ise derece 2 veya orta diferansiye, skor 8, 9 ise derece 3 veya kötü diferansiye olarak derecelendirilir. Tablo 2'de modifiye Bloom-Richardson sınıflamasındaki değerlendirmenin nasıl yapılacağını gösterilmektedir.

**Tablo 2. Modifiye Bloom Richardson histolojik derecelendirme sistemi**

<b>Tübül formasyonu</b> (belirgin santral lümen oluşturan glandüler yapılar değerlendirilmeli)				<b>Skor</b>
- Tümörün %75'inden fazla				1
- Tümörün %10-75'i				2
- Tümörün %10'dan az				3
<b>Nükleer pleomorfizm</b> (normal meme epitel boyutu ve şekli ile karşılaştırılmalı)				
- Düzgün sınırlı, küçük, uniform kromatinli nükleus				1
- Orta derecede boyut artışı ve şekil farklılığı, nükleolü seçilebilen veziküler nükleus				2
- Belirgin boyut artışı ve şekil farklılığı, belirgin ve sıklıkla birden fazla nükleolü içeren nükleus				3
Mikroskop saha çapı ve saha alanı	0,44-0,152	0,59-0,274	0,63-0,312	
<b>Mitoz sayısı</b> (tümör periferinde, birbiri ile devamlılık gösteren 10 BBA da sayılmalıdır. Mitoz sayısına göre verilecek skor mikroskopun saha alanına bağlıdır)	0-5	0-9	0-11	1
	6-10	10-19	12-22	2
	>11	>20	>23	3

4. Aksiller lenf nodu (ALN) metastazı: Prognozu etkileyen en önemli parametrelerden biridir. ALN metastazı olan ve olmayan vakaların prognozları arasında belirgin fark olmasıyla birlikte, tutulan ALN sayısı, metastatik odaktaki tümör boyutu, ALN tutulum düzeyi, kapsül dışına invazyon varlığı da prognozu etkileyen faktörlerdir (146). Lenf nodu tutulumunu etkileyen faktörler ise, tümör çapı, lenfositik ya da vasküler invazyon, tümör derecesi, neovaskülarizasyon, S-faz fraksiyonu, DNA ploidi, yaygın intraduktal komponent, ER ve PR durumu, HER-2 aşırı ekspresyonudur (146).
5. İn situ komponent varlığı: İnvaziv duktal karsinoma eşlik eden in situ komponent varlığı durumunda tümörün biyolojik davranışının daha iyi seyrettiğini ileri süren çalışmalar mevcuttur (150).

6. Nekroz: İnvaziv meme karsinomlarında özellikle komedonekroz varlığı, hızlı büyüme ile ilişkili olduğu için özellikle yaygın nekroz varlığı kötü prognostik faktör olarak bildirilmektedir (151).
7. Lenfatik ve vasküler invazyon: Meme dokusu içindeki lenfatik damarlarda tümör invazyonu rekürrens ve ALN tutulum riskini artırdığı bildirilmektedir. Kan damarlarında tümör invazyonu ise tümör boyutu, histolojik derece, histolojik tip, lenf nodu tutulum uzak metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (152).
8. Perinöral invazyon: tümörün histolojik derecesi ile ilişkili olup derece yükseldikçe perinöral invazyon görülme oranı da artmaktadır. Sıklıkla lenfatik invazyon ile birlikte izlenmektedir.
9. İnflamatuar hücre infiltrasyonu: Tümöre eşlik eden yaygın mononükleer hücre infiltrasyonunun yüksek histolojik derece ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (153). Tümör periferinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu olmayan tümörlerin daha az lenf nodu metastazı olduğu ve prognozunun daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (153). Ancak bunun tam tersini savunarak lenfoplazmositer infiltrasyonun iyi prognoz gösterdiğini görüşü ileri sürülmüştür. Örneğin medüller karsinomun daha iyi prognoz göstermesi eşlik eden lenfoplazmositer infiltrasyona atfedilse bile diğer invaziv meme karsinomlar açısından bu durum çelişkilidir.
10. Mikrovasküler yoğunluk: Tümör stromasında vasküler komponentin yoğun olması kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (146).

11. Meme başı ve deri invazyonu: Meme başı tutulumu aksiller lenf nodu metastazı ile ilişkili olarak bulunmuştur (154). Deri invazyonu gösteren meme kanserlerinde sağ kalım oranı düşerken inflamatuvar karsinomda görülen dermal lenf damarlarının invazyonu kötü prognoz göstergesidir (154).
12. Tümörün proliferatif aktivitesi: Mitoz sıklığı, immünohistokimyasal olarak MIB-1 (Ki-67) ile tümörün proliferatif aktivitesi önemli bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (155).
13. Östrojen reseptörü (ER) ve HER-2 reseptör durumu: ER pozitif vakalarda hormon tedavisine yanıt ile kür şansı yükseldiği için ER negatif tümörlere göre prognozunun daha iyi olduğu bilinmektedir. HER-2 aşırı eksprese olan tümörler her ne kadar Herceptin tedavisine iyi yanıt verdiği bilirse de tümör derecesiyle de ilişkili olarak özellikle aksiller lenf nodu metastazı olan hastalarda HER-2 aşırı ekspresyonunun kötü prognoz ilişkili olduğu gösterilmiştir (156).

## **2.8. Meme Kanseri Kök Hücresi**

Son yıllarda özellikle moleküler çalışmaların artmasıyla meme kanserinin moleküler subtipleri de tanımlanmış olup, kanser kök hücre teorisi ortaya atılmıştır (3-5). Kök hücre, birçok hücre tipine farklılaşabilen ve kendini yenileme özelliğine sahip olan bir hücredir. Kök hücreler immatür, özelleşmemiş hücrelerdir. En aktif oldukları dönem embriyonik dönemdir ve vücuttaki tüm dokuların bu hücrelerden oluştuğu öngörülmektedir. Erişkin kök hücreleri,

farklılaşmış dokularda bulunur ve köken aldıkları dokuda var olan tüm hücreleri oluşturma yeteneğini taşırlar. Bu teoriye göre kanserin köken aldığı hücre grubu kendi kendini yenileme ve diferansiasyon yeteneğine sahip olup farklı hastalarda, farklı dönemlerde, farklı oranlarda oluşabilmektedir. Kök hücrenin bu özellikleri, hastalığın seyrinin kişiden kişiye değişmesi, tedavi yanıtının farklılığı, metastaz oranlarının değişkenliği gibi konulara ışık tutmakta ve aynı zamanda tedaviye dirençten sorumlu tutulan bir faktör olarak görülmektedir (4-6). Kanser kök hücrelerinin nasıl oluştuğu hakkında ise çok farklı çalışmalar yapılmış ve değişik görüşler ortaya atılmıştır. Bu görüşlerden biri, aslında bu hücrelerin organizmada embriyonik dönemden beri var olduğu ve değişik etkilerle hayatın bir döneminde aktive olarak kanser hücrelerinin çoğalmasını başlattığıdır (4-6). Diğer bir görüş ise, kanser hücrelerinin oluşuktan sonra bu hücrelerden bazılarının diferansiasyon göstererek fonksiyonel olarak kök hücre özelliği kazandığıdır (4-6). Yapılan moleküler çalışmalarda bu hücreleri tanımlamak için değişik yüzey belirteçleri tanımlanmış, bu hücrelerde CD44, CD24 ve ALDH1 ekspresyonların anlamlı olarak farklılık gösterdiği bulunmuştur (4-6). Buna göre kanser kök hücre fenotipinde olan hücreler CD44 ve ALDH1 eksprese ettiği, CD24 eksprese etmediği gösterilmiştir. Bu yüzey belirteçleri birçok farklı çalışmada sınırlı sayıda farklı meme kanseri subtiplerinde çalışılmış ve kök hücre fenotipinde olan hücrelerin her subtipde farklı oranlarda bulunduğu gösterilmiştir (3, 7). Kök hücre fenotipi gösteren meme kanserlerinde tedaviye yanıtın azaldığı, metastaz potansiyelinin arttığı ve bu yüzden bu durumun prognozu olumsuz etkilediği öne sürülmüştür (4-6, 8-10). Primer meme kanserlerindeki kök hücre havuzlarının,

meme kanseri subtiplerinin biyolojisi ile ilişkili olabileceği ve metastatik lezyonlarda değişmeden kalabileceği de bildirilmiş olup bazı çalışmalarda metastatik odakta bu belirteçleri eksprese eden hücrelerin, sayıca daha fazla olduğu belirtilmiştir (8, 11).

## **2.9. Meme Kanseri Kök Hücre Belirteçleri**

### **2.9.1. CD24**

İnsandaki CD24 geni kromozom 6q21'de lokalize olup allelik polimorfizm göstermektedir (157). CD24 gen ürünü, ağırlığı 30-70 kDa arasında değişen, 27 adet aminoasitten oluşan, yoğun glikozile protein korlar bulunduran, fosfotidil inositol bir ağ ile hücre membranına bağlanan hücre yüzey proteini. CD24 hücre proliferasyonunun düzenlenmesi, hücreler arası etkileşim ve adezyon molekülü olarak rol oynadığı düşünülmektedir (158). CD24, P-selektin eksprese eden aktive endotelial hücrelere veya trombositlere monositlerin ve nötrofillerin adezyonunu desteklemektedir (159). Kemik iliğinde CD24'ün pre-B lenfositlerin maturasyonu ve proliferasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (160). Yapılan bir çalışmada CD24 eksikliği olan farelerde B hücre gelişiminde defekt ve artmış nörogenesis olduğu saptanmıştır (161). CD24'ün fonksiyonel olarak P-selektin aracılığıyla tümör metastazında rol oynadığı düşünülmektedir (158, 162). Tümör hücrelerinin birçoğu kanda P-selektin yoluyla trombositlere bağlanmaktadır. Bu bağlanma ile oluşan stabilize trombosit-tümör trombüsü, tümör hücrelerini yıkımdan korumakta olup ekstrasvazasyon ve penetrasyonunu da desteklemektedir.

CD24'ün bu mekanizma ile tümör hücrelerinin metastatik potansiyellerini artırdıkları düşünülmektedir (158, 163, 164). İlk olarak bir B hücre belirleyicisi olarak bilinen CD24'ün renal tübüllerde, keratinositlerde, rejenerasyon kaslarında, gelişmekte olan beyin ve pankreas dokularında varlığı gösterilmiş, erişkin farelerde tükürük bezleri, solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve prostat dokularında da bulunduğu bildirilmiştir (165, 166). CD24 ekspresyonu ve bunun prognostik önemi ile ilgili olarak akciğer, safra kesesi, karaciğer, gastrointestinal sistem, pankreas, prostat, böbrek, over, meme ve nazofarenks karsinomları, koryokarsinom, gliomlar, medulloblastom, santral nörositom, nöroblastom, B hücreli neoplaziler gibi çok sayıda organ tümörlerinde çalışmalar yapılmıştır (158, 162, 165-170). Bu çalışmalarda CD24'ün yüksek ekspresyonu ile sağ kalım süresinin azalması arasında ilişkili olduğu gösterilmiş olup özellikle küçük hücreli dışı akciğer karsinom, intrahepatik kolnajiokarsinom, kolorektal, prostat, over ve meme karsinomlarında önemli bir prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir. Mide ve kolon karsinomlarında CD24'ün tümör komşuluğundaki normal mukozada zayıf fokal ekspresyon olduğu izlenirken, safra kesesi ve over karsinomlarında normal mukozada hiç ekspresyon görülmemiştir. Malign tümörlerde CD24'ün ekspresyonu ve ekspresyon derecesinin, benign tümörlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca malign tümörlerde sitoplazmik boyanma paterninin membranöz boyanma paternine göre daha anlamlı ve prognostik öneme sahip olduğu düşünülmektedir (162). Kolorektal karsinomlarda CD24 ekspresyonunun incelendiği başka bir çalışmada sitoplazmik boyanma paterninin membranöz boyanmaya göre daha anlamlı prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir (169).

İmmünohistokimyasal olarak CD24 ile normal meme dokusunda, duktal epitel hücrelerinin apikal uçlarında membranöz boyanma izlenirken, bazal tabakada ve stromal hücrelerde boyanma saptanmadığı izlenmiştir (165, 171). İmmünohistokimyasal olarak CD24 ekspresyonu meme tümörlerinde ilk olarak Fogel tarafından incelenmiş olup memenin malign tümörlerinde benign tümörlere göre daha fazla ekspresyon olduğu saptanmıştır (167). DKİS’de boyanma luminal kenarlarda ve lümendeki sekresyon materyalinde izlenirken, invaziv duktal karsinomlarda sitoplazmik boyanma izlenmektedir. CD24 ile sitoplazmik boyanma paterni varlığının malign süreçlerde yardımcı bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (163, 165, 167, 171). Bunlara ek olarak yukarıda bahsedildiği üzere kanser kök hücre fenotipi gösteren tümör hücrelerinde CD24 ekspresyonun kaybı ile birlikte CD44 ekspresyon pozitifliği birlikte gösterilmelidir (4, 5, 7).

#### 2.9.2. CD44

İnsandaki CD44 geni kromozom 11p13’te lokalizasyon göstermekte olup iki ekzon grubundan oluşur. İlk grup 1-5 ve ikinci grup 16-20 ekzonları içerir ve bu ikisi standart izoform (CD44s) olarak tanımlanan transkript kodlayan form şeklinde birbirine bağlanır. CD44s, 37 kDa moleküler ağırlığa sahip olup 363 aminoasitten oluşmaktadır. CD44 gen ürünü protein, 72 aminoasitlik sitoplazmik kısım (C-terminal), 21 aminoasitlik transmembran kısım ve 270 aminoasitlik ekstrasellüler alan içeren üç bölgeden oluşur. CD44s’e alternatif olarak 10 adet değişken ekzon olarak bilinen ekzon 6-15 (v1-10 olarak da bilinir) eklenebilir. Bu değişken ekzonların içerdiği moleküller ve onların peptid ürünleri CD44v olarak

adlandırılmaktadır (172-174). CD44 glikoprotein molekül ailesinin bir üyesi olup malign transformasyon sürecinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere giden tipik bir hücre adezyon proteindir (174). Neoplastik bir hücrenin metastazı için gereken adezyon kaybı, penetrasyon, ekstrasellüler matriks invazyonu, vasküler sisteme giriş gibi süreçlerde CD44 gibi adezyon reseptörlerinin bu süreçlerde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir (172, 175). CD44'ün primer fizyolojik görevi, hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonunu sağlayarak organ ve dokuların yapısını korumaktır. Bazı varyant izoformlarının lenfosit aktivasyonunda etkili oldukları düşünülmektedir. Diğer tüm adezyon proteinleri gibi CD44 de hücreler arası ve hücre-matriks etkileşimleri, hücre motilitesi, migrasyonu, diferansiasyonu, hücre sinyalizasyonu ve gen transkripsiyonunda görevlidir (172, 173). Farklı hücreler tarafından salınan ve kemotaksisi uyaran bir sitokin olan osteopontin ve CD44 ekspresyonu tümör hücrelerinin spesifik bölgelere migrasyonuna ve metastazına neden olabilmektedir (176). CD44 ve osteopontin arasındaki etkileşimin lenfatik yolla metastaz ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (177). Genellikle çoğu epitelyal ve non-epitelyal dokular CD44s eksprese ederken ekzon v6, v9 ve v4 e karşı daha sınırlı reaksiyon gözlenmiştir (178). Meme ve pankreas duktuslarında v6, normal ürotelyumda ise v4 izoformlarının ekspresyon varlığı saptanmıştır (179, 180). CD44v6 ve v9 izoformlarının meme parankiminde hücreler arası, hücre-matriks etkileşiminden sorumlu oldukları düşünülmektedir (181). İnvaziv meme kanserlerinde yapılan bir çalışmada, tümör komşuluğundaki normal meme epitelinde lüminal hücreler CD44s eksprese

ederken, CD44v6 ile ekspresyon göstermediği izlenmiştir. Normal myoepitelyal hücreler ise her iki antikoru da eksprese ettiği gösterilmiştir. Vakaların çoğunda ise CD44v6 ile membranöz paternde, orta ya da kuvvetli şiddette boyanma izlendiği bildirilmiştir (182). İnvaziv duktal karsinomlarda, varyant izoformların tümörün periferinde kuvvetli ekspresyon gösterdiği izlenmiş ve CD44'ün tümörü hücrelerinin adezyon ve invazyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak yapılan farklı çalışmalarda meme karsinomlarında CD44v6 ekspresyonu ve prognoz arasındaki ilişki açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur (183, 184). CD44'ün metastaz ile ilişkisi konusunda birçok araştırma yapılmış olup yüksek CD44 (özellikle CD44s izoformu) ekspresyonunun tümörün metastatik potansiyeli ile korele olduğu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (172-174). Ayrıca CD44v6 izoformunda metastaz potansiyeli ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (174, 185). Meme kanseri kök hücre fenotipi gösteren tümör hücreleri CD44 ekspresyonu ile beraber CD24 kaybı göstermektedir (4, 5, 7).

### 2.9.3. ALDH1

İnsanda tanımlanmış 12 adet aldehit dehidrogenaz (ALDH1) geni bulunmaktadır. Bu genler farklı kromozomlar üzerinde lokalize olup alifatik ve aromatik aldehitleri okside eden bir grup enzimi kodlamaktadır. Metabolik hastalıklar ve klinik problemler genellikle ALDH1, ALDH2, ALDH4, ALDH10 ve süksinik semialdehit dehidrogenaz (SSDH) genlerindeki mutasyonlar ile ilişkilidir (186). ALDH1, beyin ve kan hücreleri de dahil olmak üzere birçok dokuda sitoplazmik bir enzim olarak bulunmaktadır. Bu enzim yüksek oksidasyon

aktivitesine sahip olmakla birlikte gen ekspresyonunda ve doku diferansiasyonunda modölatör olarak rol oynayan retinoik asitin oluşmasında primer olarak görevlidir. ALDH1 geni, androjen reseptörü negative olan testiküler feminizasyonlu hastaların genital dokularında ekspresyon göstermemektedir (187). Bu durum ALDH1 geninin androjen reseptörü varlığında aktive olduğunu ve testiküler gelişim olabilmesi için retinoik asitin ALDH1 tarafından üretilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Chute ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ALDH1'in retinolü retinoik asite oksidasyonu yanı sıra kök hücrelerin erken diferansiasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (188). Fare ve insanlarda yapılan çalışmalar da hematopoetik ve nöral kök/progenitör hücrelerde yüksek ALDH1 aktivitesi saptanmıştır (189-191). Multipl myelom ve akut myeloid lösemi vakalarındaki tümör hücrelerinde de artmış ALDH1 aktivitesine sahip kök hücre popülasyonu gözlenmiştir (192, 193). Bu yüzden ALDH1 aktivitesi hem normal hem de malign kök hücre ve progenitör hücreleri saptamak açısından sık kullanılan bir belirteçtir (194). Yapılan birçok çalışmada ALDH1 meme karsinomlarında kök hücre belirteci olarak kullanılmış ve kötü prognoz ile ALDH1 ekspresyonu arasında güçlü ilişki olduğu bildirilmiştir (5, 6, 194).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Olguların Seçilmesi**

Bu çalışmaya 2007-2015 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında değerlendirilen mastektomi, lumpektomi, meme eksizyonel biyopsi ve meme iğne biyopsi materyallerinde tanı alan tüm primer invaziv meme karsinom subtipleri taranarak toplam 167 vaka dahil edilmiştir. Bu vakaların histolojik tiplere göre dağılımı; 20 İnvaziv duktal karsinom - derece 3, 20 invaziv duktal karsinom – derece 2, 10 invaziv duktal karsinom – derece 1, 29 invaziv lobüler karsinom, 13 bazal benzeri karsinom, 12 mikropapiller karsinom, 5 medüller özellikler gösteren karsinom, 18 müsinöz karsinom, 13 tübüler karsinom, 5 metaplastik karsinom, 6 apokrin diferansiyasyon gösteren invaziv karsinom, 3 nöroendokrin özellikler gösteren karsinom, 1 taşlı yüzük hücreli karsinom, 10 DKİS ve 2 lobüler neoplazi şeklindedir. Vakalara ait klinik bilgiler hastane otomasyon sisteminden ve onkoloji klinik takip dosyalarından elde edilmiştir. Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, hormon reseptör profili ile ilgili bilgiler ise hastalara ait patoloji raporlarından elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen vakalardan öncelikle olguların Hematoksilen-Eozin boyalı preparatlarından immünohistokimya çalışması için uygun bloklar seçilmiştir. Bu seçim yapılırken yeterli miktarda tümör hacmi içermesi, doku fiksasyonunun yeterliliği, nekroz oranının miktarı, normal çevre meme dokusu varlığı, artefakt oluşturabilecek etkenler (koter artefaktı, katlanma artefaktı gibi) dikkate alınarak değerlendirme yapılmıştır.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12 Ekim 2015 tarihinde 25 numaralı karar ile yerel etik kurulu onayı alınmıştır.

### 3.2. Işık Mikroskopik İnceleme

#### 3.2.1. İnvaziv meme karsinomlarının derecelendirilmesi

İnvaziv meme tümörlerinin derecelendirilmesinde modifiye Bloom-Richardson derecelendirilme sistemi kullanılmıştır. Bu sisteme göre tümörün oluşturduğu tübül formasyonu, tümör hücrelerinin nükleer pleomorfizmi ve mitoz sayısına göre skorlanarak derecelendirilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** İnvaziv meme karsinomlarının derecelendirilmesi

<b>Tübül formasyonu:</b> 1 puan: Tümörde >% 75 tübül formasyonu var. 2 puan: Tümörde % 10-%75 arasında tübül formasyonu var. 3 puan: Tümörde <% 10 tübül formasyonu var.
<b>Nükleer pleomorfizm*:</b> 1 puan: Nükleusların çaplarında ve şekillerinde minimal derecede farklılık var. 2 puan: Nükleusların çaplarında ve şekillerinde orta derecede farklılık var. 3 puan: Nükleusların çaplarında ve şekillerinde belirgin derecede farklılık var.
<b>Mitoz sayısı**:</b> 1 puan: 0-7 mitoz/10 büyük büyütme alanı (BBA) 2 puan: 8-16 mitoz/10 BBA 3 puan: >17 mitoz/10 BBA
<b>Derece 1/3:</b> Skor 3, 4 ve 5 <b>Derece 2/3:</b> Skor 6 ve 7 <b>Derece 3/3:</b> Skor 8 ve 9

\*Tümörde izlenen atipinin en fazla olduğu alanlar incelenerek değerlendirildi.

\*\*Çalışmanın yapıldığı mikroskobun alan çapı 0,50 mm ve alan yüzeyi 0,196 mm<sup>2</sup> idi.

### 3.2.2. İnvaziv meme karsinomlarının evrelenmesi

İnvaziv meme karsinomları evrelemesi “American Joint Committee on Cancer (AJCC)” tarafından bildirilmekle birlikte en son 2016 Ocak ayında güncellenen protokoldeki TNM evrelemesi Tablo 4’te belirtilmiştir.

**Tablo 4.** TNM evrelemesi

<b>Tx:</b> Primer tümör ölçülemiyor
<b>T0:</b> Primer tümöre ait bulgu yok
<b>Tis:</b> Duktal karsinoma in situ
<b>T1:</b> Tümörün en büyük çapı $\leq 2$ cm T1a: Tümörün en büyük çapı $\leq 0,5$ cm T1b: Tümörün en büyük çapı 0,5–1 cm arasında T1c: Tümörün en büyük çapı 1–2 cm arasında
<b>T2:</b> Tümörün en büyük çapı 2-5 cm arasında
<b>T3:</b> Tümörün en büyük çapı $\geq 5$ cm
<b>T4:</b> Tümör her çapta olabilir. Göğüs duvarı ya da deriye direkt yayılım var. T4a: Göğüs duvarına yayılım var. T4b: Meme derisinde ödem veya ülserasyon ya da aynı taraf meme derisinde satellit nodül var. T4c: T4a ve T4b birlikte T4d: İnflamatuvar karsinom
<b>Nx:</b> Rejyonel lenf nodu değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış, çıkarılmamış)
<b>N0:</b> histolojik olarak lenf nodu metastazı yok
<b>N0 (i-):</b> histolojik olarak lenf nodu metastazı yok, İHK negatif
<b>N0 (i+):</b> tümör hücreleri 0,2 mm’den az ve 200 hücreden az (histolojik veya İHK olarak)
<b>N0 (mol-):</b> histolojik olarak ve moleküler çalışmalarda (RT-PCR) lenf nodu metastaz yok
<b>N0 (mol+):</b> moleküler olarak pozitif ancak histolojik ya da İHK ile negatif lenf nodu
<b>N1mi:</b> mikrometastaz (0,2 mm’den ve/veya 200 hücreden fazla ancak 2 mm’den az)
<b>N1a:</b> 1-3 aksiller lenf nodu pozitif (en az bir lenf nodu 2 mm’den büyük)
<b>N2a:</b> 4-9 aksiller lenf nodu pozitif (en az bir lenf nodu 2 mm’den büyük)
<b>N3a:</b> 10 veya daha fazla lenf nodu pozitif (en az bir lenf nodu 2 mm’den büyük)
<b>M0:</b> uzak organ metastazı yok
<b>M1:</b> uzak organ metastazı var (histolojik olarak en az 0,2 mm)

### 3.3. İmmünohistokimyasal İnceleme

Çalışmaya dahil olan tüm dokular formalin ile tespit edilmişti. Olguların Hematoksilen-Eozin boyalı preparatlarından seçilen parafin bloklardan ALDH1, CD24 ve CD44 ekspresyonlarını belirlemek amacıyla kesitler hazırlandı. Her lama aynı tanı grubuna ait iki vaka ve pozitif kontrol kesiti alındı.

#### 3.3.1. ALDH1

Anti-ALDH1 antikoruna (EP1933Y, ab52492, ABCAM) IgG izotipinde monoklonal bir antikor olup insan ALDH1a1'in C-terminal kısmı ile immünojenik reaksiyon vermektedir. Antikorlar kullanılmadan önce 1/100 oranında dilüe edildi. Biotinlenmiş bağlayıcı (sekonder) antikor, streptavidin-biotin kompleksi ve kromojen olarak kullanılan 3,3'-diaminobenzidin (DAB) ticari kullanıma hazır kitler şeklinde idi. ALDH1 pozitif kontrolü için normal karaciğer dokusu ve normal meme dokusu kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyama streptavidin-biotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak yapıldı.

Hazırlanan parafin doku kesitleri ALDH1 antikoruna ile aşağıdaki prosedüre göre boyandı:

1. Polilizinli pozitif şarjlı lamlara alınarak 4 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı.
2. Ventana Benchmark XTIHC/ISH model otomatik boyama cihazıyla EZprep solüsyonunda 75°C ve 76°C'de 4'er dakika inkübe edilerek deparafinizasyon yapıldı.

3. Citrate buffer pH 6 olan antijen retrieval solüsyonunda short 8 dakika, mild 36 dakika, standart 60 dakika şeklinde antijen açma işlemi uygulandı.
4. ALDH1 antikoru (ABCAM marka, rabbit monoclonal, clone EP1933Y) 1/100 dilüsyon oranıyla 32 dakika inkübasyon yapıldı.
5. Deteksiyon kiti olarak Ventana marka UW universal DAB uygulandı.
6. Counterstain olarak cihazın kendi Ventana marka hematoksileninde 8 dakika bekletildi.
7. Postcounterstain olarak Ventana marka Bluring Reagent solüsyonunda 4 dakika bekletildi.
8. Dehidrasyon için kesitler sırasıyla %90, %95 ve %100'lük alkollerde 5'er dakika tutuldu.
9. Ksilolde şeffaflaştırıldı.
10. Doku kesitleri Entellan (Thermo) kullanılarak kapatıldı.

### 3.3.2. CD44 ve CD24

Anti-CD44 antikoru (EPR1013Y, ab51037, ABCAM) IgG izotipinde monoklonal bir antikor olup anti-CD24 antikoru (8.B.76, ab31622, ABCAM) IgG1 izotipinde monoklonal bir antikordur. Her iki antikor da kullanılmadan önce 1/100 oranında dilüe edildi. CD24 antikoru için biyotinlenmiş bağlayıcı (sekonder) antikor, streptavidin-biyotin kompleksi ve kromojen olarak kullanılan 3,3'-diaminobenzidin (DAB) ticari kullanıma hazır kitler şeklinde idi. CD24 pozitif kontrolü için normal meme dokusu ve derece 1 invaziv duktal karsinom

tanılı tümör blokları kullanıldı. CD44 antikoru için boyanma yöntemlerinden çözünebilir enzim immün kompleks metodu (alkalen fosfataz-anti alkalen fosfastaz) kullanılmış olup UW alkalen fosfataz (FAST RED) ticari kullanıma hazır kitler şeklinde idi. CD44 pozitif kontrolü için normal meme dokusu ve mesane dokusu kullanıldı.

Hazırlanan parafin doku kesitleri CD44 ve CD24 antikoları ile doublestain metoduyla aşağıdaki prosedüre göre birlikte boyandı:

1. Polilizinli pozitif şarjlı lamlara alınarak 4 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı.
2. Ventana Benchmark XTlHC/ISH model otomatik boyama cihazıyla EZprep solüsyonunda 75°C ve 76°C de 4'er dakika inkübe edilerek deparafinizasyon yapıldı
3. Citrate buffer pH 6 olan antijen retrieval solüsyonunda short 8 dakika, mild 36 dakika, standart 60 dakika şeklinde antijen açma işlemi uygulandı.
4. CD24 antikoru (ABCAM marka, mouse monoclonal, clone 8.B.76) 1/100 dilüsyon oranıyla 44 dakika inkübasyon yapıldı.
5. CD24 antikoru için deteksiyon kiti olarak Ventana marka UW universal DAB uygulandı.
6. CD44 antikoru (ABCAM marka, rabbit monoclonal, EPR1013Y) 60 dakika inkübasyon yapıldı
7. CD44 antikoru için deteksiyon kiti olarak Ventana marka UW universal FAST RED uygulandı.

8. Counterstain olarak cihazın kendi Ventana marka hematoksisleninde 8 dakika bekletildi.
9. Postcounterstain olarak Ventana marka Bluring Reagent solusyonunda 4 dakika bekletildi
10. Dehidrasyon için kesitler sırasıyla %90, %95 ve % 100'lük alkollerde 5'er dakika tutuldu.
11. Ksilolde şeffaflaştırıldı.
12. Doku kesitleri Entellan (Thermo) kullanılarak kapatıldı.

### **3.4. İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi**

Her üç antikör için de tümör kesitinin tüm alanları x10, x20 ve x40 büyütme oranlarında incelenmiştir.

#### **3.4.1. ALDH1**

ALDH1 için tümör hücrelerindeki sitoplazmik immün reaksiyon paterni spesifik olarak kabul edildi. Bu boyanma paterni boyanma şiddeti ve toplam tümör alanının boyanma yüzdesi değerlendirilerek skorlandı. Boyanma şiddeti hafif, orta ve kuvvetli olarak derecelendirilirken, boyanma yüzdesi tüm tümör alanının %5'ten azı veya seyrek (tek tek) boyanan, tümör alanının %5-25'i ve tümör alanının %25'ten fazlası olmak üzere derecelendirildi (7, 195). Tümör hücrelerinin yarı kantitatif olarak skorlanması aşağıdaki kriterlere göre yapıldı.

Negatif (-): tümör hücrelerinde hiç boyanmanın olmaması veya seyrek (tek tek) hücrede hafif şiddette boyanma

- 1 (+): seyrek hücrede veya tümör hücrelerinin %5'ten azında orta veya kuvvetli şiddette boyanma
- 2 (+): tümör hücrelerinin %5-25'inde orta veya kuvvetli şiddette boyanma
- 3 (+): tümör hücrelerinin %25'ten fazlasında orta veya kuvvetli şiddette boyanma

#### 3.4.2. CD24 ve CD44

CD24 için tümör hücrelerinde sitoplazmik immün reaksiyon paterni spesifik olarak kabul edilirken, CD44 için membranöz boyanma spesifik olarak kabul edildi (11). Bu iki antikor immühistokimyasal olarak double stain yöntemiyle birlikte çalışılarak tümör hücrelerindeki CD24/44 boyanma paterni aynı anda değerlendirildi. Buna göre kanser kök hücre profili ile ilişkili olan CD44 eksprese edip CD24 ekspresyonunda kayıp gösteren tümör hücreleri tümör kesitindeki boyanma oranına göre değerlendirildi. Buna göre %10'un altında ya da tek tek (seyrek) hücrede boyanma, %10-50 arasında boyanma ve %50'nin üzerinde boyanma olup olmamasına göre skorlandı (7, 195). CD24+/44- hücreler ve CD24-/44- olan hücreler negatif olarak kök hücre ile ilişkili olmadığı için negatif olarak değerlendirildi. CD24-/44+ profili gösteren vakalar pozitif olarak değerlendirilip bu vakalarda CD24+/44- ve CD24-/44- hücrelerin oranları dikkate alınmadı. Tümör hücrelerinin yarı kantitatif olarak skorlanması aşağıdaki kriterlere göre yapıldı.

Negatif (-): CD24+/44- ve CD24-/44- profili gösteren vakalar

- 1 (+): tek tek (seyrek) ya da %10'un altında hücrede CD24-/44+ profili

2 (+): %10-50 arasında hücrede CD24-/44+ profili

3 (+): %50'nin üzerinde hücrede CD24-/44+ profili

### 3.5. İstatistiksel İnceleme

İmmünohistokimyasal uygulama sonrasında ALDH1 ve CD24/44 boyanmaları ALDH1 skor 1 ve CD24/44 skor 1 olarak yukarıda belirtildiği gibi skorlandı. Daha sonra tüm antikorlar için pozitif (+1, +2, +3) olan skorlar birleştirilerek pozitif ve negatif olmak üzere ikinci bir skor elde edilerek ALDH1 skor 2 ve CD24/44 skor 2 elde edildi. Hasta yaşı 40 yaş altı, 40-60 yaş arası ve 60 yaş üzeri, tümör çapı 2 cm altı, 2-5 cm ve 5 cm üzeri, tümör evresi erken evre (evre I ve IIA), ara evre (evre IIB) ve ileri evre (evre IIIA, IIIB ve IV) olarak kendi içerisinde gruplandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm invaziv meme kansinomlarının subtipleri kendi içerisinde ayrı bir grup olarak değerlendirilip incelenmekle birlikte invaziv duktal kansinom ve invaziv duktal kansinom dışı diğer subtipler olarak iki grup olarak da karşılaştırılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede bazal benzeri fenotip gösteren invaziv duktal kansinomlar histolojik tip olarak invaziv duktal kansinom grubunun içerisinde değerlendirildi. Ancak her subtip kendi içerisinde değerlendirilirken bazal benzeri fenotip gösteren invaziv duktal kansinomlar ayrı bir grup olarak kendi içerisinde değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm invaziv kansinomlar hormon reseptör profili ve HER-2 amplifikasyon durumuna göre 2012 St. Gallen sınıflaması göz önüne alınarak 4 gruba ayrılarak incelendi. Bu sınıflama aslında gen ekspresyon

profiline göre yapılan bir kategorizasyon olmakla birlikte sınıflamada yer alan grupların immünohistokimyasal olarak hormon reseptör ve HER-2 fenotipine göre gruplandı. Bu moleküler sınıflamaya göre ER (+), PR (+), HER-2 (-) profili luminal A, ER (+), PR (+), HER-2 (+) profili luminal B, ER (-), PR (-), HER-2 (+) profili HER-2 grubu, ER (-), PR (-), HER-2 (-) profili gösteren vakalar ise bazal benzeri fenotip gösteren üçlü negatif ve bazal benzeri olmayan üçlü negatif olarak gruplanarak incelendi.

Antikor boyanmalarından elde edilen skorlar hasta yaşı, histolojik tip, tümör çapı, tümör derecesi, evre, hormon reseptör profili, bölgesel lenf nodu tutulumu, uzak metastaz/nüks durumu ve sağkalım ile ilişkisi yukarıda bahsedilen gruplarla birlikte değerlendirildi.

Verilerin analizi için SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Niceliksel değişkenler ortalama, standart sapma ve ortanca; niteliksel değişkenler ise frekans dağılımı ve yüzde ile sunuldu. İstatistiksel karşılaştırmada niceliksel değişkenler için normal dağılıma uymadığından Kruskal-Wallis Testi ve Bonferoni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı, niteliksel değişkenler için ki-kare testi kullanıldı.  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier Analizi ile değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda primer invaziv epitelyal meme tümörleri subtipleri olan invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom, bazal benzeri karsinom, medüller karsinom, mikropapiller karsinom, müsinöz karsinom, apokrin karsinom, metaplastik karsinom, nöroendokrin karsinom, tübüler karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve intraduktal lezyonlar olan DKİS ve lobüler neoplazi tanılı vakalar olarak gruplandırılmıştır.

Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde 60 yaşın üzerindeki 50 vakanın 12 (%24)'si, 40-60 yaş arasındaki 101 vakanın 30 (%29,7)'u, 40 yaş altındaki 17 vakanın 7 (%41,2)'si ALDH1 skor 2'si pozitif olarak saptanmıştır. CD24/44 skor 2 ise, 60 yaşın üzerindeki 50 vakanın 3 (%6)'sında, 40-60 yaş arasındaki 101 vakanın 12'sinde (%11,9), 40 yaş altındaki 17 vakanın 3'ünde (%17,6) pozitifdir.

Tümör çapı 5 cm'in üzerinde olan 23 vakanın 9 (%39,1)'u, tümör çapı 2-5 cm arasında olan 86 vakanın 31 (%36)'i, tümör çapı 2 cm'in altında olan 57 vakanın 9 (%15,8)'u ALDH1 skor 2'si pozitif olarak saptanmıştır. CD24/44 skor 2 ise, tümör çapı 5 cm üzerinde olan 23 vakanın 3 (%13)'ünde, tümör çapı 2-5 cm arasında olan 86 vakanın 10 (%11,6)'unda, tümör çapı 2 cm'in altında olan 57 vakanın 5 (%8,8)'inde pozitifdir.

Tümör derecesi 3 olan 64 vakanın 23 (%35,9)'ünde, tümör derecesi 2 olan 67 vakanın 20 (%29,9)'sinde ve tümör derecesi 1 olan 32 vakanın 6 (%18,7)'sında ALDH1 skor 2 pozitif olarak saptanmıştır. CD24/44 skor 2 ise, tümör derecesi 3 olan 64 vakanın 15 (%23,4)'inde, tümör derecesi 2 olan 67 vakanın 2 (%3)'sinde ve tümör derecesi 1 olan 32 vakanın 1 (%3,1)'inde pozitifdir.

Tümör evresi ileri evre olan 7 vakanın 2 (%28,6)'sinde, tümör evresi ara evre olan 64 vakanın 21 (%37,3)'inde, tümör evresi erken evre olan 94 vakanın 26 (%27,7)'sında ALDH1 skor2 pozitif olarak saptanmıştır. CD24/44 skor 2 ise, tümör evresi ileri evre olan 7 vakanın 1 (%14,3)'inde, tümör evresi ara evre olan 64 vakanın 4 (%6,3)'ünde, tümör evresi erken evre olan 94 vakanın 13 (%13,8)'ünde pozitiftir.

ALDH1 skor 2, östrojen reseptörü pozitif olan 119 vakanın 38 (%31,9) inde pozitif olarak izlenirken, östrojen reseptörü negatif olan 37 vakanın 9 (%24,3)'unda pozitif olarak izlenmiştir. CD24/44 skor 2 ise, östrojen reseptörü pozitif olan 119 vakanın 6 (%5)'sında pozitif iken, östrojen reseptörü negatif olan 37 vakanın 10 (%27)'unda pozitif olarak saptanmıştır.

ALDH1 skor 2, HER-2 amplifikasyonu olan 35 vakanın 10 (%28,6)'unda pozitif olarak izlenirken, HER-2 amplifikasyonu olmayan 120 vakanın 37 (%30,8)'sinde pozitif olarak saptanmıştır. CD24/44 skor 2 ise, HER-2 amplifikasyonu olan 35 vakanın 5 (%14,3)'inde pozitif olarak izlenirken, HER-2 amplifikasyonu olmayan 120 vakanın 11 (%9,2)'inde pozitif olarak saptanmıştır.

Bölgesel lenf nodu tutulumu gösteren 72 vakanın 25 (%34,7)'inde, lenf nodu tutulumu göstermeyen 86 vakanın 22 (%25,6)'sinde ALDH1 skor2 pozitif olarak izlenmiştir. CD24/44 skor 2 ise, bölgesel lenf nodu tutulumu gösteren 72 vakanın 6 (%8,3)'sında, lenf nodu tutulumu göstermeyen 86 vakanın 10 (%11,6)'unda pozitif olarak izlenmiştir.

Uzak organ metastazı gösteren 14 vakanın 4 (%28,6)'ünde, uzak organ metastazı göstermeyen 143 vakanın 51 (%30,1)'inde ALDH1 skor 2 pozitif olarak

izlenmiştir. Takipte ek malignite saptanan 4 hastanın birinde (%25) ALDH1 skor 2 pozitifdir. CD24/44 skor 2 ise, uzak organ metastazı gösteren 14 vakanın 1 (%7,1)'inde, uzak organ metastazı göstermeyen 143 vakanın 16 (%11,2)'sında pozitiflik saptanmıştır. Takipte ek malignite saptanan 4 hastanın birinde (%25) CD24/44 skor 2 pozitif izlenmiştir.

Klinik takip sırasında ölen 8 hastanın 3 (%37,5)'ünde, yaşayan 140 hastanın 41 (%29,3)'inde ALDH1 skor2 pozitif izlenmiştir. CD24/44 skor 2 ise, ölen 8 hastanın 2 (%25)'sinde, yaşayan 140 hastanın 15 (%10,7)'inde pozitifdir. 20 hastanın klinik takibine ulaşamadığından yaşam süresi değerlendirilememiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm invaziv meme karsinomları, invaziv duktal karsinomlar ve invaziv meme karsinomlarının diğer subtipleri olarak 2 gruba ayrılarak incelendiğinde, 63 adet invaziv duktal karsinom vakasının 24 (%38,1)'ünde ALDH1 skor 2 pozitif olarak izlenmiştir. İnvaziv duktal karsinom harici diğer tüm subtip grubu olan 93 vakanın 24 (%25,8)'ünde ALDH1 skor2 pozitifdir. CD24/44 skorlarına bakıldığında 63 adet invaziv duktal karsinom vakasının 9 (%14,3)'unda, invaziv duktal harici diğer tüm subtip grubu olan 93 vakanın 9 (%9,7) unda pozitiflik saptanmıştır. Bu grupta bazal benzeri karsinom grubu histolojik tip olarak invaziv duktal karsinom grubu içerisinde incelenmiş olup her bir subtip kendi içerisinde değerlendirilirken bazal benzeri fenotip gösteren invaziv duktal karsinomlar ayrı bir grup olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm invaziv meme karsinomları 2012 St. Gallen moleküler sınıflamasının immünohistokimyasal fenotipine olarak gruplanarak

incelendiğinde (Tablo 5), lüminal A grubundaki 96 vakanın 30 (%31,3)'u, lüminal B grubundaki 22 vakanın 8 (%36,4)'i, HER-2 grubundaki 12 vakanın 1 (%8,3)'i, bazal benzeri gruptaki 13 vakanın 6 (%46,2)'sı ALDH1 skor 2 pozitifdir. CD24/44 skor 2'ye bakıldığında lüminal A grubundaki 96 vakanın 4 (%4,2)'ü, lüminal B grubundaki 22 vakanın 2 (%9,1)'si, HER-2 grubundaki 12 vakanın 2 (%16,7)'si, bazal benzeri gruptaki 13 vakanın 6 (%46,2)'sı pozitif olarak değerlendirilmiştir.

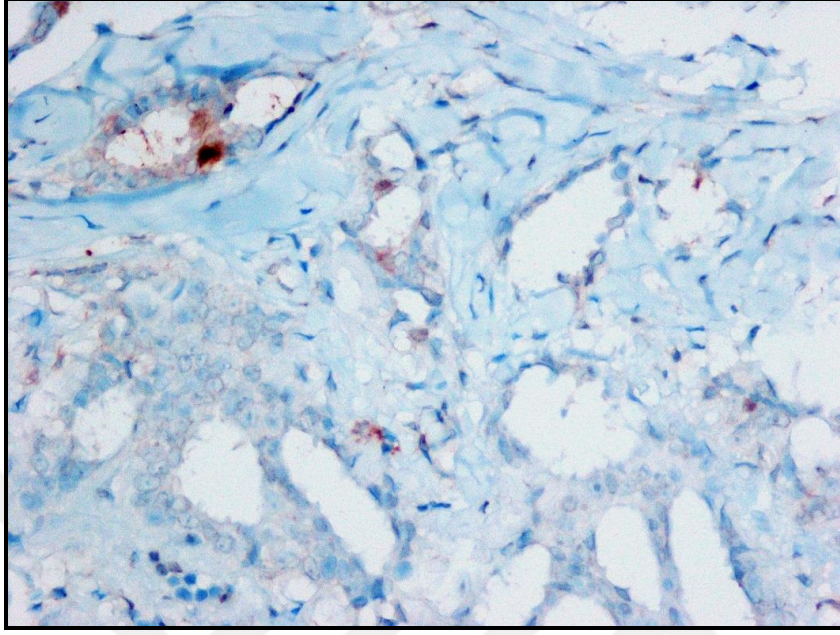
**Tablo 5.** 2012 St. Gallen moleküler sınıflamasına göre vakalarımızın dağılımı

	Vaka sayısı	ALDH1 skor 2 (-)	ALDH1 skor 2 (+)	CD24/44 skor 2 (-)	CD24/44 skor 2 (+)
<b>Lüminal A</b>	<b>96</b>	<b>66</b> (%68,8)	<b>30</b> (%31,3)	<b>92</b> (%95,8)	<b>4</b> (%4,2)
<b>Lüminal B</b>	<b>22</b>	<b>14</b> (%63,6)	<b>8</b> (%36,4)	<b>20</b> (%90,9)	<b>2</b> (%9,1)
<b>HER-2</b>	<b>12</b>	<b>11</b> (%91,7)	<b>1</b> (%8,3)	<b>10</b> (%83,3)	<b>2</b> (%16,7)
<b>Bazal benzeri</b>	<b>13</b>	<b>7</b> (%53,8)	<b>6</b> (%46,2)	<b>7</b> (%53,8)	<b>6</b> (%46,2)
<b>Üçlü negatif (bazal benzeri olmayan)</b>	<b>12</b>	<b>10</b> (%83,3)	<b>2</b> (%16,7)	<b>10</b> (%83,3)	<b>2</b> (%16,7)

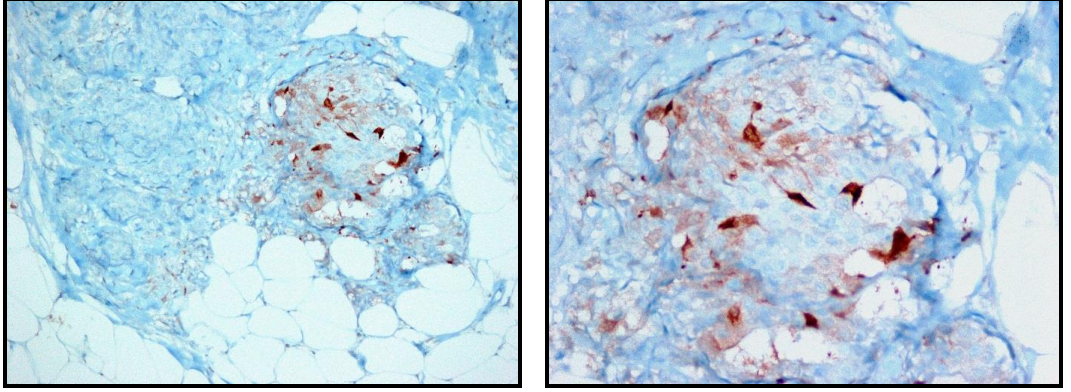
#### 4.1. İnvaziv Duktal Karsinom (50 Vaka)

İnvaziv duktal karsinom tanılı toplam 50 vakanın 20 tanesi derece 3, 20 tanesi derece 2, 10 tanesi derece 1 olarak derecelendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 49,9 olup yaş aralığı 24-83 arasında değişmektedir. Tümör çapı, tümör evresi, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, sağ kalım süresi, ALDH1, CD24/44 skorları ve oranları Tablo 6'da verilmiştir. Bazal benzeri fenotip gösteren invaziv duktal karsinom vakaları ayrı bir grup olarak değerlendirilmiş olup tabloda yer almamıştır. Dört hastada uzak organ metastazı izlenmiş olup bir hastada takipte over kanseri saptanmıştır. ALDH1 skorlarına bakıldığında 32 hastada boyanma izlenmemiş olup 14 hastada

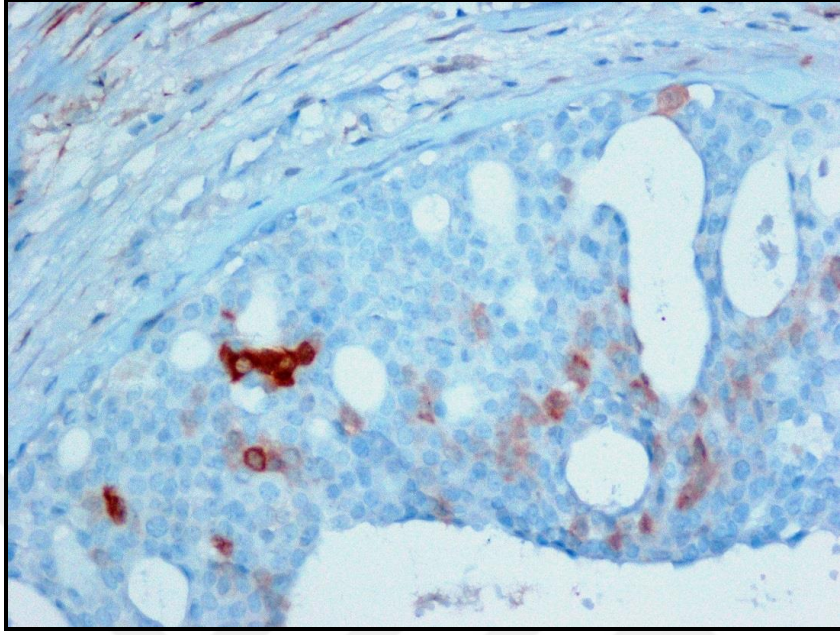
(+1), 3 hastada (+2) ve 1 hastada (+3) boyanma izlenmiştir. CD24/44 skorlarına bakıldığında 48 hastada boyanma izlenmemişken 2 hastada (+1) boyanma izlenmiştir. Bu iki hastanın ALDH1 skorları da (+1) olarak değerlendirilmiştir. Uzak organ metastazı gösteren dört hastanın birinde ALDH1 skoru (+1) olarak izlenmiş olup bu hastada CD24/44 skoru negatiftir. Tümör çapı 5 cm'in üzerinde olan 4 vakanın ikisinde ALDH1 skoru (+1) olup birinde (+2)'dir. Diğer bir vakada ise negatiftir. Bu 4 vakanın hepside CD24/44 skorları negatiftir. Tümör çapı 2-5 cm arasında olan 26 vakanın 9 unda ALDH1 skor 2'si pozitif olarak izlenmiştir. Bu vakaların birinde ise CD24/44 skor 2'si pozitifdir. Tümör derecesi 3 olan 20 vakanın 9'unda ALDH1 skor2'si pozitif iken bu 9 vakanın 3 ünde CD24/44 skor2 si pozitif izlenmiştir. Tümör derecesi 2 olan 20 vakanın 6'sında ALDH1 skor 2'si pozitif iken hiçbir vakada CD24/44 skor 2'si pozitif değildir. Tümör derecesi 1 olan 10 vakanın 3'ünde ALDH1 skor 2'si pozitif iken hiçbir CD24/44 pozitif değildir. Bölgesel lenf nodu tutulumu gösteren 33 vakanın 14 tanesinde ALDH1 skor 2'si pozitif iken bu vakaların 2'sinde CD24/44 skor 2'si pozitifdir. Bölgesel lenf tutulumu olmayan 17 vakanın 4'ünde ALDH1 skor 2'si pozitif iken bu vakaların birinde CD24/44 skoru pozitifdir. Hormon reseptörleri negatif olan hiçbir vakada ALDH1 skoru ve CD24/44 skoru pozitif değildir. Vakalara ait ALDH1 boyanması Şekil 1, 2, 3'te, CD24/44 profili Şekil 4, 5'te gösterilmiştir.



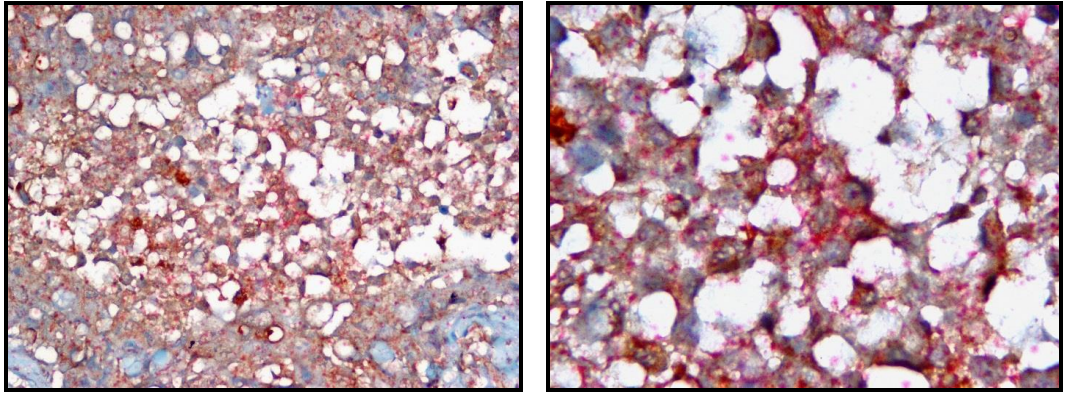
**Şekil 1.** İnvaziv duktal karsinom (derece1) vakasında tek tek hücrede orta-kuvvetli ALDH1 boyanması (x400)



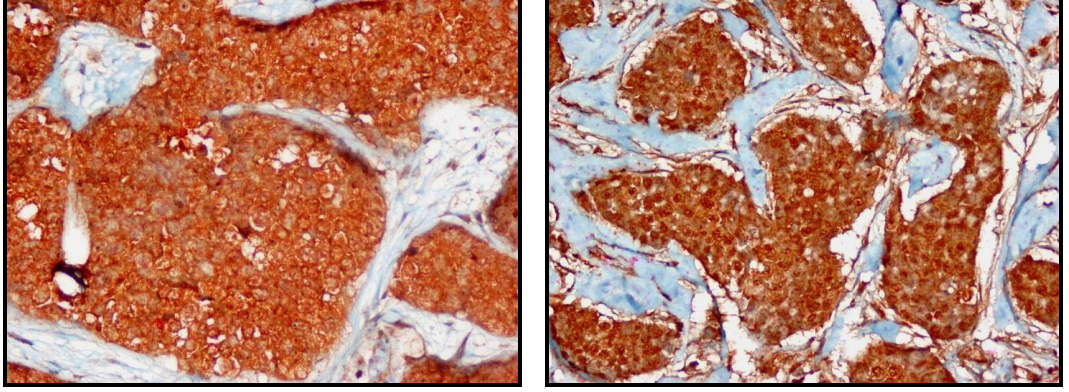
**Şekil 2.** İnvaziv duktal karsinom (derece 2) vakasında %25-50 oranında hücrede orta-kuvvetli ALDH1 boyanması (soldaki x200, sağdaki x400)



**Şekil 3.** İnvaziv duktal karsinom (derece 3) vakasındaki DKİS alanında tek tek hücrede orta-kuvvetli ALDH1 boyanması (x400)



**Şekil 4.** İnvaziv duktal karsinom (derece 3) vakasında tek tek hücrede orta-kuvvetli CD24 (-)/CD44 (+) fenotipte boyanma (soldaki x200, sağdaki x400)



**Şekil 5.** İnvaziv duktal karsinom (derece 1-soldaki ve derece 2-sağdaki) vakasında CD24 (+)/CD44 (-) fenotipte boyanma (x400)

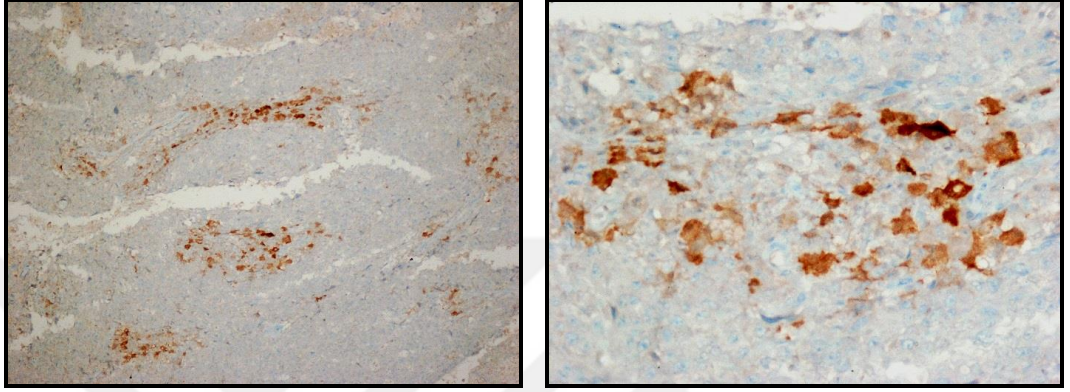
**Tablo 6.** İnvaziv duktal karsinom vakalarının klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı (50 vaka)

<b>Hasta yaşı</b> <40 40-60 >60	10 (%20) 31 (%62) 9 (%18)
<b>Tümör derecesi</b> Derece 1/3 Derece 2/3 Derece 3/3	10 (%20) 20 (%40) 20 (%40)
<b>Tümör çapı</b> ≤2 cm 2,1-4,9 cm ≥5 cm	15 (%30) 31 (%62) 4 (%8)
<b>Tümör evresi</b> erken evre (evre I ve IIA) ara evre (evre IIB) ileri evre (evre IIIA, IIIB ve IV)	20 (%40) 29 (%58) 1 (%2)
<b>ER/PR</b> Pozitif Negatif	41 (%82) 8 (%16)
<b>HER-2</b> Pozitif Negatif	16 (%32) 33 (%66)
<b>Bölgesel lenf nodu tutulumu</b> Var Yok	33 (%66) 17 (%34)
<b>Uzak metastaz/nüks/ek malignite</b> Var Yok Ek malignite	4 (%8) 45 (%90) 1 (%2)
<b>Sağkalım</b> Yaşıyor Ölen Bilinmiyor	42 (%84) 0 (%0) 8 (%16)
<b>ALDH1 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	32 (%64) 14 (%28) 3 (%6) 1 (%2)
<b>ALDH1 skor 2</b> 0 +1	32 (%64) 18 (%36)
<b>CD24/44 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	48 (%96) 2 (%4) 0 (%0) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 2</b> 0 +1	48 (%96) 2 (%4)

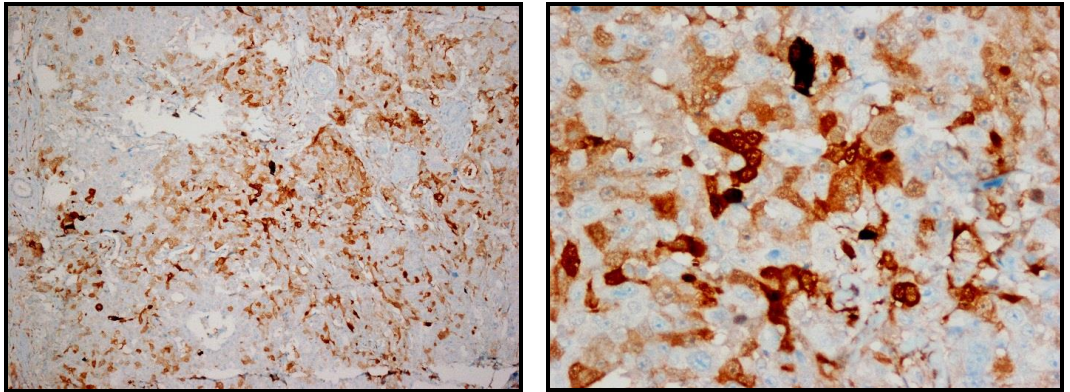
#### 4.2. Bazal Benzeri Fenotip Gösteren İnvaziv Duktal Karsinom (13 Vaka)

Bazal benzeri karsinom hastalarının yaş ortalaması 55 olup yaş aralığı 31-82 arasında değişmektedir. Tümör çapı, tümör evresi, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, sağ kalım süresi, ALDH1, CD24/44 skorları ve oranları Tablo 7’de verilmiştir. ALDH1 skorlarına bakıldığında 6 hastada pozitif sonuç izlenmiş olup bu hastaların 4’ü (+3) olarak, 2’si (+2) olarak değerlendirilmiştir. CD24/44 skorlarına bakıldığında 6 hastada pozitif sonuç izlenmiş olup bu hastaların biri (+3), biri (+2), diğerleri (+1) olarak skorlanmıştır. Hem ALDH1 skoru hem CD24/44 skoru pozitif olan 4 hasta bulunmaktadır. Tümör çapı 5 cm’in üzerinde olan 2 vakanın 1’inde ALDH1 skoru (+3) pozitif, CD24/44 skoru (+2) pozitif olarak değerlendirilmiştir. Diğer vaka her iki skor da negatiftir. Tümör çapı 2-5 cm arasında olan 10 hastanın 5’inde ALDH1 skoru pozitif olup 4 hastada CD24/44 skoru pozitifdir. Tümör çapı 2 cm’in altında olan bir vakada ise ALDH1 skoru negatif olup CD24/44 skoru (+3) pozitifdir. Bölgesel lenf nodu tutulumu olan 6 vakanın 2’sinde ALDH1 skoru (+3) pozitif olup bu vakaların birisinde CD24/44 skoru (+2) olarak değerlendirilmiştir. Bölgesel lenf nodu tutulumu olmayan hastaların 3’ünde ALDH1 skoru pozitif iken 4 hastada CD24/44 skoru pozitifdir. Uzak organ metastazı izlenen 3 hastanın birinde ALDH1 skoru (+3) ve CD24/44 skoru (+2) pozitif iken diğer 2 hastada hem ALDH1 hem de CD24/44 skoru negatif izlenmiştir. Bir vakada tümör derecesi 2 olup ALDH1 skoru (+1), CD24/44 skoru negatiftir. Diğer tüm vakalarda tümör derecesi 3’tür. Vakaların tümünde hormon reseptörleri ve HER-2

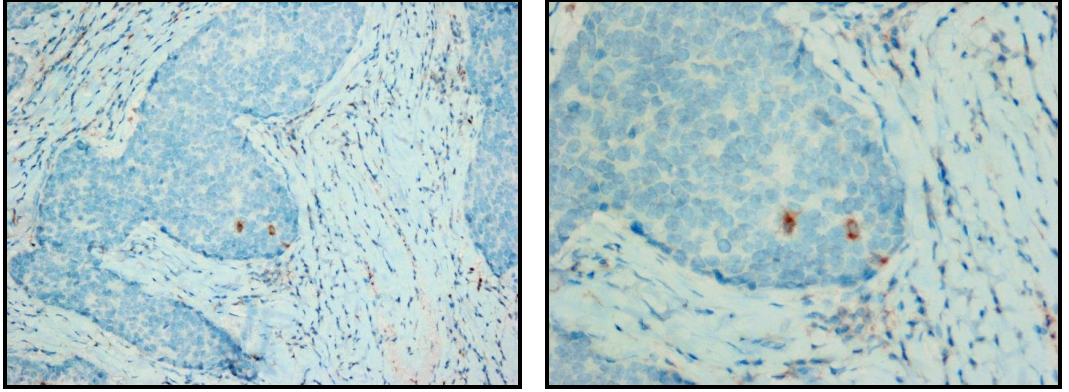
negatiftir. Vakalara ait ALDH1 boyanması Şekil 6, 7, 8'te, CD24/44 profili Şekil 9'da gösterilmiştir.



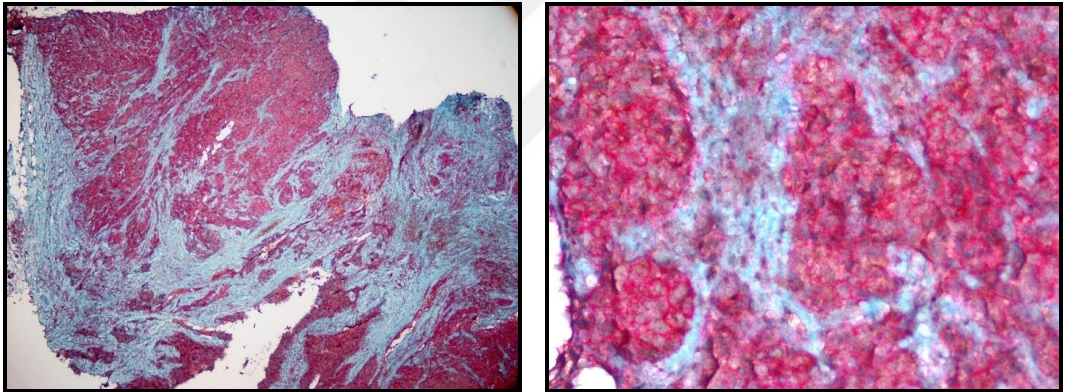
**Şekil 6.** Bazal benzeri karsinomda %25-50 oranında hücrede orta-kuvvetli ALDH1 boyanması (soldaki x100, sağdaki x400)



**Şekil 7.** Bazal benzeri karsinomda %50'den fazla oranında hücrede orta-kuvvetli ALDH1 boyanması (soldaki x100, sağdaki x400)



**Şekil 8.** Bazal benzeri karsinomda tek tek hücrede orta-kuvvetli ALDH1 boyanması (soldaki x200, sağdaki x400)



**Şekil 9.** Bazal benzeri karsinomda %50'den fazla oranda hücrede CD24 (-)/CD44 (+) fenotipte boyanma (soldaki x40, sağdaki x400)

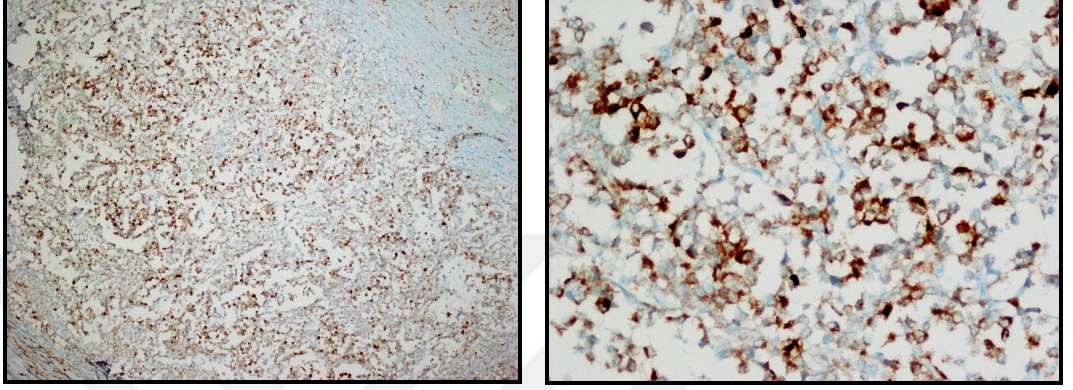
**Tablo 7.** Bazal benzeri karsinom vakalarının klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı (13 vaka)

<b>Hasta yaşı</b> <40 40-60 >60	1 (%7) 8 (%61) 4 (%30)
<b>Tümör derecesi</b> Derece 1/3 Derece 2/3 Derece 3/3	0 (%0) 1 (%7) 12 (%93)
<b>Tümör çapı</b> ≤2 cm 2,1-4,9 cm ≥5 cm	1 (%7) 10 (%76) 2 (%15)
<b>Tümör evresi</b> erken evre (evre I ve IIA) ara evre (evre IIB) ileri evre (evre IIIA, IIIB ve IV)	8 (%61) 3 (%23) 2 (%15)
<b>ER/PR</b> Pozitif Negatif	0 (%0) 13 (%100)
<b>HER-2</b> Pozitif Negatif	0 (%0) 13 (%100)
<b>Bölgesel lenf nodu tutulumu</b> Var Yok	6 (%46) 6 (%46)
<b>Uzak metastaz/nüks/ek malignite</b> Var Yok Ek malignite	3 (%23) 0 (%0) 0 (%0)
<b>Sağkalm</b> Yaşıyor Ölen Bilinmiyor	10 (%76) 3 (%23) 0 (%0)
<b>ALDH1 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	7 (%53) 2 (%15) 0 (%0) 4 (%30)
<b>ALDH1 skor 2</b> 0 +1	7 (%53) 6 (%46)
<b>CD24/44 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	7 (%53) 4 (%30) 1 (%7) 1 (%7)
<b>CD24/44 skor 2</b> 0 +1	7 (%53) 6 (%46)

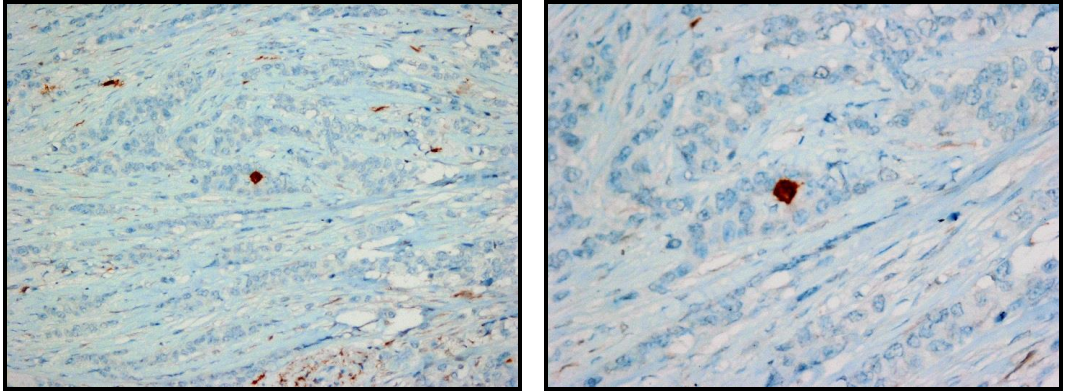
### 4.3. İnvaziv Lobüler Karsinom (29 Vaka)

İnvaziv lobüler karsinomlu hastaların yaş ortalaması 54 olup yaş aralığı 39-90 arasında değişmektedir. Tümör çapı, tümör evresi, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, sağ kalım süresi, ALDH1, CD24/44 skorları ve oranları Tablo 8'de verilmiştir. ALDH1 skorlarına bakıldığında 21 hastada boyanma izlenmemiş olup 6 hasta (+1), 2 hasta (+3) olarak skorlanmıştır. CD24/44 skorları vakaların tümünde negatiftir. Üç hastada uzak metastaz izlenmiş olup hastaların 1'inde ALDH1 skoru (+1) olarak izlenmiştir. Diğer iki hastada hem ALDH1 hem de CD24/44 skorları negatiftir. Tümör çapı 5 cm'in üzerinde olan 6 vakanın 1'inde ALDH1 skor 1'i (+3) pozitif iken 1 vakada (+2) pozitiflik izlenmiştir. Tümör çapı 2-5 cm arasında olan 14 vakanın 1'inde ALDH1 skor 1'i (+3) pozitif iken, 3 vakada (+2) pozitiflik saptanmıştır. Tümör çapı 2 cm'in altında olan 8 vakanın 2'sinde ALDH1 skor 1'i (+1) olarak değerlendirilmiştir. Tümör derecesi 3 olan 4 vakanın 2'sinde ALDH1 skor 1'i (+1) pozitifdir. Tümör derecesi 2 olan 1'inde ALDH1 skor 1'i (+4) pozitif olup 4 vakada (+1) olarak izlenmiştir. Tümör derecesi 1 olan 2 vakanın birinde ALDH1 skor 1'i (+3) olarak saptanmıştır. Bölgesel lenf nodu tutulumu gösteren 11 vakanın 3'ünde ALDH1 skor 1'i (+1) pozitif olarak saptanmıştır. Bölgesel lenf nodu tutulumu göstermeyen 17 vakanın 2'sinde ALDH1 skor 1'i (+3) pozitif iken, 3 vakada (+2) pozitiflik saptanmıştır. Hormon reseptörü negatif olan 3 vakanın 1'inde ALDH1 skor 1'i (+1) pozitifdir. Hormon reseptörü pozitif olan 25 vakanın 7'sinde ALDH1 skor 2'si pozitifdir. HER-2'si pozitif olan 3 vakanın 1'inde

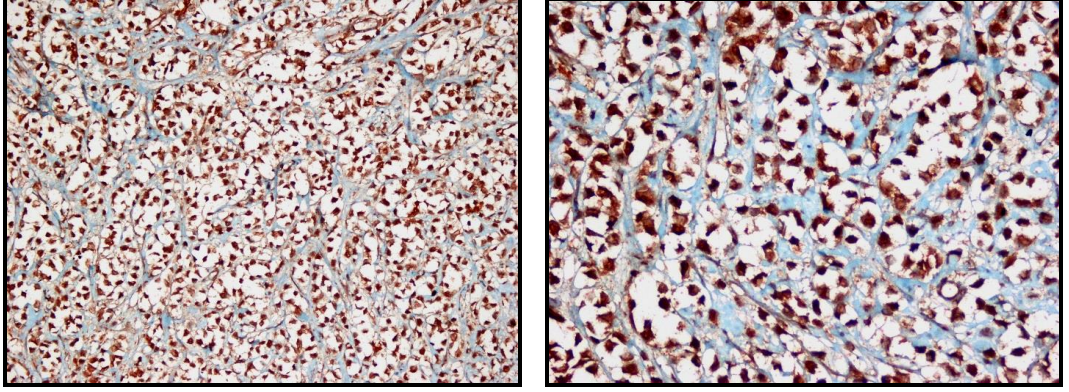
ALDH1 skor 1'i (+1) olarak saptanmıştır. Vakalara ait ALDH1 boyanması Şekil 10, 11'te, CD24/44 profili Şekil 12'de gösterilmiştir.



**Şekil 10.** İnvaziv lobüler karsinom vakasında %50'den fazla oranda hücrede orta-kuvvetli şiddette ALDH1 boyanması (soldaki x100, sağdaki x400)



**Şekil 11.** İnvaziv lobüler karsinom vakasında tek tek hücrede kuvvetli şiddette ALDH1 boyanması (soldaki x200, sağdaki x400)



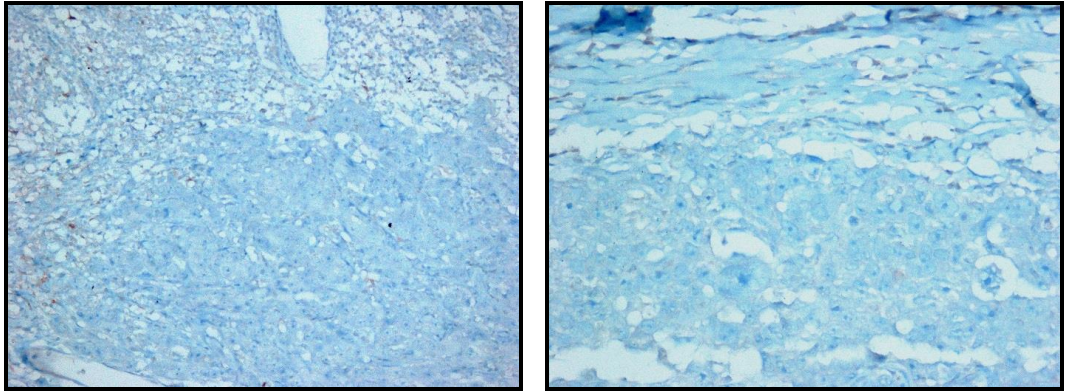
**Şekil 12.** İnvaziv lobüler karsinom vakasında CD24 (+)/CD44 (-) fenotipte boyanma (soldaki x200, sağdaki x400)

**Tablo 8.** İnvaziv lobüler karsinom vakalarının klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı  
(29 vaka)

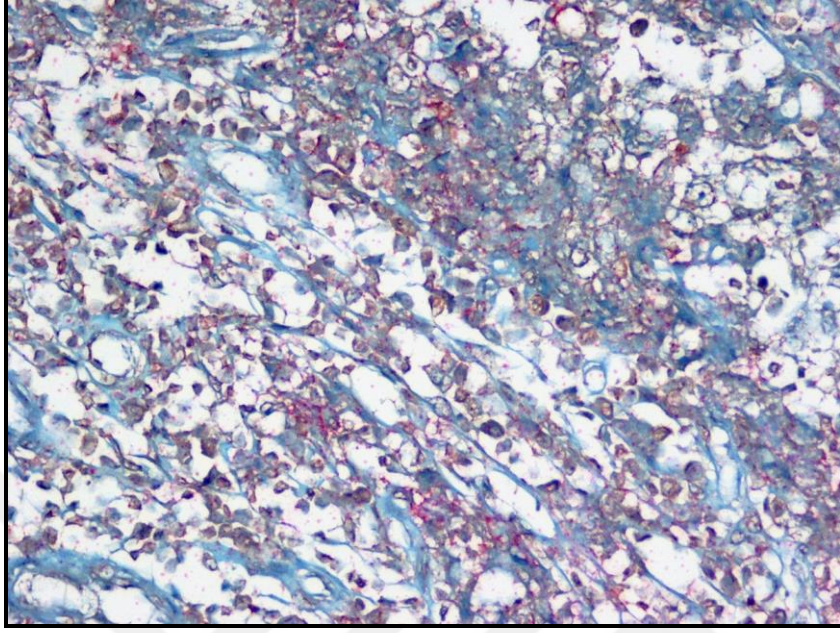
<b>Hasta yaşı</b> <40 40-60 >60	1 (%3) 20 (%69) 8 (%27)
<b>Tümör derecesi</b> Derece 1/3 Derece 2/3 Derece 3/3	2 (%6) 21 (%72) 4 (%13)
<b>Tümör çapı</b> ≤2 cm 2,1-4,9 cm ≥5 cm	8 (%27) 14 (%48) 6 (%20)
<b>Tümör evresi</b> erken evre (evre I ve IIA) ara evre (evre IIB) ileri evre (evre IIIA, IIIB ve IV)	15 (%51) 12 (%41) 1 (%3)
<b>ER/PR</b> Pozitif Negatif	25 (%86) 1 (%3)
<b>HER-2</b> Pozitif Negatif	3 (%10) 24 (%82)
<b>Bölgesel lenf nodu tutulumu</b> Var Yok	11 (%37) 17 (%58)
<b>Uzak metastaz/nüks/ek malignite</b> Var Yok Ek malignite	3 (%10) 24 (%82) 0 (%0)
<b>Sağkalım</b> Yaşıyor Ölen Bilinmiyor	24 (%82) 2 (%6) 3 (%10)
<b>ALDH1 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	21 (%72) 6 (%20) 0 (%0) 2 (%6)
<b>ALDH1 skor 2</b> 0 +1	21 (%72) 8 (%27)
<b>CD24/44 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	29 (%100) 0 (%0) 0 (%0) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 2</b> 0 +1	29 (%100) 0 (%0)

#### 4.4. Medüller Özellikler Gösteren Karsinom (5 Vaka)

Medüller özellikler gösteren karsinomlu hastaların yaş ortalaması 60 olup yaş aralığı 40-87 arasında değişmektedir. Tümör çapı, tümör evresi, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, sağ kalım süresi, ALDH1, CD24/44 skorları ve oranları Tablo 9’da verilmiştir. ALDH1 skorlarına bakıldığında tüm hastalarda negatif sonuç bulunmuş olup bir hastada CD24/44 skoru (+3) olarak izlenmiştir. Bu vakanın tümör çapı 5 cm’in üzerinde olup tümör derecesi 3’tür. Yine bu vakada uzak metastaz izlenmemiş olup bölgesel lenf nodu durumu ve hormon reseptör durumu bilinmemektedir. Vakalara ait ALDH1 boyanması Şekil 13’te, CD24/44 profili Şekil 14’te gösterilmiştir.



**Şekil 13.** Medüller özellikler gösteren karsinom vakasında ALDH1 negatifliği (soldaki x200, sağdaki x400)



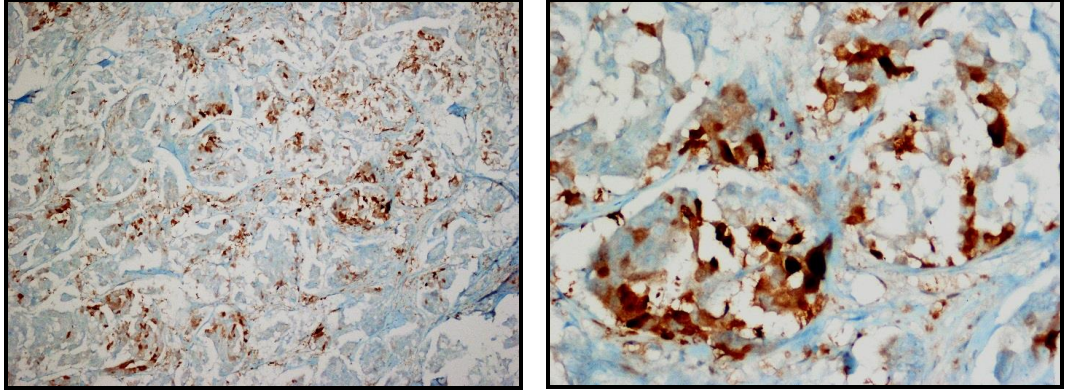
**Şekil 14.** Medüller özellikler gösteren karsinom vakasında %10-50 oranında hücrede CD24(-)  
/CD44 (+) fenotipte hücre boyanması (x400)

**Tablo 9.** Medüller karsinom vakalarının klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı (5 vaka)

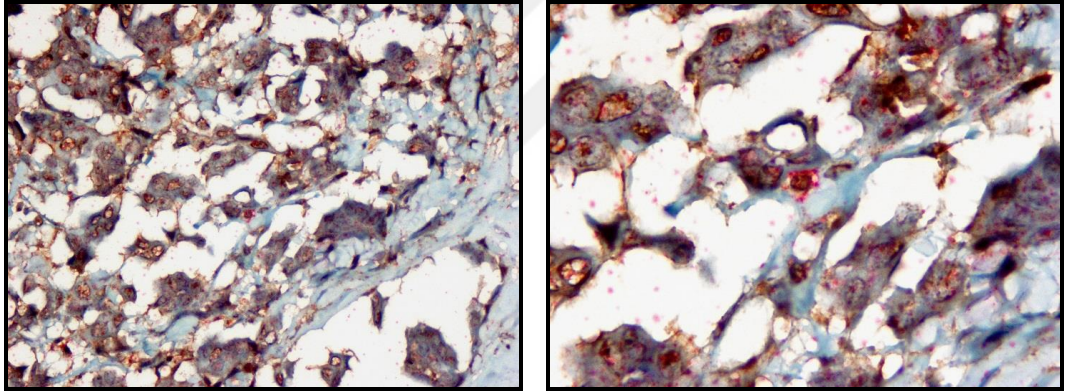
<b>Hasta yaşı</b> <40 40-60 >60	0 (%0) 3 (%60) 2 (%40)
<b>Tümör derecesi</b> Derece 1/3 Derece 2/3 Derece 3/3	0 (%0) 1 (%20) 4 (%80)
<b>Tümör çapı</b> ≤2 cm 2,1-4,9 cm ≥5 cm	0 (%0) 3 (%60) 2 (%40)
<b>Tümör evresi</b> erken evre (evre I ve IIA) ara evre (evre IIB) ileri evre (evre IIIA, IIIB ve IV)	1 (%20) 4 (%80) 0 (%0)
<b>ER/PR</b> Pozitif Negatif	2 (%40) 2 (%40)
<b>HER-2</b> Pozitif Negatif	0 (%0) 4 (%80)
<b>Bölgesel lenf nodu tutulumu</b> Var Yok	3 (%60) 1 (%20)
<b>Uzak metastaz/nüks/ek malignite</b> Var Yok Ek malignite	0 (%0) 5 (%100) 0 (%0)
<b>Sağkalm</b> Yaşıyor Ölen Bilinmiyor	4 (%80) 0 (%0) 1 (%20)
<b>ALDH1 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	5 (%100) 0 (%0) 0 (%0) 0 (%0)
<b>ALDH1 skor 2</b> 0 +1	5 (%100) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	4 (%80) 0 (%0) 1 (%20) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 2</b> 0 +1	4 (%80) 1 (%20)

#### 4.5. Mikropapiller Karsinom (13 Vaka)

Mikropapiller karsinomlu hastaların yaş ortalaması 58 olup yaş aralığı 35-79 arasında değişmektedir. Tümör çapı, tümör evresi, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, sağ kalım süresi, ALDH1, CD24/44 skorları ve oranları Tablo 10'da verilmiştir. ALDH1 skorlarına bakıldığında bir vaka (+3), 3 vaka (+1) olarak değerlendirilmiştir. ALDH1 skoru (+1) pozitif olan hastaların birinde CD24/44 skoru (+1) olarak izlenmiştir. Tümör çapı 5 cm'in üzerinde olan 4 vakanın birinde ALDH1 skoru pozitif olup CD24/44 skoru hepsinde negatiftir. Tümör çapı 2-5 cm arasında olan 5 vakanın 2'sinde ALDH1 skoru pozitif olup CD24/44 skoru hepsinde negatiftir. Tümör çapı 2 cm'in altında olan 4 vakanın 1'inde ALDH1 skoru ve CD24/44 skoru pozitifdir. Tümör derecesi 3 olan tüm vakaların (4 vaka) ALDH1 ve CD24/44 skorları negatiftir. Diğer vakaların tümünün derecesi 2'dir. Östrojen reseptörü 1 vaka haricinde tümünde negatiftir. Bölgesel lenf nodu tutulumu gösteren 7 vakanın 2'sinde ALDH1 skoru pozitif olup bu vakaların 1'inde CD24/44 skoru pozitifdir. Hastaların hiçbirinde uzak organ metastazı görülmemiş olup 1'inde takipte kolon karsinomu gelişmiştir. Vakalara ait ALDH1 boyanması Şekil 15'te, CD24/44 profili Şekil 16'da gösterilmiştir.



**Şekil 15.** Mikropapiller karsinom vakasında %25-50 oranında hücrede orta-kuvvetli şiddette ALDH1 boyanması (soldaki x100, sağdaki x400)



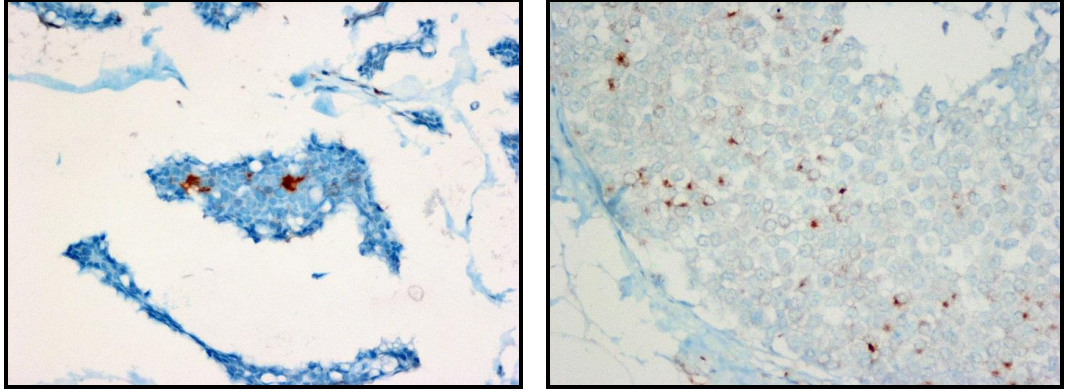
**Şekil 16.** Mikropapiller karsinom vakasında tek tek hücrede CD24 (-)/CD44 (+) fenotipte boyanma (soldaki x400, sağdaki x1000)

**Tablo 10.** Mikropapiller karsinom vakalarının klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı  
(13 vaka)

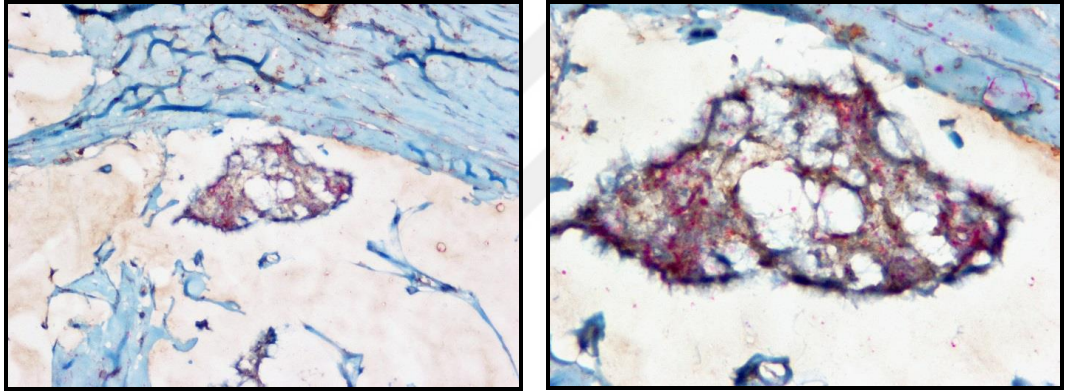
<b>Hasta yaşı</b> <40 40-60 >60	3 (%23) 5 (%38) 5 (%38)
<b>Tümör derecesi</b> Derece 1/3 Derece 2/3 Derece 3/3	0 (%0) 9 (%69) 4 (%30)
<b>Tümör çapı</b> ≤2 cm 2,1-4,9 cm ≥5 cm	4 (%30) 5 (%38) 4 (%30)
<b>Tümör evresi</b> erken evre (evre I ve IIA) ara evre (evre IIB) ileri evre (evre IIIA, IIIB ve IV)	6 (%46) 6 (%46) 0 (%0)
<b>ER/PR</b> Pozitif Negatif	12 (%92) 1 (%7)
<b>HER-2</b> Pozitif Negatif	5 (%38) 8 (%61)
<b>Bölgesel lenf nodu tutulumu</b> Var Yok	7 (%53) 5 (%38)
<b>Uzak metastaz/nüks/ek malignite</b> Var Yok Ek malignite	12 (%92) 0 (%0) 1 (%7)
<b>Sağkalım</b> Yaşıyor Ölen Bilinmiyor	13 (%100) 0 (%0) 0 (%0)
<b>ALDH1 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	9 (%69) 3 (%23) 0 (%0) 1 (%7)
<b>ALDH1 skor 2</b> 0 +1	9 (%69) 4 (%31)
<b>CD24/44 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	12 (%92) 1 (%7) 0 (%0) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 2</b> 0 +1	12 (%92) 1 (%7)

#### 4.6. Müsinöz Karsinom (18 Vaka)

Müsinöz karsinom hastalarının yaş ortalaması 61 olup yaş aralığı 37-91 arasındadır. Tümör çapı, tümör evresi, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, sağ kalım süresi, ALDH1, CD24/44 skorları ve oranları Tablo 11’de verilmiştir. ALDH1 skorlarına bakıldığında 18 vakanın 6’sı (+1) pozitif olarak izlenmiştir. Bu vakaların 2’sinde CD24/44 skoru (+1) olarak izlenmiştir. ALDH1 skoru ve CD24/44 skoru pozitif olan tüm vakaların tümör çapları 2-5 cm arasındadır. Tümör derecesi 3 olan 1 vaka olup ALDH1 skoru pozitifdir. Tümör derecesi 2 olan 12 vakanın 4 tanesinde ALDH1 skoru pozitif olup bu vakaların 1’inde CD24/44 skoru pozitifdir. Tümör derecesi 1 olan 4 vakanın 1’inde ALDH1 ve CD24/44 (+1) pozitif olarak izlenmiştir. Vakaların tümünde östrojen reseptörü pozitifdir. Bölgesel lenf nodu metastazı gösteren 5 vakanın 2’sinde ALDH1 skoru pozitif olup CD24/44 skoru negatifdir. Uzak organ metastazı gösteren 2 vakanın 1’inde ALDH1 skoru pozitifdir. Vakalara ait ALDH1 boyanması Şekil 17’de, CD24/44 profili Şekil 18’de gösterilmiştir.



**Şekil 17.** Müsinöz karsinomda tek tek hücrede kuvvetli şiddette (soldaki) ve orta şiddette (sağdaki) ALDH1 boyanması (x400)



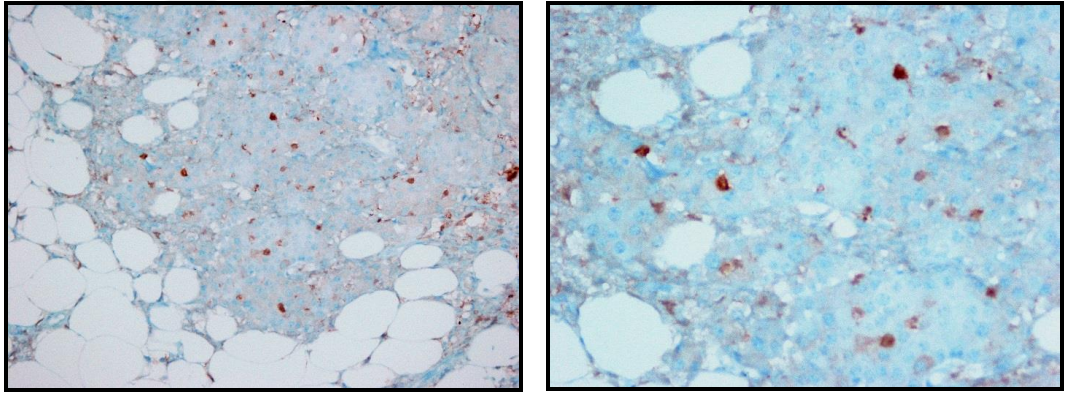
**Şekil 18.** Müsinöz karsinomda tek tek hücrede CD24 (-)/CD44 (+) fenotipte hücre boyanması (soldaki x400, sağdaki x1000)

**Tablo 11.** Müsinöz karsinom vakalarının klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı (18 vaka)

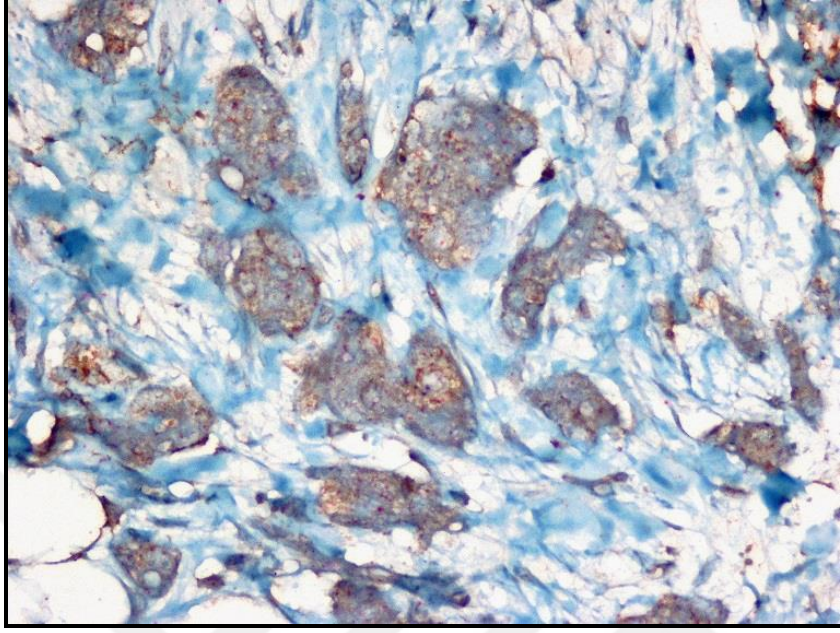
<b>Hasta yaşı</b> <40 40-60 >60	1 (%5) 10 (%55) 7 (%38)
<b>Tümör derecesi</b> Derece 1/3 Derece 2/3 Derece 3/3	4 (%22) 12 (%66) 1 (%5)
<b>Tümör çapı</b> ≤2 cm 2,1-4,9 cm ≥5 cm	5 (%27) 13 (%72) 0 (%0)
<b>Tümör evresi</b> erken evre (evre I ve IIA) ara evre (evre IIB) ileri evre (evre IIIA, IIIB ve IV)	14 (%77) 2 (%11) 2 (%11)
<b>ER/PR</b> Pozitif Negatif	17 (%94) 0 (%0)
<b>HER-2</b> Pozitif Negatif	1 (%5) 17 (%94)
<b>Bölgesel lenf nodu tutulumu</b> Var Yok	5 (%27) 11 (%61)
<b>Uzak metastaz/nüks/ek malignite</b> Var Yok Ek malignite	2 (%11) 15 (%83) 0 (%0)
<b>Sağkalm</b> Yaşıyor Ölen Bilinmiyor	15 (%83) 0 (%0) 3 (%16)
<b>ALDH1 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	12 (%66) 6 (%33) 0 (%0) 0 (%0)
<b>ALDH1 skor 2</b> 0 +1	12 (%66) 6 (%33)
<b>CD24/44 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	16 (%88) 2 (%11) 0 (%0) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 2</b> 0 +1	16 (%88) 2 (%11)

#### 4.7. Apokrin Diferansiasyon Gösteren Karsinom

Apokrin diferansiasyon gösteren karsinom hastalarının yaş ortalaması 58 olup yaş aralığı 43-73 arasındadır. Tümör çapı, tümör evresi, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, sağ kalım süresi, ALDH1, CD24/44 skorları ve oranları Tablo 12’de verilmiştir. ALDH1 skorlarına bakıldığında bir vaka (+1) pozitif olup bu vakanın CD24/44 skoru negatiftir. Bu vakanın tümör çapı 2-5 cm arasında olup tümör derecesi 3’tür. Bu vakada bölgesel lenf nodu metastazı izlenmiş olup uzak organ metastazı mevcut değildir. Östrojen reseptörü pozitifdir. Vakalara ait ALDH1 boyanması Şekil 19’da, CD24/44 profili Şekil 20’de gösterilmiştir.



**Şekil 19.** Apokrin diferansiasyon gösteren karsinom vakasında tek tek hücrede orta şiddette ALDH1 boyanması (soldaki x200, sağdaki x400)



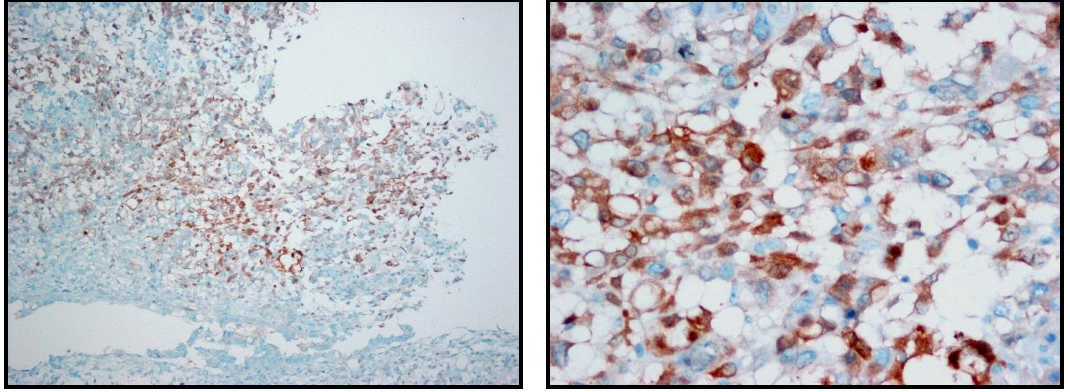
**Şekil 20.** Apokrin diferansiasyon gösteren karsinom vakasında CD24 (-)/CD44 (-) fenotipte hücre boyanması (x400)

**Tablo 12.** Apokrin karsinom vakalarının klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı (6 vaka)

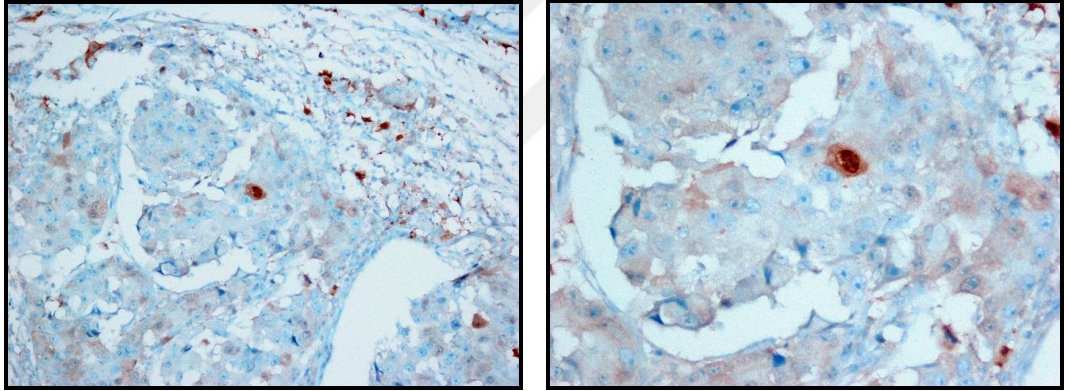
<b>Hasta yaşı</b> <40 40-60 >60	0 (%0) 4 (%66) 2 (%33)
<b>Tümör derecesi</b> Derece 1/3 Derece 2/3 Derece 3/3	1 (%16) 1 (%16) 4 (%66)
<b>Tümör çapı</b> ≤2 cm 2,1-4,9 cm ≥5 cm	2 (%33) 4 (%66) 0 (%)
<b>Tümör evresi</b> erken evre (evre I ve IIA) ara evre (evre IIB) ileri evre (evre IIIA, IIIB ve IV)	3 (%50) 3 (%50) 0 (%0)
<b>ER/PR</b> Pozitif Negatif	3 (%50) 3 (%50)
<b>HER-2</b> Pozitif Negatif	3 (%50) 3 (%50)
<b>Bölgesel lenf nodu tutulumu</b> Var Yok	3 (%50) 2 (%33)
<b>Uzak metastaz/nüks/ek malignite</b> Var Yok Ek malignite	6 (%100) 0 (%0) 0 (%0)
<b>Sağkalm</b> Yaşıyor Ölen Bilinmiyor	5 (%83) 0 (%0) 1 (%16)
<b>ALDH1 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	5 (%83) 1 (%16) 0 (%0) 0 (%0)
<b>ALDH1 skor 2</b> 0 +1	5 (%83) 1 (%16)
<b>CD24/44 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	6 (%100) 0 (%0) 0 (%0) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 2</b> 0 +1	6 (%100) 0 (%0)

#### 4.8. Metaplastik Karsinom (5 Vaka)

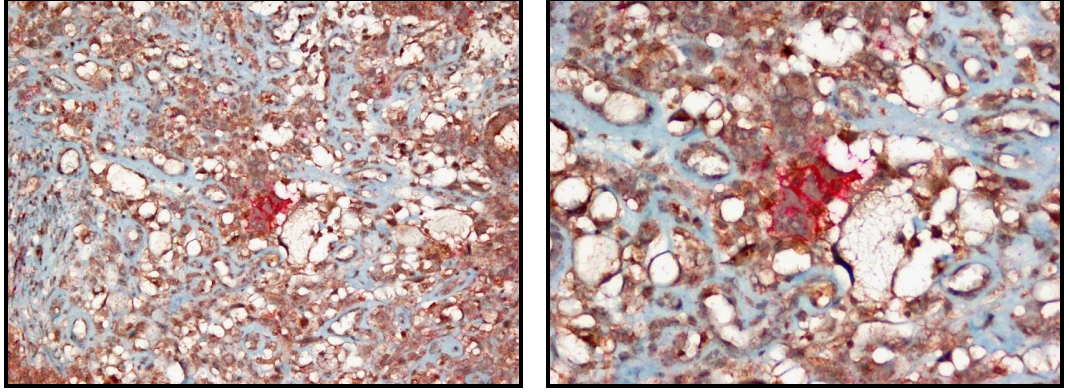
Metaplastik karsinomlu hastaların yaş ortalaması 48 olup yaş aralığı 36-58 arasındadır. Tümör çapı, tümör evresi, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, sağ kalım süresi, ALDH1, CD24/44 skorları ve oranları Tablo 13'te verilmiştir. ALDH1 skorlarına bakıldığında 5 vakanın 2'si (+3), 1 tanesi (+1), 2 tanesi negatif olarak izlenmiştir. CD24/44 skorlarına bakıldığında tüm vakalar pozitif olup 5 vakanın 4'ünde (+2) pozitiflik izlenmiştir. Diğer 1 vakada ise hem CD24/44 hem de ALDH1 skorunda (+1) pozitiflik mevcuttur. Tümör çapı 2 cm'in üzerinde olan 3 vakanın ALDH1 ve CD24/44 skorları pozitif iken, tümör çapı 2 cm altı olan 2 vakanın ALDH1 skoru negatif olup CD24/44 skoru pozitifdir. Tüm vakaların tümör derecesi 3'tür. ALDH1 skoru ve CD24/44 skoru (+1) pozitif olan 1 vakada östrojen reseptör pozitifliği mevcut olup diğer tüm vakaların östrojen reseptörleri negatiftir. Bölgesel lenf nodu metastazı gösteren 2 vakanın 1'i ALDH1 negatif olup CD24/44 pozitifliği gösterirken diğer vaka hem ALDH1 hem de CD24/44 pozitifliği göstermektedir. Hiçbir vakada uzak organ metastazı izlenmemiş olup 1 vakada takipte over kanseri izlenmiştir. Vakalara ait ALDH1 boyanması Şekil 21 ve 22'de, CD24/44 profili Şekil 23 ve 24'te gösterilmiştir.



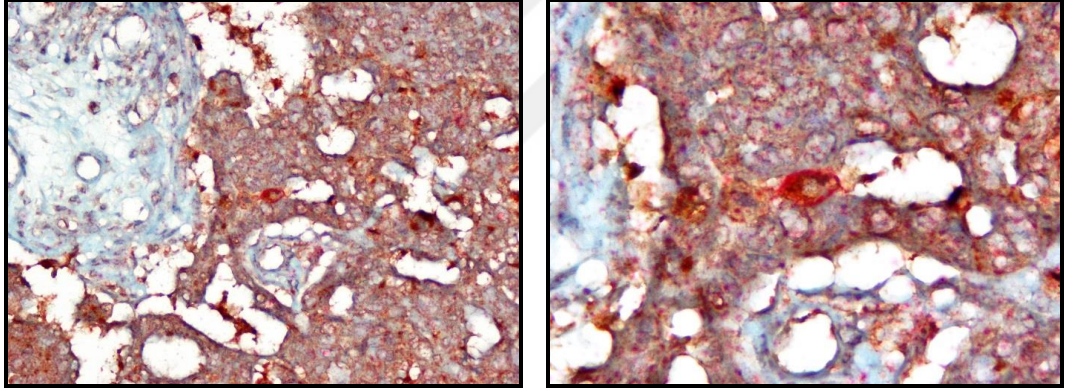
**Şekil 21.** Metaplastik karsinom vakasında %25-50 oranda hücrede orta-kuvvetli şiddette ALDH1 boyanması (soldaki x100, sağdaki x400)



**Şekil 22.** Metaplastik karsinom vakasında tek tek hücrede orta şiddette ALDH1 boyanması (soldaki x200, sağdaki x400)



**Şekil 23.** Metaplastik karsinom vakasında %10-50 oranında hücrede CD24 (-)/CD44 (+) fenotipte boyanma (soldaki x200, sağdaki x400)



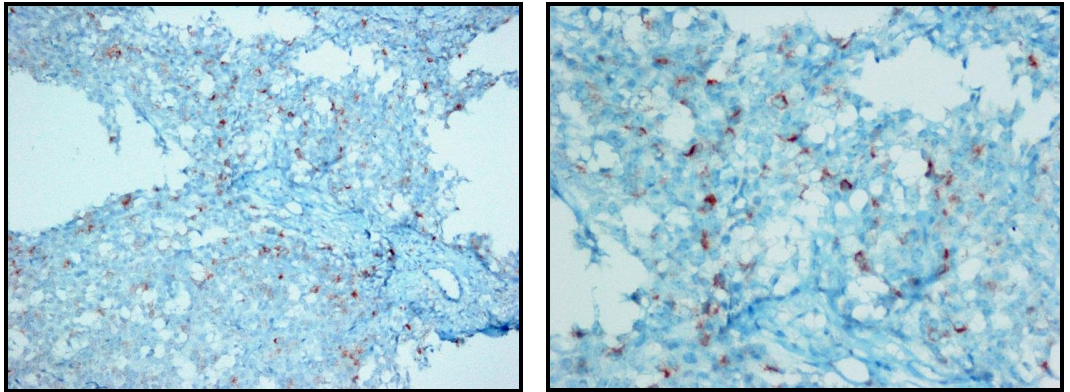
**Şekil 24.** Metaplastik karsinom vakasında tek tek hücrede CD24 (-)/CD44 (+) fenotipte boyanma (soldaki x400, sağdaki x1000)

**Tablo 13.** Metaplastik karsinom vakalarının klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı (5 vaka)

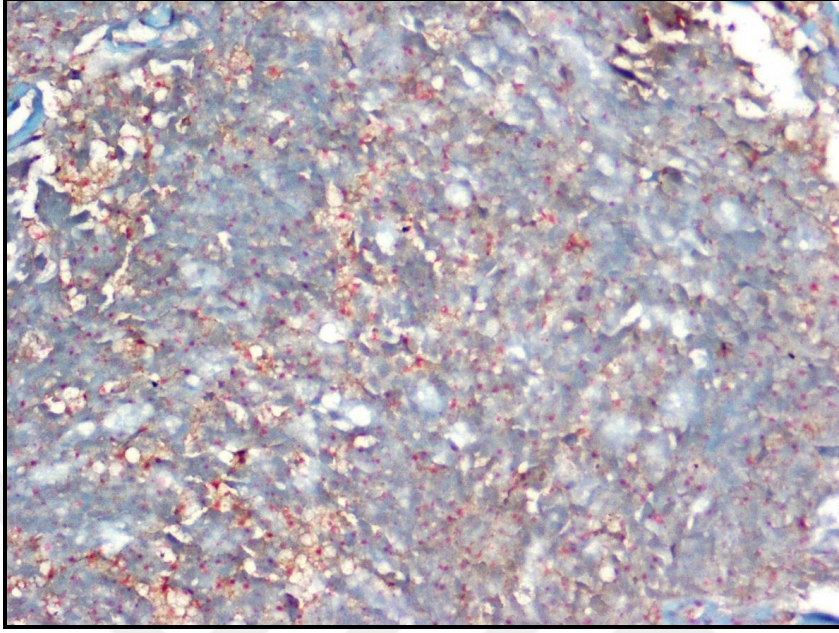
<b>Hasta yaşı</b> <40 40-60 >60	1 (%20) 4 (%80) 0 (%0)
<b>Tümör derecesi</b> Derece 1/3 Derece 2/3 Derece 3/3	0 (%0) 0 (%0) 5 (%100)
<b>Tümör çapı</b> ≤2 cm 2,1-4,9 cm ≥5 cm	2 (%40) 2 (%40) 1 (%20)
<b>Tümör evresi</b> erken evre (evre I ve IIA) ara evre (evre IIB) ileri evre (evre IIIA, IIIB ve IV)	4 (%80) 1 (%20) 0 (%0)
<b>ER/PR</b> Pozitif Negatif	1 (%20) 4 (%80)
<b>HER-2</b> Pozitif Negatif	3 (%60) 2 (%40)
<b>Bölgesel lenf nodu tutulumu</b> Var Yok	2 (%40) 3 (%60)
<b>Uzak metastaz/nüks/ek malignite</b> Var Yok Ek malignite	0 (%0) 4 (%80) 1 (%20)
<b>Sağkalm</b> Yaşıyor Ölen Bilinmiyor	4 (%80) 1 (%20) 0 (%0)
<b>ALDH1 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	2 (%40) 1 (%20) 0 (%0) 2 (%40)
<b>ALDH1 skor 2</b> 0 +1	2 (%40) 3 (%60)
<b>CD24/44 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	0 (%0) 1 (%20) 4 (%80) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 2</b> 0 +1	0 (%0) 5 (%100)

#### 4.9. Nöroendokrin Özellikler Gösteren Karsinom (3 Vaka)

Nöroendokrin özellikler gösteren karsinomlu hastaların yaş ortalaması 74 olup yaş aralığı 72-79 arasındadır. Tümör çapı, tümör evresi, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, sağ kalım süresi, ALDH1, CD24/44 skorları ve oranları Tablo 14’te verilmiştir. ALDH1 skorlarına bakıldığında 1 vakada (+3) diğer vakada (+1) pozitiflik izlenmiştir. Üç vakada da CD24/44 skorları negatiftir. ALDH1 skoru (+1) olan vakanın tümör çapı 5 cm üzerinde olup bölgesel lenf nodu ya da uzak organ metastazı izlenmemiştir. Tümör derecesi 3’tür. ALDH1 skoru (+3) pozitif olan vakanın tümör çapı 2 cm altında olup bölgesel lenf nodu tutulumu ya da uzak organ metastazı izlenmemiştir. Tümör derecesi 1’dir. Her 3 vakanın da hormon reseptörü pozitifdir. ALDH1 ve CD24/44 negatif olan vakada takipte karşı memede ikinci primer olarak invaziv duktal karsinom saptanmıştır. Vakalara ait ALDH1 boyanması Şekil 25’te, CD24/44 profili Şekil 26’da gösterilmiştir.



**Şekil 25.** Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom vakasında %25-50 oranda hücrede orta-kuvvetli şiddette boyanma (soldaki x200, sağdaki x400)



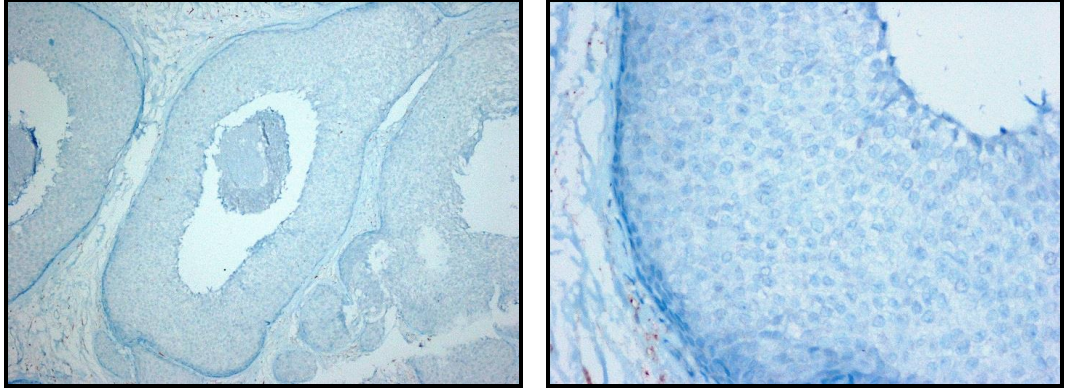
**Şekil 26.** Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom vakasında CD24 (-)/CD44 (-) fenotipte boyanma (x400)

**Tablo 14.** Nöroendokrin karsinom vakalarının klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı (3 vaka)

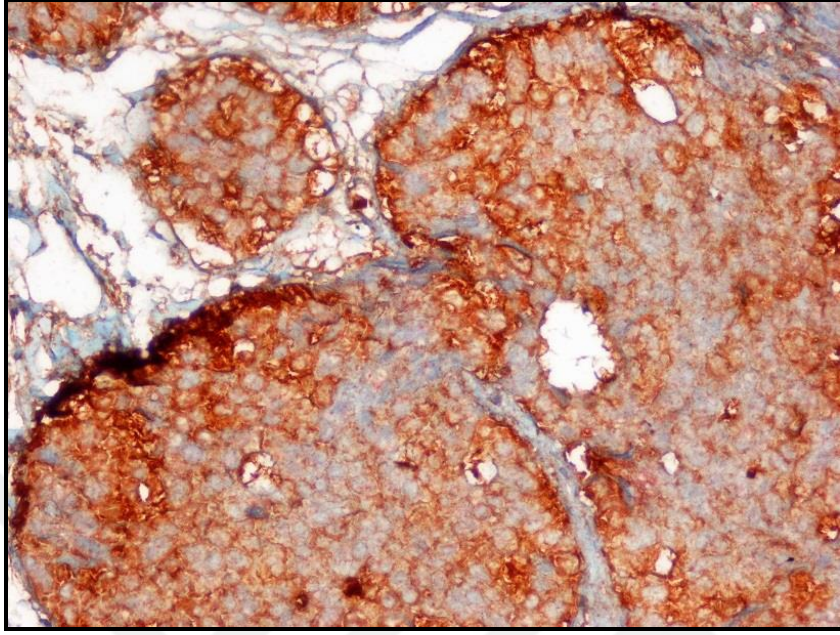
<b>Hasta yaşı</b> <40 40-60 >60	0 (%0) 0 (%0) 3 (%100)
<b>Tümör derecesi</b> Derece 1/3 Derece 2/3 Derece 3/3	1 (%33) 0 (%0) 2 (%66)
<b>Tümör çapı</b> ≤2 cm 2,1-4,9 cm ≥5 cm	2 (%66) 0 (%) 1 (%33)
<b>Tümör evresi</b> erken evre (evre I ve IIA) ara evre (evre IIB) ileri evre (evre IIIA, IIIB ve IV)	2 (%66) 1 (%33) 0 (%0)
<b>ER/PR</b> Pozitif Negatif	3 (%100) 0 (%0)
<b>HER-2</b> Pozitif Negatif	0 (%0) 3 (%100)
<b>Bölgesel lenf nodu tutulumu</b> Var Yok	0 (%0) 3 (%100)
<b>Uzak metastaz/nüks/ek malignite</b> Var Yok Ek malignite	0 (%0) 2 (%66) 1 (%33)
<b>Sağkalm</b> Yaşıyor Ölen Bilinmiyor	2 (%66) 1 (%33) 0 (%0)
<b>ALDH1 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	1 (%33) 1 (%33) 0 (%0) 1 (%33)
<b>ALDH1 skor 2</b> 0 +1	1 (%33) 2 (%66)
<b>CD24/44 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	3 (%100) 0 (%0) 0 (%0) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 2</b> 0 +1	3 (%100) 0 (%0)

#### 4.10. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS-10 Vaka)

DKİS hastalarının yaş ortalaması 60 olup yaş aralığı 48-69 arasındadır. Tümör çapı, tümör evresi, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, sağ kalım süresi, ALDH1, CD24/44 skorları ve oranları Tablo 15’te verilmiştir. ALDH1 skorlarına bakıldığında 1 vaka (+1) olarak değerlendirilmiştir. Bu vakanın tümör çapı 2 cm altında olup, derecesi 3’tür. Hormon reseptör durumu, bölgesel lenf nodu metastaz durumu ve uzak organ metastaz durumu bilinmemektedir. Diğer tüm vakalarda ALDH1 ve CD24/44 skorları negatiftir. Vakalara ait ALDH1 boyanması Şekil 27’de, CD24/44 profili Şekil 28’de gösterilmiştir.



Şekil 27. DKİS vakasında ALDH1 negatifliği (soldaki x100, sağdaki x400)



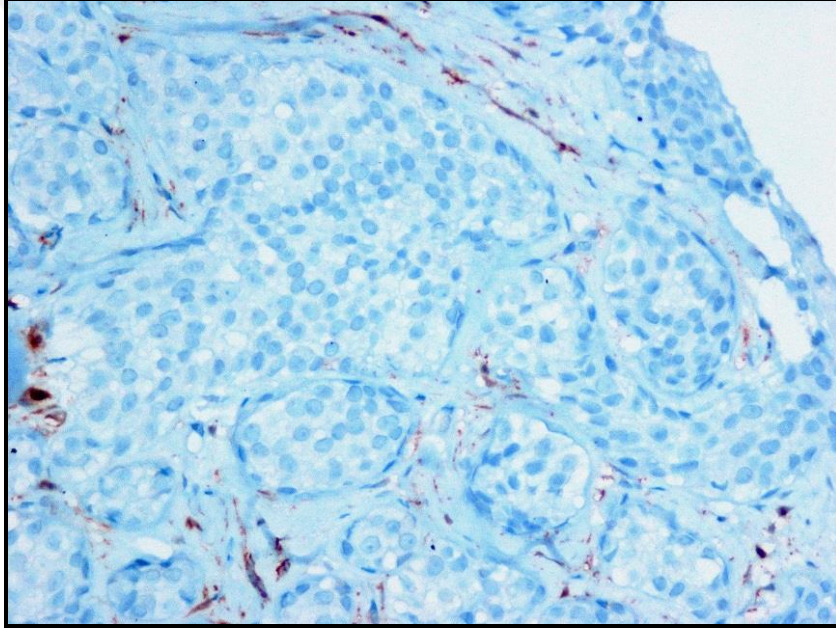
**Şekil 28.** DKİS vakasında CD24 (+)/CD44 (-) fenotipte boyanma (x400)

**Tablo 15.** Duktal karsinoma in situ vakalarının klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı  
(10 vaka)

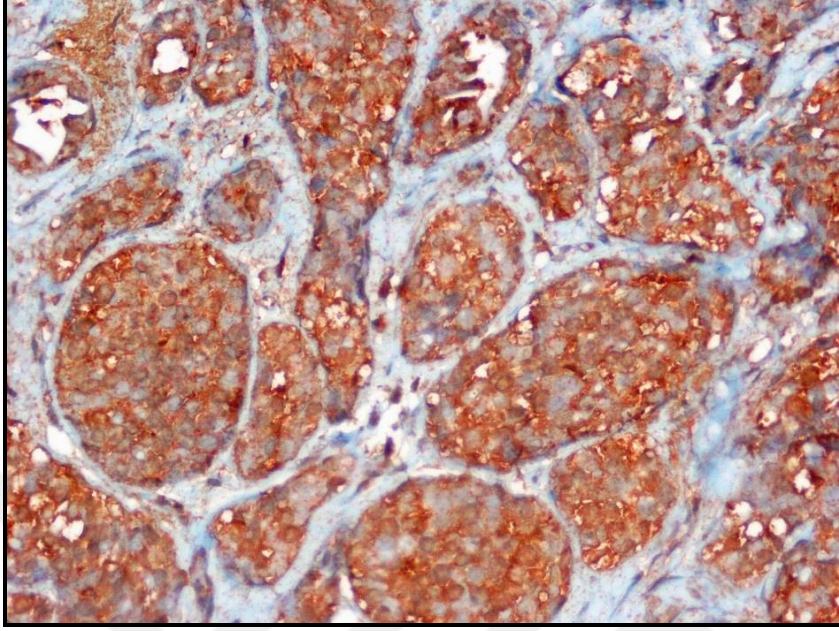
<b>Hasta yaşı</b> <40 40-60 >60	0 (%0) 4 (%40) 6 (%60)
<b>Tümör derecesi</b> Derece 1/3 Derece 2/3 Derece 3/3	0 (%0) 2 (%20) 8 (%80)
<b>Tümör çapı</b> ≤2 cm 2,1-4,9 cm ≥5 cm	6 (%60) 3 (%30) 1 (%10)
<b>Tümör evresi</b> erken evre (evre I ve IIA) ara evre (evre IIB) ileri evre (evre IIIA, IIIB ve IV)	10 (%100) 0 (%0) 0 (%0)
<b>ER/PR</b> Pozitif Negatif	2 (%20) 3 (%30)
<b>HER-2</b> Pozitif Negatif	3 (%30) 2 (%20)
<b>Bölgesel lenf nodu tutulumu</b> Var Yok	1 (%10) 9 (%90)
<b>Uzak metastaz/nüks/ek malignite</b> Var Yok Ek malignite	0 (%0) 10 (%100) 0 (%0)
<b>Sağkalım</b> Yaşıyor Ölen Bilinmiyor	10 (%100) 0 (%0) 0 (%0)
<b>ALDH1 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	9 (%90) 1 (%10) 0 (%0) 0 (%0)
<b>ALDH1 skor 2</b> 0 +1	9 (%90) 1 (%10)
<b>CD24/44 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	10 (%100) 0 (%0) 0 (%0) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 2</b> 0 +1	10 (%100) 0 (%0)

#### 4.11. Lobüler Neoplazi/Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS-2 Vaka)

LKİS tanılı 2 hastanın yaşları 49 ve 52'dir. Tümör çapı, tümör evresi, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, sağ kalım süresi, ALDH1, CD24/44 skorları ve oranları Tablo 16'da verilmiştir. Her iki vakada da ALDH1 ve CD24/44 skorları negatiftir. Vakalara ait ALDH1 boyanması Şekil 29'da, CD24/44 profili Şekil 30'da gösterilmiştir.



Şekil 29. Lobüler karsinoma in situ vakasında ALDH1 negatifliği (x400)



**Şekil 30.** Lobüler karsinoma in situ vakasında CD24 (+)/CD44 (-) fenotip boyanması (x400)

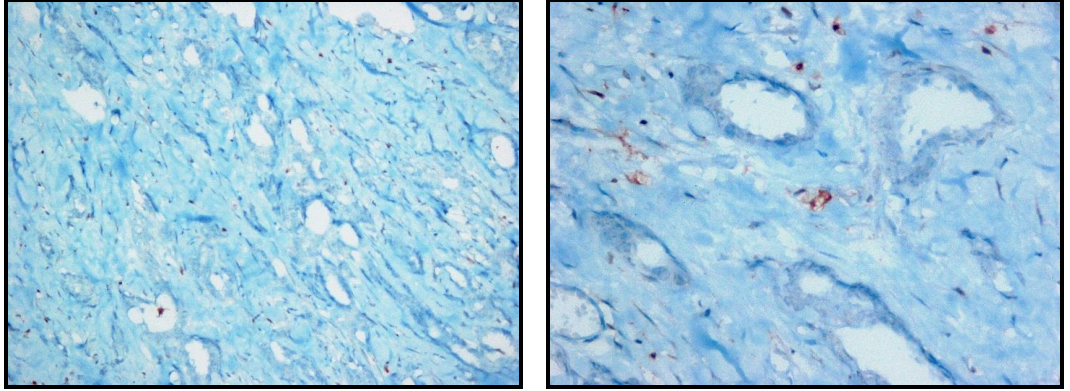
**Tablo 16.** Lobüler karsinoma in situ vakalarının klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı

(2 vaka)

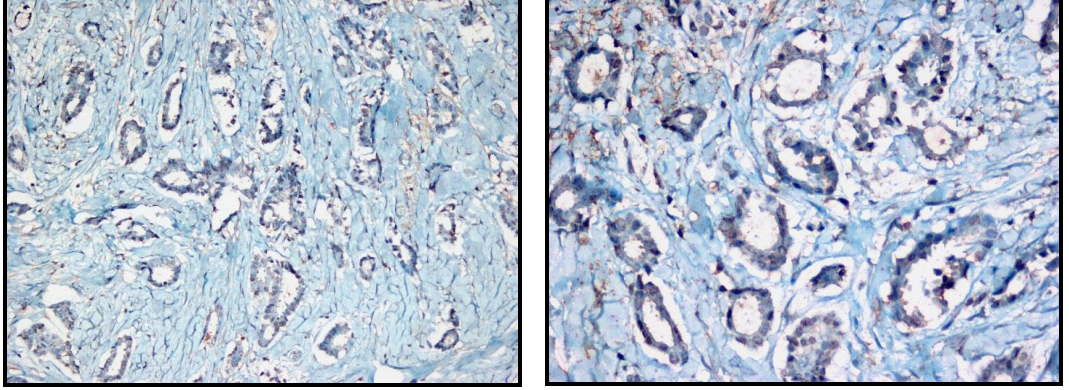
<b>Hasta yaşı</b> <40 40-60 >60	0 (%0) 2 (%100) 0 (%0)
<b>Tümör derecesi</b> Derece 1/3 Derece 2/3 Derece 3/3	2 (%100) 0 (%0) 0 (%0)
<b>Tümör çapı</b> ≤2 cm 2,1-4,9 cm ≥5 cm	2 (%100) 0 (%0) 0 (%0)
<b>Tümör evresi</b> erken evre (evre I ve IIA) ara evre (evre IIB) ileri evre (evre IIIA, IIIB ve IV)	2 (%100) 0 (%0) 0 (%0)
<b>ER/PR</b> Pozitif Negatif	bilinmiyor bilinmiyor
<b>HER-2</b> Pozitif Negatif	bilinmiyor bilinmiyor
<b>Bölgesel lenf nodu tutulumu</b> Var Yok	0 (%0) 2 (%100)
<b>Uzak metastaz/nüks/ek malignite</b> Var Yok Ek malignite	0 (%0) 2 (%100) 0 (%0)
<b>Sağkalm</b> Yaşıyor Ölen Bilinmiyor	2 (%100) 0 (%0) 0 (%0)
<b>ALDH1 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	2 (%100) 0 (%0) 0 (%0) 0 (%0)
<b>ALDH1 skor 2</b> 0 +1	2 (%100) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	2 (%100) 0 (%0) 0 (%0) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 2</b> 0 +1	2 (%100) 0 (%0)

#### 4.12. Tübüler Karsinom (13 Vaka)

Tübüler karsinomlu hastaların yaş ortalaması 55 olup yaş aralığı 45-77 arasındadır. Tümör çapı, tümör evresi, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, sağ kalım süresi, ALDH1, CD24/44 skorları ve oranları Tablo 17’de verilmiştir. Tüm vakalarda ALDH1 ve CD24/44 skorları negatiftir. Vakaların tümör dereceleri 1’dir. İki vakanın tümör çapı 5 cm üzerinde olup diğer vakalar 2 cm altında izlenmiştir. Hiçbir vakada bölgesel lenf nodu tutulumu veya uzak organ metastazı izlenmemiştir. Hormon reseptörü tüm vakalarda pozitifdir. Vakalara ait ALDH1 boyanması Şekil 31’de, CD24/44 profili Şekil 32’de gösterilmiştir.



**Şekil 31.** Tübüler karsinom vakasında ALDH1 negatifiği (soldaki x200, sağdaki x400)



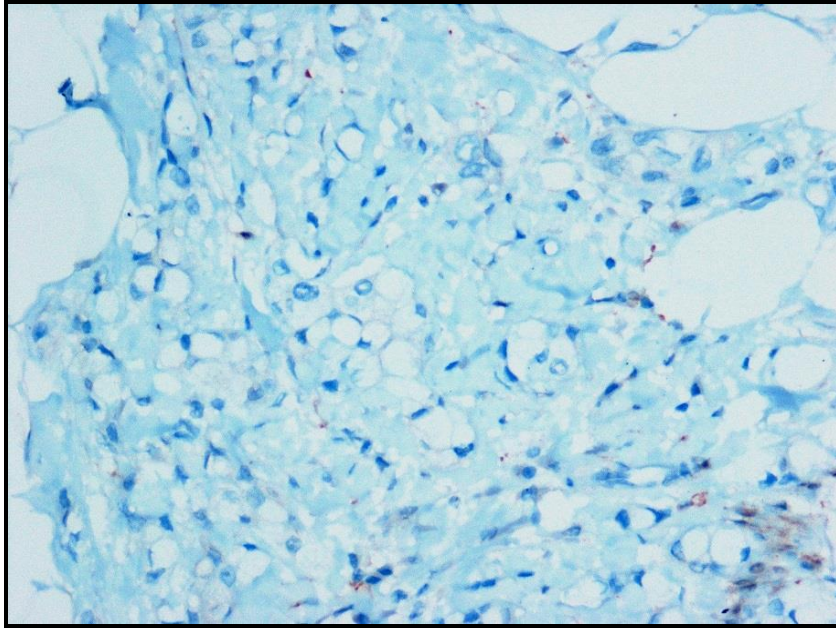
**Şekil 32.** Tübüler karsinom vakasında CD24 (-)/CD44 (-) fenotip boyanması (soldaki x200, sağdaki x400)

**Tablo 17.** Tübüler karsinom vakalarının klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı (13 vaka)

<b>Hasta yaşı</b> <40 40-60 >60	0 (%0) 9 (%69) 4 (%30)
<b>Tümör derecesi</b> Derece 1/3 Derece 2/3 Derece 3/3	0 (%0) 0 (%0) 13 (%100)
<b>Tümör çapı</b> ≤2 cm 2,1-4,9 cm ≥5 cm	11 (%84) 0 (%0) 2 (%15)
<b>Tümör evresi</b> erken evre (evre I ve IIA) ara evre (evre IIB) ileri evre (evre IIIA, IIIB ve IV)	11 (%84) 2 (%15) 0 (%0)
<b>ER/PR</b> Pozitif Negatif	13 (%100) 0 (%0)
<b>HER-2</b> Pozitif Negatif	0 (%0) 13 (%100)
<b>Bölgesel lenf nodu tutulumu</b> Var Yok	0 (%0) 13 (%100)
<b>Uzak metastaz/nüks/ek malignite</b> Var Yok Ek malignite	1 (%7) 12 (%92) 0 (%0)
<b>Sağkalm</b> Yaşıyor Ölen Bilinmiyor	12 (%92) 1 (%7) 0 (%0)
<b>ALDH1 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	13 (%100) 0 (%0) 0 (%0) 0 (%0)
<b>ALDH1 skor 2</b> 0 +1	13 (%100) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	13 (%100) 0 (%0) 0 (%0) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 2</b> 0 +1	13 (%100) 0 (%0)

#### 4.13. Taşlı Yüzük Hücre Diferansiasyonu Gösteren Karsinom (1 Vaka)

Taşlı yüzük hücre diferansiasyonu gösteren karsinom hastasının yaşı 57'dir. Tümör çapı, tümör evresi, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, sağ kalım süresi, ALDH1, CD24/44 skorları ve oranları aşağıdaki Tablo 18'de verilmiştir. ALDH1 ve CD24/44 skoru bu vakada negatif olarak saptanmıştır. Tümör çapı 2-5 cm arasında olup bölgesel lenf nodu tutulumu izlenmiştir. Uzak organ metastazı ve hormon reseptör durumu bilinmemektedir. Vakalara ait ALDH1 boyanması Şekil 33'te gösterilmiştir.



**Şekil 33.** Taşlı yüzük hücre diferansiasyonu gösteren karsinom vakasında ALDH1 negatifliği  
(x400)

**Tablo 18.** Taşlı yüzük hücre diferansiasyonu gösteren karsinom vakalarının klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı (1 vaka)

<b>Hasta yaşı</b> <40 40-60 >60	0 (%0) 1 (%100) 0 (%0)
<b>Tümör derecesi</b> Derece 1/3 Derece 2/3 Derece 3/3	0 (%0) 0 (%0) 1 (%100)
<b>Tümör çapı</b> ≤2 cm 2,1-4,9 cm ≥5 cm	0 (%0) 1 (%100) 0 (%0)
<b>Tümör evresi</b> erken evre (evre I ve IIA) ara evre (evre IIB) ileri evre (evre IIIA, IIIB ve IV)	0 (%0) 1 (%100) 0 (%0)
<b>ER/PR</b> Pozitif Negatif	bilinmiyor bilinmiyor
<b>HER-2</b> Pozitif Negatif	bilinmiyor bilinmiyor
<b>Bölgesel lenf nodu tutulumu</b> Var Yok	1 (%100) 0 (%0)
<b>Uzak metastaz/nüks/ek malignite</b> Var Yok Ek malignite	bilinmiyor bilinmiyor bilinmiyor
<b>Sağkalım</b> Yaşıyor Ölen Bilinmiyor	0 (%0) 0 (%0) 1 (%100)
<b>ALDH1 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	1 (%100) 0 (%0) 0 (%0) 0 (%0)
<b>ALDH1 skor 2</b> 0 +1	1 (%100) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 1</b> 0 +1 +2 +3	1 (%100) 0 (%0) 0 (%0) 0 (%0)
<b>CD24/44 skor 2</b> 0 +1	1 (%100) 0 (%0)

## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türü olup çeşitli ve etkili tedavi yöntemlerine rağmen halen yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir kanserdir (1). Dünya sağlık örgütünün 2012 de yaptığı sınıflamayla histolojik tiplere göre sınıflandırılan tümörlerle birlikte son yıllarda yapılan çok sayıda genetik çalışma sonucu meme kanserinin gen ekspresyonuna göre moleküler sınıflaması önerilmektedir (47, 126, 128). Bu moleküler çalışmaların artmasıyla meme kanserinin moleküler subtipleri tanımlanmış olup, kanser kök hücre teorisi ortaya atılmıştır (3-5). Kanser kök hücresi, hastalığın seyrinin kişiden kişiye değişmesi, tedavi yanıtının farklılığı, metastaz oranlarının değişkenliği ve aynı zamanda tedaviye dirençten sorumlu tutulan bir faktör olarak görülmektedir (4-6). Yapılan moleküler çalışmalarda bu hücreleri tanımlamak için değişik yüzey belirteçleri tanımlanmış, bu hücrelerde CD44, CD24 ve ALDH1 ekspresyonların anlamlı olarak farklılık gösterdiği bulunmuştur (3, 7). Buna göre kanser kök hücre fenotipinde olan hücreler CD44 ve ALDH1 eksprese ettiği, CD24 eksprese etmediği ya da çok zayıf ekspresyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu yüzey belirteçleri birçok farklı çalışmada sınırlı sayıda farklı meme kanseri subtiplerinde çalışılmış ve kök hücre fenotipinde olan hücrelerin her subtipde farklı oranlarda bulunduğu gösterilmiştir (3, 7). Kök hücre fenotipi gösteren meme kanserlerinde tedaviye yanıtın azaldığı, metastaz potansiyelinin arttığı ve bu yüzden bu durumun prognozu olumsuz etkilediği öne sürülmüştür (4-6, 9, 10).

Meme karsinomlarının tüm histolojik subtipleri birlikte değerlendirilip yaş ile ALDH1 ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde, literatürde ALDH1

ekspresyonu ile yaş arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda, 60 yaşın üzerindeki 50 vakanın 12 (%24)'si, 40-60 yaş arasındaki 101 vakanın 30 (%29,7)'u, 40 yaş altındaki 17 vakanın 7 (%41,2)'sinin ALDH1 ekspresyonu gösterdiği izlenmiştir. Buna göre yaş azaldıkça ALDH1 ekspresyon oranlarının yükseldiği izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,397$ ). Bu sonuç ile erken yaşta gelişen tümörlerin daha yüksek oranda ALDH1 eksprese ettiği ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu öngörülmektedir. CD24-/CD44+ fenotipi gösteren tümörlerle yaş arasındaki ilişki incelendiğinde, yapılan bir çalışmada 50 yaş üstü ve 50 yaş altı hastalarda birbirine yakın oranlarda CD24-/CD44+ fenotipi izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ( $p=0,961$ ) (196). Bizim çalışmamızda ise, 60 yaşın üzerindeki 50 vakanın 3 (%6)'ünde, 40-60 yaş arasındaki 101 vakanın 12 (%11,9)'sinde, 40 yaş altındaki 17 vakanın 3 (%17,6)'ünde CD24-/CD44+ fenotipi izlenmiştir. Buna göre yaş azaldıkça ALDH1 ya benzer şekilde CD24-/CD44+ fenotipi oranlarının yükseldiği izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,340$ ).

ALDH1 ekspresyonu ile tümör çapı arasındaki ilişki incelendiğinde, yapılan bir çalışmada tümör çapı 2 cm altında olan 101 vakanın 1'inde, tümör çapı 2-5 cm arasında olan 241 vakanın 23'ünde, tümör çapı 5 cm üzerinde olan 63 vakanın 7'sinde ALDH1 pozitifliği izlenmiştir (7). Diğer bir çalışmada oransal olarak 2 cm altındaki 12 vakanın %57'sinde, tümör çapı 2-5 cm arasında olan 24 vakanın %41'inde, tümör çapı 5 cm üzerinde olan 14 vakanın %60'ında ALDH1 pozitifliği izlenmiştir (195). Başka bir çalışmada yine benzer bulgular izlenmiş

olup her üç çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (197). Bizim çalışmamızda, tümör çapı 5 cm'in üzerinde olan 23 vakanın 9 (%39,1)'u, tümör çapı 2-5 cm arasında olan 86 vakanın 31 (%36)'i, tümör çapı 2 cm'in altında olan 57 vakanın 9 (%15,8)'u ALDH1 pozitif olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,019$ ). Buna göre, tümör çapı büyüdükçe ALDH1 boyanma oranlarının istatistiksel olarak arttığı izlenmiştir. Özellikle 2 cm üzerindeki tümörler 2 cm altındaki tümörlere göre 2 kattan fazla ekspresyon gösterdiği izlenmiştir. Buna bağlı olarak tümör çapı büyük olan hastaların daha kötü prognoza sahip olma riski taşıdığı düşünülmektedir. CD24-/CD44+ fenotip ile tümör çapı arasındaki ilişki incelendiğinde yapılan bir çalışmada tümör çapı 3 cm altında olan 55 vakanın 21 (%38) tanesi, tümör çapı 3 cm üstünde olan 62 vakanın 27 (%43) tanesi CD24-/CD44+ fenotip gösterdiği bildirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (196). Bizim çalışmamızda CD24-/CD44+ fenotip, tümör çapı 5 cm üzerinde olan 23 vakanın 3 (%13)'ünde, tümör çapı 2-5 cm arasında olan 86 vakanın 10 (%11,6)'unda, tümör çapı 2 cm'in altında olan 57 vakanın 5 (%8,8)'inde izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,527$ ). Gruplar arasındaki boyanma oranları benzer bulunmuş olup tümör çapı ile CD24-/CD44+ fenotip arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Tümör derecesi ile ALDH1 ekspresyonu ilişkisi incelendiğinde, yapılan bir çalışmada tümör derecesi 1 olan 81 vakanın birinde, tümör derecesi 2 olan 134 vakanın 6'sında, tümör derecesi 3 olan 225 vakanın 26'sında ALDH1 pozitifliği izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,003$ ) (7). Başka bir

çalışmada ise toplam 105 vakadan oluşan bir seride her üç tümör derecesine ait vakalarda %50'ye yakın oranda boyanma saptanmış olup tümör dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,968$ ) (195). Bizim çalışmamızda ise, tümör derecesi 3 olan 64 vakanın 23 (%35,9)'ünde, tümör derecesi 2 olan 67 vakanın 20 (%29,9)'sinde ve tümör derecesi 1 olan 32 vakanın 6 (%18,7)'sında ALDH1 pozitif olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,223$ ). Tümör derecesi 2 olan vakalar tümör derecesi 1 olan vakalara göre 3 kat daha fazla ALDH1 ekspresyonu göstermekte olduğu izlenmiş olup tümör derecesi 2 ile tümör derecesi 3 olan vakalar benzer oranlara sahip olduğu görülmüştür. Buna göre tümör derecesi 2 ve 3 olan vakaların derece 1'e göre daha kötü prognoza sahip olma riski taşıdığı düşünülmektedir. CD24-/CD44+ fenotipi ile tümör derecesi incelendiğinde, yapılan bir çalışmada 46 adet derece 1 tümörün 15 (%32,6)'i, 43 adet derece 2 tümörün 19 (%44,2)'u, 28 adet derece 3 tümörün 14 (%50)'ü CD24-/CD44+ fenotipi göstermekte olup istatistiksel olarak fark bulunmamasına rağmen ( $p=0,062$ ) tümör derecesi arttıkça CD24-/CD44+ vaka oranının artması klinik olarak anlamlı olabileceği savunulmuştur (196). Bununla birlikte tümör derecesi ile CD24-/CD44+ fenotipi ile anlamlı ilişki bulunamayan çalışmalar da mevcuttur (195). Bizim çalışmamızda CD24/44 skoru, tümör derecesi 3 olan 64 vakanın 15 (%23,4)'inde, tümör derecesi 2 olan 67 vakanın 2 (%3)'sinde ve tümör derecesi 1 olan 32 vakanın 1 (%3,1)'inde pozitif olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,003$ ). Tümör derecesi 3 olan vakalar tümör derecesi 2 olan vakalara göre 7 kat fazla oranda CD24-/CD44+ fenotipi göstermekte olup

özellikle tümör derecesi 3 olan hastalarda derece 1 ve 2'ye göre daha yüksek oranda kanser kök hücre profili izlenmekte olduğu daha kötü prognoza sahip olma riski taşıdığı düşünülmektedir.

Tümör evresi ile ALDH1 ekspresyonu incelendiğinde, yapılan bir çalışmada evre 1 olan 10 vakanın 5 (%50)'inde, evre 2 olan 48 vakanın 19'unda (%41), evre 3 olan 39 vakanın 21 (%55)'inde, evre 4 olan 8 vakanın 5 (%62)'inde ALDH1 pozitif olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak evreler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,518$ ) (195). Başka bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş olup tümör evresi ile ALDH1 arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (197). Bizim çalışmamızda, tümör evresi ileri evre olan 7 vakanın 2 (%28,6)'sinde, tümör evresi ara evre olan 64 vakanın 21 (%37,3)'inde, tümör evresi erken evre olan 94 vakanın 26 (%27,7)'sında ALDH1 ekspresyonu pozitif olarak saptanmış olup literatüre benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,783$ ). CD24-/CD44+ fenotipi ile tümör evresi incelendiğinde, yapılan bazı çalışmalarda CD24-/CD44+ fenotipi ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (195, 196, 198). Bizim çalışmamızda, tümör evresi ileri evre olan 7 vakanın 1 (%14,3)'inde, tümör evresi ara evre olan 64 vakanın 4 (%6,3)'ünde, tümör evresi erken evre olan 94 vakanın 13 (%13,8)'ünde CD24-/CD44+ profili pozitif olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak literatüre benzer şekilde anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,280$ ).

Hormon reseptör profili ile ALDH1 ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde, yapılan bir çalışmada 155 adet östrojen reseptör negatifliği gösteren tümörün 19 tanesi ALDH1 pozitif iken, 306 adet östrojen reseptör

pozitifliği gösteren tümörün 14 tanesi ALDH1 pozitif olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,003$ ) (7). Ancak başka bir çalışmada östrojen reseptörü negatif olan 71 vakanın 35 tanesi, östrojen reseptörü pozitif olan 50 vakanın 30 tanesi ALDH1 pozitif olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (197). Bizim çalışmamızda, östrojen reseptörü pozitif olan 119 vakanın 38 (%31,9)'inde, östrojen reseptörü negatif olan 37 vakanın 9 (%24,3)'unda ALDH1 ekspresyonu pozitif olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,378$ ). CD24-/CD44+ fenotipi ile hormon reseptör profili ilişkisi incelendiğinde, yapılan bir çalışmada 71 adet östrojen reseptör pozitifliği gösteren tümörün 31 (%43,7) tanesinde, östrojen reseptör negatifliği gösteren 46 vakanın 17 (%37) tanesi CD24-/CD44+ fenotipi göstermekte olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,471$ ) (196). Başka bir çalışmada hormon reseptör negatif vakalarda CD24-/CD44+ fenotipinin hormon reseptörü pozitif tümörlere göre daha yüksek oranda olduğu savunulmuştur (198). Bizim çalışmamızda, östrojen reseptörü pozitif olan 119 vakanın 6 (%5)'sı, östrojen reseptörü negatif olan 37 vakanın 10 (%27)'unda CD24-/CD44+ fenotipi göstermekte olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ( $p=0,001$ ). Buna göre CD24-/CD44+ fenotipi hormon reseptör negatif olan tümörlerde hormon reseptörü pozitif olan tümörlere göre 5 kat daha fazla oranda boyanma göstermiş olup daha yüksek oranda kanser kök hücre profili göstererek daha kötü prognoza sahip olma riski taşıdığı düşünülmektedir.

HER-2 amplifikasyonu ile ALDH1 ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde, yapılan bir çalışmada HER-2 amplifikasyonu gösteren 68 vakanın

8 tanesi ALDH1 ekspresyonu gösterirken, HER-2 negatif olan 391 vakanın 25 tanesi ALDH1 ekspresyonu göstermekte olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,114$ ). Diğer bir çalışmada da benzer sonuçlar izlenmiş olup HER-2 ile ALDH1 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (197). Bizim çalışmamızda, HER-2 amplifikasyonu olan 35 vakanın 10 (%28,6)'unda, HER-2 amplifikasyonu olmayan 120 vakanın 37 (%30,8)'sinde ALDH1 pozitif olarak saptanmış olup literatüre benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,798$ ). HER-2 amplifikasyonu ile CD24-/CD44+ fenotipi arasındaki ilişki incelendiğinde, yapılan bir çalışmada HER-2 amplifikasyonu gösteren 68 vakanın 43 tanesinde, HER-2 negatif olan 389 vakanın 207'sinde %10'un altında CD24-/CD44+ fenotipi gösteren tümör hücreleri varlığı gösterilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,126$ ) (7). Farklı bir çalışmada yine benzer oranlarda sonuçlar izlenmiş olup istatistiksel olarak HER-2 ile CD24-/CD44+ fenotipi arasında anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,565$ ) (196). Bizim çalışmamızda, HER-2 amplifikasyonu olan 35 vakanın 5 (%14,3)'inde, HER-2 amplifikasyonu olmayan 120 vakanın 11 (%9,2)'inde CD24-/CD44+ fenotipi saptanmış olup literatüre benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,381$ ).

Bölgesel lenf nodu tutulumu ile ALDH1 arasındaki ilişki incelendiğinde, yapılan bir çalışmada lenf nodu metastazı gösteren 206 vakanın 12'sinde, lenf nodu metastazı göstermeyen 157 vakanın 14'ünde ALDH1 ekspresyonu izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,263$ ) (7). Yapılan başka çalışmalarda da, benzer oranlarda sonuçlar bulunmuş olup bölgesel lenf nodu

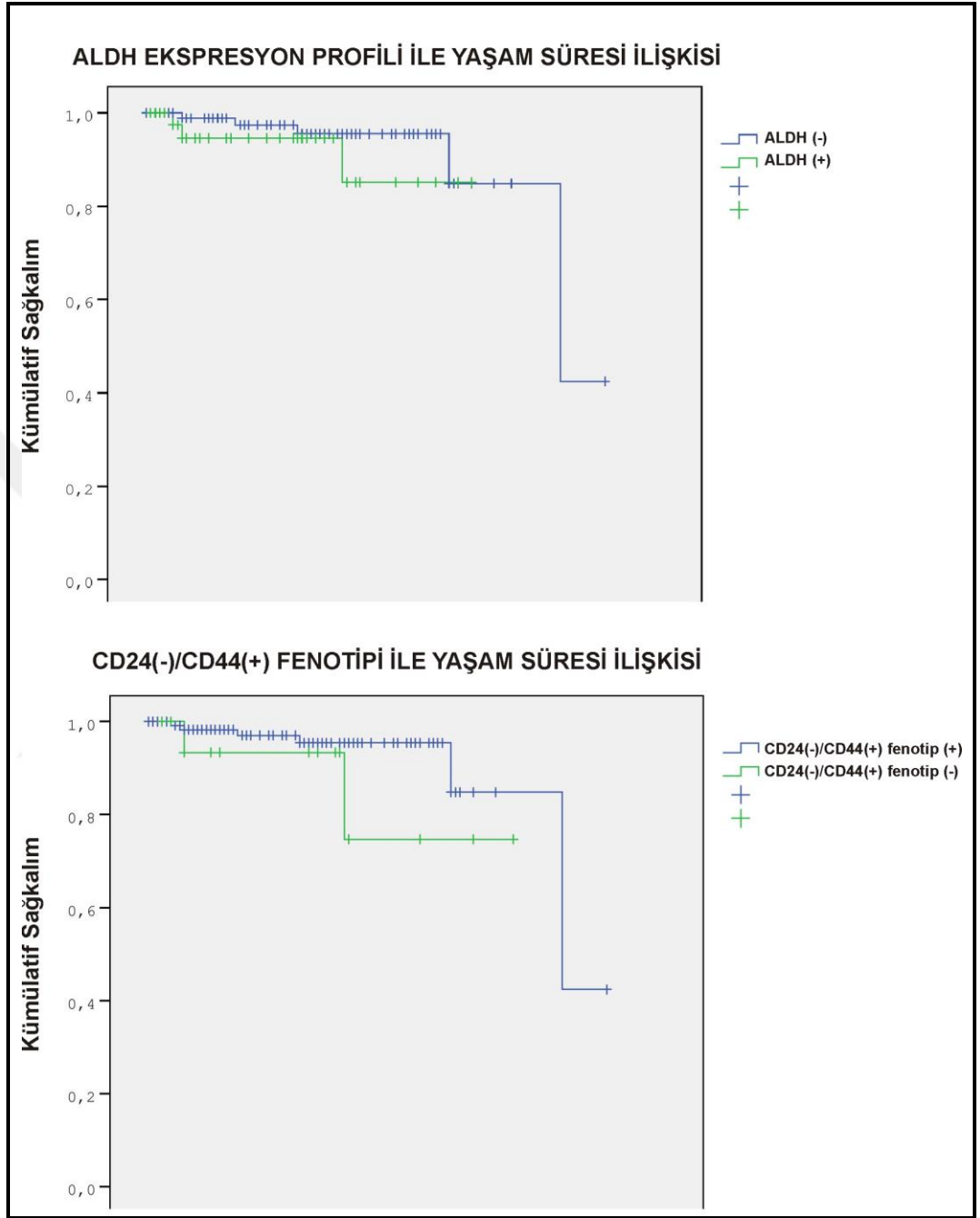
metastazı ile ALDH1 arasında anlamlı ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (195, 197). Bizim çalışmamızda bölgesel lenf nodu tutulumu gösteren 72 vakanın 25 (%34,7)'inde, lenf nodu tutulumu göstermeyen 86 vakanın 22 (%25,6)'sinde ALDH1 ekspresyonu pozitif olarak izlenmiş olup literatüre benzer şekilde olarak istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemekle ( $p=0,211$ ) birlikte lenf nodu tutulumu gösteren vakalarda ALDH1 ekspresyonu daha yüksek oranda bulunmuştur. Bölgesel lenf nodu tutulumu ile CD24-/CD44+ fenotipi arasındaki ilişki incelendiğinde yapılan bir çalışmada lenf nodu metastazı gösteren 206 vakanın 127 tanesinde CD24-/CD44+ fenotipi izlenirken, lenf nodu metastazı olmayan 158 vakanın 68 tanesinde CD24-/CD44+ fenotipi izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (7). Ancak birçok çalışmada ise bölgesel lenf nodu metastazı ile CD24-/CD44+ fenotipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (11, 196, 198). Bizim çalışmamızda ise, bölgesel lenf nodu tutulumu gösteren 72 vakanın 6 (%8,3)'sında, lenf nodu tutulumu göstermeyen 86 vakanın 10 (%11,6)'unda CD24-/CD44+ fenotip izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,494$ ).

Uzak organ metastazı ile ALDH1 ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde, yapılan bir çalışmada uzak organ metastazı gösteren 45 vakanın 26 tanesinde, uzak organ metastazı olmayan 55 vakanın 24 tanesinde ALDH1 pozitifliği izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,159$ ). İlginç olarak bu çalışmada ALDH1 ile tümör rekürrensi arasında anlamlı ilişki izlenmiş olup rekürrens gösteren 21 vakanın 15 tanesinde ALDH1 pozitifliği saptanmıştır ( $p=0,03$ ) (197). Başka bir çalışmada ise, ileri evre olup uzak organ

metastazı gösteren 8 vakanın 5 tanesinde ALDH1 pozitifliği izlenmiş olup erken ve ara evre vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (195). Bizim çalışmamızda ise uzak organ metastazı gösteren 14 vakanın 4 (%28,6)'ünde, uzak organ metastazı göstermeyen 143 vakanın 51 (%30,1)'inde ALDH1 pozitifliği izlenmiş olup literatüre benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,971$ ). CD24-/CD44+ fenotipi ile uzak organ metastazı arasındaki ilişki incelendiğinde, bir çalışmada uzak organ metastazı gösteren 9 vakanın 4 tanesinde CD24-/CD44+ fenotipi izlenmiş olup diğer evredeki tümörlerle karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir (196). Başka bir çalışmada ise benzer şekilde 8 vakanın 4 tanesinde CD24-/CD44+ fenotipi izlenmiş olup diğer evredeki tümörlerle karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir (195). Bizim çalışmamızda ise, uzak organ metastazı gösteren 14 vakanın 1 (%7,1)'inde, uzak organ metastazı göstermeyen 143 vakanın 16 (%11,2)'sında CD24-/CD44+ fenotipi izlenmiş olup literatüre benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,607$ ).

Literatürde ALDH1 ile diğer prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok farklı çalışma yapılmış olmasıyla birlikte ALDH1 ekspresyonunun direk yaşam süresi ile ilişkisini gösteren bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bizim çalışmamızda, klinik takip sırasında ölen 8 hastanın 3 (%37,5)'ünde, yaşayan 140 hastanın 41 (%29,3)'inde ALDH1 pozitifliği izlenmiştir. ALDH1 pozitifliği izlenen hastalarda oran olarak yaşam süresinin daha kısa olduğu izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,621$ ). CD24-/CD44+ fenotipi ile yaşam süresi arasındaki

ilişki incelendiğinde yapılan bir çalışmada, tümör hücrelerinin %10'dan azında CD24-/CD44+ fenotipi izlenen tümörlerin, %10'dan fazla CD24-/CD44+ fenotipi gösteren tümörlere göre sağkalımlarının daha fazla olduğu bildirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir (p=0,127). Başka bir çalışmada CD24-/CD44+ fenotipi ile yaşam süresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (195). Bizim çalışmamızda ise, klinik takip sırasında ölen 8 hastanın 2 (%25) sinde, yaşayan 140 hastanın 15 (%10,7)'inde CD24-/CD44+ fenotipi gösterdiği izlenmiştir. CD24-/CD44+ fenotipi gösteren hastalarda yaşam süresinin CD24-/CD44+ fenotipi göstermeyen hastalara göre daha kısa olduğu gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,218). Hastaların yaşam süreleri ile ALDH1 arasındaki ilişkiye bakıldığında, ALDH1 ekspresyonu göstermeyen vakaların ortalama yaşam süresi 93 ay iken, ALDH1 ekspresyonu gösteren vakaların ortalama yaşam süresi 68 ay olarak izlenmiştir. CD24-/CD44+ fenotipi göstermeyen hastalarda ise ortalama yaşam süresi 93 ay iken, CD24-/CD44+ fenotipi gösteren hastalarda 71 ay olarak izlenmiştir. Bu sonuçlara göre hem ALDH1 ekspresyonu hem de CD24-/CD44+ fenotip pozitifliği yaşam süresinin kısalması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Şekil 34 ALDH1 ve CD24-/CD44+ ile yaşam süresini arasındaki ilişkiyi göstermektedir.



**Şekil 34.** ALDH1 ekspresyonu ve CD24-/CD44+ fenotipi ile yaşam süresi arasındaki ilişki

Çalışmaya dahil edilen tümörler histolojik tiplerine göre invaziv duktal karsinom ve diğer subtipler olarak iki gruba ayrılarak ALDH1 ekspresyonu ve CD24-/CD44+ fenotipine göre incelendiğinde, yapılan bir çalışmada 461 adet

invaziv duktal karsinom tanılı vakanın 209 (%45,3) unda CD24-/CD44+ fenotipi izlenmiş olup toplam 22 (%4,8) tanesinde hem ALDH1 ekspresyonu hem de CD24-/CD44+ fenotipi göstermekte olduğu bildirilmiştir. Diğer histolojik subtipler toplam 87 vaka olup bunların 57 (%65,5) tanesi CD24-/CD44+ fenotipi göstermekte olup toplam 6 (%11,5) vaka hem ALDH1 ekspresyonu hem de CD24-/CD44+ fenotipi göstermekte olduğu bildirilmiştir (3). Bu boyanma paternleri hem ALDH1 hem de CD24-/CD44+ fenotipi için invaziv duktal karsinomlar ile diğer subtipler arasında anlamlı fark izlenmiştir ( $p=0,043$  ve  $p<0.001$ ). Bizim çalışmamızda ise, 63 adet invaziv duktal karsinom vakasının 24 (%38,1)'ünde, diğer histolojik subtiplere ait 93 vakanın 24 (%25,8)'ünde ALDH1 pozitifliği izlenmiş olup invaziv duktal karsinom vakalarında daha yüksek oranda boyanma izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,103$ ). CD24-/CD44+ fenotip ile ilişkiye bakıldığında 63 adet invaziv duktal karsinom vakasının 9 (%14,3)'unda, diğer histolojik subtip olan toplam 93 vakanın 9 (%9,7)'unda pozitiflik saptanmış olup invaziv duktal karsinom vakalarında daha yüksek oranda CD24-/CD44+ fenotip izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,377$ ).

Literatürde invaziv duktal karsinom dışı meme karsinomlarının diğer subtiplerindeki ALDH1 boyanması ve CD24-/CD44+ fenotipi ile ilgili yapılan bir çalışmada, 7 adet invaziv lobüler karsinom vakasının 2 (%28,6) tanesinde CD24-/CD44+ fenotip izlenmiş ( $p=0,690$ ) ve bu vakaların tümünde ALDH1 negatif izlenmiş olup invaziv duktal karsinomlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=1,000$ ) (3). Bizim çalışmamızda ise, 29 adet invaziv

lobüler karsinom vakasının 8 (%27) tanesi ALDH1 pozitif olup vakaların hiçbirinde CD24-/CD44+ fenotipi izlenmemiştir.

Medüller özellikler gösteren karsinom tanısı alan 15 vakanın 12 (%80)'si CD24-/CD44+ fenotipi gösterirken ( $p=0,008$ ), bu vakaların 4 tanesi ALDH1 pozitif olarak izlenmiş ( $p=0,002$ ) olup invaziv duktal karsinomlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Buna göre hem ALDH1 hem de CD24-/CD44+ fenotipinin medüller özellikler gösteren karsinomda anlamlı bir şekilde daha yüksek oranda boyandığı savunulmuştur (3). Bizim çalışmamızda ise, medüller karsinom tanısı alan 5 vakanın tümünde ALDH1 negatif olarak izlenirken, 1 vakada CD24-/CD44+ fenotipi pozitif olarak saptanmıştır.

Mikropapiller karsinom tanısı alan 6 vakanın 2 (%33,3) tanesinde CD24-/CD44+ fenotipi izlenirken ( $p=0,694$ ) olup bu vakaların hiçbirinde ALDH1 pozitifliği saptanmamıştır ( $p=1,000$ ). İstatistiksel olarak invaziv duktal karsinomlar ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır (3). Bizim çalışmamızda ise, 9 vakanın 4 (%31) tanesinde ALDH1 pozitifliği izlenmiş olup 1 vakada CD24-/CD44+ fenotipi mevcuttur.

Müsinöz karsinom tanısı alan 21 vakanın 13 (%61,9) tanesinde CD24-/CD44+ fenotipi izlenirken ( $p=0,136$ ) bu vakaların hiçbirinde ALDH1 pozitifliği saptanmamıştır ( $p=1,000$ ). İstatistiksel olarak invaziv duktal karsinomlar ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır (3). Bizim çalışmamızda ise, 18 vakanın 6 (%33) tanesinde ALDH1 pozitifliği izlenmekle birlikte bu vakaların 2 (%11) tanesinde CD24-/CD44+ fenotipi mevcuttur.

Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom tanısı alan 13 vakanın 5 tanesi CD24-/CD44+ fenotipi izlenmiş olup ( $p=0,623$ ) bu vakalarda ALDH1 çalışılmamıştır (3). Bizim çalışmamızda ise, 6 vakanın birinde ALDH1 pozitif izlenmiş olup vakaların hiçbirinde CD24-/CD44+ fenotipi izlenmemiştir.

Metaplastik karsinom tanısı alan 7 vakanın 5 (%71,4) tanesinde CD24-/CD44+ fenotipi izlenirken ( $p=0,255$ ) bu vakaların 2 (%28,6) tanesinde ALDH1 pozitifliği de saptanmış ( $p=0,046$ ). İstatistiksel olarak yalnızca CD24-/CD44+ fenotipi ile invaziv duktal karsinomlar arasında anlamlı fark saptanmazken, ALDH1 pozitifliği birlikteliği ile anlamlı fark saptanmıştır. Buna göre metaplastik karsinomlarda CD24-/CD44+/ALDH1+ fenotipi invaziv duktal karsinomlara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmış (3). Bizim çalışmamızda ise, 5 vakanın 3 (%60) tanesinde ALDH1 pozitifliği izlenmiş olup vakaların tümünde CD24-/CD44+ fenotipi izlenmiştir.

Tübüler karsinom tanısı alan 14 vakanın tümünde CD24-/CD44+ fenotipi izlenmiş olup ( $p<0,001$ ) bu vakaların tamamında ALDH1 negatif olarak saptanmıştır ( $p=1,000$ ). Tübüler karsinom ile CD24-/CD44+ fenotipi arasında invaziv duktal karsinomlar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmiş olup ALDH1 ile fark izlenmemiştir (3). Bizim çalışmamızda ise, 13 vakanın tümünde ALDH1 negatif olup CD24-/CD44+ fenotipi izlenmemiştir.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde nöroendokrin özellikler gösteren karsinom, taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu gösteren karsinom, intraduktal karsinom ve lobüler neoplazide ALDH1 boyanması ve CD24-/CD44+ fenotipi ile ilişkili bir çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamızda 3 adet nöroendokrin

özellikler gösteren karsinom vakasının 2 tanesinde ALDH1 aktivitesi izlenmiş olup vakaların üçünde de CD24-/CD44+ fenotipi izlenmemiştir. 1 adet taşlı yüzük hücreli karsinom, 10 adet intraduktal karsinom ve 2 adet lobüler neoplazi tanımlı vakaların tümünde ALDH1 negatif olup CD24-/CD44+ fenotipi izlenmemiştir.

Meme tümörlerinin moleküler subtiplerini 2012 St. Gallen sınıflaması dikkate alınarak immünohistokimyasal fenotiplerine göre sınıflayıp ALDH1 ve CD24-/CD44+ fenotipi ile ilişkisini incelediğimizde, yapılan bir çalışmada immünohistokimyasal profillerine göre 152 adet lüminal A grubundaki vakanın 23 tanesi, 42 tane lüminal B grubu vakanın 8 tanesi, 29 tane HER-2 grubu vakanın 11 tanesi, 33 adet bazal benzeri grubun 15 tanesi CD24-/CD44+ fenotipi göstermekte olduğu bildirilmiş olup en az bir hücrenin CD24-/CD44+ fenotipi göstermesini pozitif olarak kabul etmişlerdir (11). Bu çalışmada CD24-/CD44+ fenotipinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde bazal benzeri tümörlerde yüksek olduğunu, lüminal gruplarda daha az, HER-2 grupta ise en az oranda görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise, CD24-/CD44+ fenotipinin %10'dan az ya da %10'dan fazla olmak üzere ikiye ayrılarak incelenmiştir. Sonuçlara göre, 295 adet lüminal A grubu vakanın 127 tanesi (%43) %10'dan fazla CD24-/CD44+ fenotipi göstermekte olup bunların 6 tanesi ALDH1 pozitif bulunmuş. Lüminal B grubu 41 vakanın 17 (%41,4)'si %10'dan fazla CD24-/CD44+ fenotipi göstermekte olup bunların 3 tanesi ALDH1 pozitif bulunmuş. HER-2 grubu 33 vakanın 9 (%27,3) tanesi %10'dan fazla CD24-/CD44+ fenotipi göstermekte olup bunların 2 tanesi ALDH1 pozitifdir. Bazal benzeri grubu 68 vakanın 52 (%76,5) tanesi %10'dan fazla CD24-/CD44+ fenotipi göstermekte

olup bunların 11 tanesi ALDH1 pozitif olarak saptanmıştır. Bu çalışmada yine bahsedilen bir önceki çalışmadaki gibi CD24-/CD44+ fenotipi ve ALDH1 pozitifliğinin bazal benzeri tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda izlendiği bildirilmiştir (7). Lüminal ve HER-2 gruplarında ise, CD24+/CD44- fenotipte tümör hücrelerinin daha yüksek oranda izlenmiştir. Bazal/mezenkimal kökenli tümör hücrelerinin daha çok CD24-/CD44+ fenotipi göstermekle birlikte bazal/epitelyal kökenli tümörlerin CD24+/CD44+ fenotipte olduğu savunulmuştur. ALDH1 aktivitesinin ise en sık bazal benzeri tümörler ve HER-2 grubu tümörlerde izlendiği bildirilmektedir (7). Bizim çalışmamızda ise, lüminal A grubundaki 96 vakanın 30 (%31,3) u, lüminal B grubundaki 22 vakanın 8 (%36,4)'i, HER-2 grubundaki 12 vakanın 1 (%8,3)'i, bazal benzeri gruptaki 13 vakanın 6 (%46,2)'sı ALDH1 pozitifdir. CD24-/CD44+ fenotipi ise, lüminal A grubundaki 96 vakanın 4 (%4,2)'ü, lüminal B grubundaki 22 vakanın 2 (%9,1)'si, HER-2 grubundaki 12 vakanın 2 (%16,7)'si, bazal benzeri gruptaki 13 vakanın 6 (%46,2)'sında izlenmiştir. Buna göre bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde sonuçlar elde edilmiş olup hem ALDH1 boyanma oranları (%46,2) hem de CD24-/CD44+ fenotipi (%46,2) en yüksek bazal benzeri grupta izlenmiştir.

Toplam 63 adet invaziv duktal karsinom vakasının 13 tanesi histomorfolojik ve immünohistokimyasal (ER-, PR-, HER-2-, CK5/6+, EGFR+) özellikleri bazal benzeri fenotipte olup bazal benzeri karsinom olarak ayrı bir grup olarak da incelenmiştir. Bu gruptaki vakaların 6 tanesi (%46,2) hem ALDH1 pozitifliği hem de CD24-/CD44+ fenotipi göstermekte olup diğer histolojik ve moleküler tiplerle karşılaştırıldığında en yüksek oranda boyanma oranına sahip

olduğu izlenmiştir. Bu vakaların 6 tanesi bölgesel lenf nodu metastazı, 3 tanesi uzak organ metastazı göstermiş olup bu 3 hasta klinik takipte ölmüştür.

Lüminal A ve luminal B grubunda birbirine yakın oranlarda (%31,3 ve %36,4) ALDH1 boyanmaları izlenmiş olup HER-2 grubuna göre (%8,3) daha yüksek oranda pozitiflik saptanmıştır. CD24-/CD44+ fenotipi ise lüminal A ve Lüminal B grubunda en az oranda izlenmiş olup birbirine yakın yüzdeler saptanmıştır (%4,2 ve %9,1). HER-2 grubunda ise lüminal gruplara göre daha yüksek oranda CD24-/CD44+ fenotipi izlenmektedir (%16,7). HER-2 grubundaki 12 hastanın 7 tanesinde bölgesel lenf nodu tutulumu izlenmiş olup bu hastaların birinde uzak organ metastazı saptanmış ve diğer bir hasta klinik takipte ölmüştür. Lüminal A ve Lüminal B grubundaki toplam 118 hastanın 48 tanesinde bölgesel lenf nodu metastazı mevcut olup 8 hastada uzak organ metastazı izlenmiştir. İki hasta klinik takipte ölmüştür. Bu veriler ışığında prognostik faktörler açısından HER-2 grubu tümörler lüminal gruptaki tümörlerden daha kötü prognoza sahip olup literatürle benzer sonuçlar bulunmuştur (126). Ancak yapılan bir çalışmada HER-2 grubu tümörlerde ALDH1 ekspresyonu lüminal gruplara göre daha yüksek oranda bulunmasına rağmen (7) bizim çalışmamızda lüminal gruplarda HER-2 grubuna göre daha yüksek oranda ALDH1 pozitifliği saptanmıştır.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda, meme kanseri görülme yaşı azaldıkça daha fazla sayıda hastada ALDH1 ekspresyon pozitifliği izlenmiştir. Buna göre genç yaşta meme kanseri gelişen hastaların daha kötü prognoza sahip olma riski taşıdığı düşünülmektedir. CD24-/CD44+ fenotipinin, ALDH1 ekspresyonuna benzer şekilde meme kanser görülme yaşı azaldıkça daha fazla sayıda hastada görüldüğü izlenmiştir. Buna göre genç yaşta meme kanseri gelişen hastalarda daha yüksek oranda kanser kök hücre profili izlenmekte olup daha kötü prognoza sahip olma riski taşıdığı düşünülmektedir.
2. Tümör çapı arttıkça tümörün ALDH1 aktivitesinin arttığı izlenmiştir. Özellikle 2 cm üzerindeki tümörler 2 cm altı tümörlere göre sayıca 2 kattan fazla oranda ekspresyon gösterdiği izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir. Buna göre tümör çapı büyük olan hastaların daha kötü prognoza sahip olma riski taşıdığı düşünülmektedir. Farklı tümör çaplarındaki gruplar arasında CD24-/CD44+ fenotip boyanma oranları benzer bulunmuş olup tümör çapı ile arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.
3. Tümör derecesi 2 olan vakalar tümör derecesi 1 olan vakalara göre sayıca 3 kat daha fazla ALDH1 ekspresyonu göstermekte olduğu izlenmiş olup tümör derecesi 2 ile tümör derecesi 3 olan vakalar sayıca benzer oranlara sahip olduğu görülmüştür. Buna göre tümör derecesi 2 ve 3 olan vakaların derece 1 e göre daha kötü prognoza

sahip olma riski taşıdığı düşünülmektedir. Tümör derecesi 3 olan vakalar tümör derecesi 2 olan vakalara göre sayıca 7 kat fazla oranda CD24-/CD44+ fenotipi göstermekte olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buna göre özellikle tümör derecesi 3 olan hastalarda, derece 1 ve 2'ye göre daha yüksek oranda kanser kök hücre profili izlenmekte olup daha kötü prognoza sahip olma riski taşıdığı düşünülmektedir.

4. Literatüre benzer şekilde tümör evresiyle gerek ALDH1 aktivitesi gerekse CD24-/CD44+ fenotipi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
5. Hormon reseptörü pozitif ve hormon reseptörü negatif olan vakaların ALDH1 ekspresyonları benzer oranlarda pozitif izlenmiştir. CD24-/CD44+ fenotipi hormon reseptör negatif olan tümörlerde hormon reseptörü pozitif olan tümörlere göre sayıca 5 kat daha fazla oranda boyanma göstermiş olup daha yüksek oranda kanser kök hücre profili göstererek daha kötü prognoza sahip olma riski taşıdığı düşünülmektedir.
6. Literatüre benzer şekilde HER-2 durumu ile gerek ALDH1 ekspresyonu gerekse CD24-/CD44+ fenotipi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
7. Bölgesel lenf nodu tutulumu gösteren vakalarda ALDH1 ekspresyonu lenf nodu tutulumu göstermeyen vakalara göre sayıca daha yüksek oranda izlenmesine rağmen literatüre benzer şekilde

istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,211$ ). Bölgesel lenf nodu tutulumu gösteren vakalarda CD24-/CD44+ fenotipi lenf nodu tutulumu göstermeyen vakalara göre sayıca daha düşük oranda izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,494$ ).

8. Uzak organ metastazı gösteren ve göstermeyen vakalar arasında gerek ALDH1 ekspresyonu gerekse CD24-/CD44+ fenotipi açısından literatüre benzer şekilde anlamlı ilişki saptanmamıştır.
9. Klinik takip sırasında ALDH1 pozitifliği gösteren hastalardaki ölüm oranı ALDH1 negatif olan hastalara göre daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,621$ ). CD24-/CD44+ fenotipi gösteren hastalardaki ölüm oranı CD24-/CD44+ fenotipi göstermeyen hastalara göre daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,218$ ).
10. Hastaların yaşam süreleri ile ALDH1 arasındaki ilişkiye bakıldığında, ALDH1 ekspresyonu göstermeyen vakaların ortalama yaşam süresi 93 ay iken, ALDH1 ekspresyonu gösteren vakaların ortalama yaşam süresi 68 ay olarak izlenmiştir. CD24-/CD44+ fenotipi göstermeyen hastalarda ise ortalama yaşam süresi 93 ay iken, CD24-/CD44+ fenotipi gösteren hastalarda 71 ay olarak izlenmiştir. Bu sonuçlara göre hem ALDH1 ekspresyonu hem de CD24-/CD44+ fenotip pozitifliği yaşam süresinin kısalması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

11. Çalışmaya dahil edilen tümörler histolojik tiplerine göre invaziv duktal karsinom ve diğer histolojik subtipler olarak iki gruba ayrılarak ALDH1 ekspresyonu ve CD24-/CD44+ fenotipine göre incelendiğinde, gerek ALDH1 gerekse CD24-/CD44+ fenotipi invaziv duktal karsinom grubunda sayıca daha yüksek oranda izlenmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.
12. İnvaziv lobüler karsinom tanısı alan 29 adet vakanın 8 (%27) tanesinde ALDH1 pozitifliği izlenmiş olup vakaların hiçbirinde CD24-/CD44+ fenotipi izlenmemiştir.
13. Literatürde medüller özellikler gösteren karsinomun ALDH1 pozitifliği ve CD24-/CD44+ fenotipi ile ilişkili olduğu savunulan bir çalışma olmasına rağmen bizim çalışmamızda medüller özellikler gösteren karsinom tanısı alan 5 vakanın tümünde ALDH1 negatif olarak izlenirken, 1 vakada CD24-/CD44+ fenotipi pozitif olarak saptanmıştır.
14. Mikropapiller karsinom tanısı alan 9 vakanın 4 (%31) tanesinde ALDH1 pozitifliği izlenmiş olup 1 vakada CD24-/CD44+ fenotipi mevcuttur.
15. Müsinöz karsinom tanısı alan 18 vakanın 6 (%33) tanesinde ALDH1 pozitifliği izlenmekle birlikte bu vakaların 2 (%11) tanesinde CD24-/CD44+ fenotipi mevcuttur.

16. Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom tanısı alan 6 vakanın birinde ALDH1 pozitif izlenmiş olup vakaların hiçbirinde CD24-/CD44+ fenotipi izlenmemiştir.
17. Metaplastik karsinom tanısı alan 5 vakanın 3 (%60) tanesinde ALDH1 pozitifliği izlenmiş olup vakaların tümünde CD24-/CD44+ fenotipi izlenmiştir. Literatürde metaplastik karsinomlarda CD24-/CD44+ fenotipi ile birlikte ALDH1 pozitifliğinin anlamlı olarak invaziv duktal karsinoma göre daha yüksek oranda izlendiği bildirilmiş olup bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Histolojik subtipler arasında hem ALDH1 pozitifliği hem de CD24-/CD44+ fenotipinin en yüksek oranda görüldüğü tip metaplastik karsinom olarak gözlenmiştir.
18. Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom tanısı alan 3 vakanın ikisinde ALDH1 pozitifliği izlenmiş olup vakaların hiçbirinde CD24-/CD44+ fenotipi izlenmemiştir.
19. Tübüler karsinom (13 vaka), taşlı yüzük hücreli karsinom (1 adet), intraduktal karsinom (10 adet) ve lobüler neoplazi (2 adet) tanısı alan vakaların tümünde ALDH1 negatif olup hiçbirinde CD24-/CD44+ fenotipi izlenmemiştir. Literatürde bir çalışmada tübüler karsinom tanısı alan 14 vakanın tümünde CD24-/CD44+ fenotipi izlenmiş olup ( $p<0,001$ ) bu vakaların tamamında ALDH1 negatif olarak saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda tübüler karsinom tanısı alan

hiçbir vakada CD24-/CD44+ fenotipi izlenmemiş olup ALDH1 benzer şekilde vakaların tümünde negatiftir.

- 20.** Meme tümörlerinin moleküler subtiplerini 2012 St. Gallen sınıflaması dikkate alınarak immünohistokimyasal fenotiplerine göre sınıflayıp ALDH1 ve CD24-/CD44+ fenotipi ile ilişkisini incelediğimizde, literatür ile benzer şekilde sonuçlar elde edilmiş olup hem ALDH1 boyanma oranları (%46,2) hem de CD24-/CD44+ fenotipi (%46,2) en yüksek bazal benzeri grupta izlenmiştir.
- 21.** Lüminal A ve lüminal B grubunda birbirine yakın oranlarda (%31,3 ve %36,4) ALDH1 boyanmaları izlenmiş olup HER-2 grubuna göre (%8,3) daha yüksek oranda pozitiflik saptanmıştır. CD24-/CD44+ fenotipi ise lüminal A ve Lüminal B grubunda en az oranda izlenmiş olup birbirine yakın yüzdeler saptanmıştır (%4,2 ve %9,1). HER-2 grubunda ise lüminal gruplara göre daha yüksek oranda CD24-/CD44+ fenotipi izlenmektedir (%16,7).
- 22.** Klinik takipler incelendiğinde, HER-2 grubu tümörler lüminal gruptaki tümörlerden daha kötü prognoza sahip olup literatürle benzer sonuçlar bulunmuştur.
- 23.** Yapılan bir çalışmada HER-2 grubu tümörlerde ALDH1 ekspresyonu lüminal gruplara göre daha yüksek oranda bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda lüminal gruplarda HER-2 grubuna göre daha yüksek oranda ALDH1 pozitifliği saptanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* 2013; 49 (6): 1374-403.
2. de Ronde JJ, Bonder MJ, Lips EH, Rodenhuis S, Wessels LF. Breast cancer subtype specific classifiers of response to neoadjuvant chemotherapy do not outperform classifiers trained on all subtypes. *PloS One* 2014; 9 (2): e88551.
3. de Beca FF, Caetano P, Gerhard R, Alvarenga CA, Gomes M, Paredes J, et al. Cancer stem cells markers CD44, CD24 and ALDH1 in breast cancer special histological types. *Journal of Clinical Pathology* 2013; 66 (3): 187-91.
4. Dittmer J, Rody A. Cancer stem cells in breast cancer. *Histology and Histopathology* 2013; 28 (7): 827-38.
5. Owens TW, Naylor MJ. Breast cancer stem cells. *Frontiers in Physiology* 2013; 4: 225.
6. Oliveira LR, Jeffrey SS, Ribeiro-Silva A. Stem cells in human breast cancer. *Histology and Histopathology* 2010; 25 (3): 371-85.
7. Ricardo S, Vieira AF, Gerhard R, Leitao D, Pinto R, Cameselle-Teijeiro JF, et al. Breast cancer stem cell markers CD44, CD24 and ALDH1: expression distribution within intrinsic molecular subtype. *Journal of Clinical Pathology* 2011; 64 (11): 937-46.

8. Bock C, Kuhn C, Ditsch N, Krebold R, Heublein S, Mayr D, et al. Strong correlation between N-cadherin and CD133 in breast cancer: role of both markers in metastatic events. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2014; 140 (11): 1873-81.
9. Nakshatri H, Srour EF, Badve S. Breast cancer stem cells and intrinsic subtypes: controversies rage on. *Current Stem Cell Research & Therapy* 2009; 4 (1): 50-60.
10. Tanei T, Morimoto K, Shimazu K, Kim SJ, Tanji Y, Taguchi T, et al. Association of breast cancer stem cells identified by aldehyde dehydrogenase 1 expression with resistance to sequential Paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy for breast cancers. *Clinical cancer research: an official. Journal of the American Association for Cancer Research* 2009; 15 (12): 4234-41.
11. Guler G, Balci S, Costinean S, Ussakli CH, Irkkan C, Suren D, et al. Stem cell-related markers in primary breast cancers and associated metastatic lesions. *Modern pathology: an official. Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology Inc.* 2012; 25 (7): 949-55.
12. 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. *Journal of clinical oncology: official. Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; 20 (17): 3628-36.

13. Cowin P, Wysolmerski J. Molecular mechanisms guiding embryonic mammary gland development. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2010; 2 (6): a003251.
14. Osin PP, Anbazhagan R, Bartkova J, Nathan B, Gusterson BA. Breast development gives insights into breast disease. *Histopathology* 1998; 33 (3): 275-83.
15. Going JJ, Mohun TJ. Human breast duct anatomy, the 'sick lobe' hypothesis and intraductal approaches to breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006; 97 (3): 285-91.
16. Monaghan P, Perusinghe NP, Cowen P, Gusterson BA. Peripubertal human breast development. *The Anatomical Record* 1990; 226 (4): 501-8.
17. Going JJ, Moffat DF. Escaping from Flatland: clinical and biological aspects of human mammary duct anatomy in three dimensions. *The Journal of Pathology* 2004; 203 (1): 538-44.
18. Ward BA, McKhann CF, Ravikumar TS. Ten-year follow-up of breast carcinoma in situ in Connecticut. *Archives of Surgery* 1992; 127 (12): 1392-5.
19. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 1998; 122 (12): 1053-5.
20. Gong G, DeVries S, Chew KL, Cha I, Ljung BM, Waldman FM. Genetic changes in paired atypical and usual ductal hyperplasia of the breast by

comparative genomic hybridization. *Clinical cancer research: an official Journal of the American Association for Cancer Research* 2001; 7 (8): 2410-4.

21. Lakhani SR, Slack DN, Hamoudi RA, Collins N, Stratton MR, Sloane JP. Detection of allelic imbalance indicates that a proportion of mammary hyperplasia of usual type are clonal, neoplastic proliferations. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* 1996; 74 (1): 129-35.
22. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degen AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353 (3): 229-37.
23. Page DL, Dupont WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. *Cancer* 1990; 66 (6 Suppl): 1326-35.
24. Pinder SE, Reis-Filho JS. Non-operative breast pathology: columnar cell lesions. *Journal of Clinical Pathology* 2007; 60 (12): 1307-12.
25. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Advances in Anatomic Pathology* 2003; 10 (3): 113-24.
26. Brogi E, Oyama T, Koerner FC. Atypical cystic lobules in patients with lobular neoplasia. *International Journal of Surgical Pathology* 2001; 9 (3): 201-6.
27. Carley AM, Chivukula M, Carter GJ, Karabakhtsian RG, Dabbs DJ. Frequency and clinical significance of simultaneous association of lobular

- neoplasia and columnar cell alterations in breast tissue specimens. *American Journal of Clinical Pathology* 2008; 130 (2): 254-8.
28. Leibl S, Regitnig P, Moinfar F. Flat epithelial atypia (DIN 1a, atypical columnar change): an underdiagnosed entity very frequently coexisting with lobular neoplasia. *Histopathology* 2007; 50 (7): 859-65.
  29. Moinfar F. Flat ductal intraepithelial neoplasia of the breast: evolution of Azzopardi's "clinging" concept. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2010; 27 (1): 37-48.
  30. Schnitt SJ. Clinging carcinoma: an American perspective. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2010; 27 (1): 31-6.
  31. Rubin E, Visscher DW, Alexander RW, Urist MM, Maddox WA. Proliferative disease and atypia in biopsies performed for nonpalpable lesions detected mammographically. *Cancer* 1988; 61 (10): 2077-82.
  32. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 71 (4): 1258-65.
  33. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992; 267 (7): 941-4.
  34. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990; 65 (3): 518-29.

35. Santisteban M, Reynolds C, Barr Fritcher EG, Frost MH, Vierkant RA, Anderson SS, et al. Ki67: a time-varying biomarker of risk of breast cancer in atypical hyperplasia. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010; 121 (2): 431-7.
36. Visscher DW, Pankratz VS, Santisteban M, Reynolds C, Ristimaki A, Vierkant RA, et al. Association between cyclooxygenase-2 expression in atypical hyperplasia and risk of breast cancer. *J Natl Cancer I* 2008; 100 (6): 421-7.
37. Otterbach F, Bankfalvi A, Bergner S, Decker T, Krech R, Boecker W. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology* 2000; 37 (3): 232-40.
38. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA: a Cancer Journal for Clinicians* 2009; 59 (4): 225-49.
39. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281 (22): 2091-7.
40. MacKenzie TA, Titus-Ernstoff L, Vacek PM, Geller B, Weiss JE, Goodrich ME, et al. Breast density in relation to risk of ductal carcinoma in situ of the breast in women undergoing screening mammography. *Cancer Causes & Control: CCC* 2007; 18 (9): 939-45.
41. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the

- population-based surveillance, epidemiology and end results program. Arch Intern Med 2000; 160 (7): 953-8.
42. Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. J Natl Cancer I 2004; 96 (12): 906-20.
  43. Schwartz GF, Lagios MD, Carter D, Connolly J, Ellis IO, Eusebi V, et al. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. Cancer 1997; 80 (9): 1798-802.
  44. Allred DC, Wu Y, Mao S, Nagtegaal ID, Lee S, Perou CM, et al. Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. Clinical Cancer Research 2008; 14 (2): 370-8.
  45. Buerger H, Otterbach F, Simon R, Poremba C, Diallo R, Decker T, et al. Comparative genomic hybridization of ductal carcinoma in situ of the breast - Evidence of multiple genetic pathways. Journal of Pathology 1999; 187 (4): 396-402.
  46. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchio C, Reis JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. Histopathology 2010; 57 (2): 171-92.
  47. Ma XJ, Salunga R, Tuggle JT, Gaudet J, Enright E, McQuary P, et al. Gene expression profiles of human breast cancer progression. P Natl Acad Sci USA 2003; 100 (10): 5974-9.
  48. Sgroi DC. Preinvasive Breast Cancer. Annu Rev Pathol-Mech 2010; 5: 193-221.

49. Schwartz GF, Patchefsky AS, Finklestein SD, Sohn SH, Prestipino A, Feig SA, et al. Nonpalpable in situ ductal carcinoma of the breast. Predictors of multicentricity and microinvasion and implications for treatment. *Archives of Surgery* 1989; 124 (1): 29-32.
50. Allred DC. Issues and updates: evaluating estrogen receptor-alpha, progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Modern Pathology: an Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology Inc.* 2010; 23 Suppl 2: S52-9.
51. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, Burstein HJ, Edge SB, Goldstein LJ, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer by Immunohistochemistry. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 2009; 7 Suppl 6: S1-S21; quiz S2-3.
52. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30 (12): 1268-73.
53. Allred DC, Mohsin SK. Biological features of premalignant disease in the human breast. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 2000; 5 (4): 351-64.
54. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *The Journal of Pathology* 2011; 223 (2): 307-17.

55. Hu M, Yao J, Carroll DK, Weremowicz S, Chen H, Carrasco D, et al. Regulation of in situ to invasive breast carcinoma transition. *Cancer Cell* 2008; 13 (5): 394-406.
56. Polyak K. Molecular markers for the diagnosis and management of ductal carcinoma in situ. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2010; 2010 (41): 210-3.
57. Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2005; 103 (9): 1778-84.
58. Donker M, Litiere S, Werutsky G, Julien JP, Fentiman IS, Agresti R, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31 (32): 4054-9.
59. Pinder SE, Duggan C, Ellis IO, Cuzick J, Forbes JF, Bishop H, et al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. *British Journal of Cancer* 2010; 103 (1): 94-100.
60. Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JI, Wynveen CA, Brogi E, Patil S, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Journal of Clinical Oncology: Official*

Journal of the American Society of Clinical Oncology 2010; 28 (23): 3762-9.

61. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985; 55 (11): 2698-708.
62. Page DL, Kidd TE, Jr., Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Human Pathology* 1991; 22 (12): 1232-9.
63. Beute BJ, Kalisher L, Hutter RV. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathologic, and mammographic features. *AJR American Journal of Roentgenology* 1991; 157 (2): 257-65.
64. Newman W. Lobular carcinoma of the female breast. Report of 73 cases. *Annals of Surgery* 1966; 164 (2): 305-14.
65. Albonico G, Querzoli P, Ferretti S, Rinaldi R, Nenci I. Biological profile of in situ breast cancer investigated by immunohistochemical technique. *Cancer Detection and Prevention* 1998; 22 (4): 313-8.
66. Dabbs DJ, Bhargava R, Chivukula M. Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of p120 catenin. *The American Journal of Surgical Pathology* 2007; 31 (3): 427-37.
67. Anderson JA. Lobular carcinoma in situ. A histological study of 52 cases. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica Section A, Pathology* 1974; 82 (6): 735-41.

68. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA: a Cancer Journal for Clinicians* 2007; 57 (1): 43-66.
69. Kaminska M, Ciszewski T, Lopacka-Szatan K, Miotla P, Staroslawska E. Breast cancer risk factors. *Przegląd Menopauzalny = Menopause Review* 2015; 14 (3): 196-202.
70. Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA: a Cancer Journal for Clinicians* 2006; 56 (3): 168-83.
71. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, Radmacher M, Bittner M, Simon R, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344 (8): 539-48.
72. Brody LC, Biesecker BB. Breast cancer susceptibility genes. BRCA1 and BRCA2. *Medicine* 1998; 77 (3): 208-26.
73. de Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, van der Graaf WT, Oosterwijk JC, Kleibeuker JH, et al. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. *Journal of Medical Genetics* 2002; 39 (4): 225-42.
74. Pathak DR, Osuch JR, He J. Breast carcinoma etiology: current knowledge and new insights into the effects of reproductive and hormonal risk factors in black and white populations. *Cancer* 2000; 88 (5 Suppl): 1230-8.
75. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (4): 328-32.

76. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British Journal of Cancer* 2002; 87 (11): 1234-45.
77. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007; 335 (7630): 1134.
78. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L. Breastfeeding experience and breast cancer risk among postmenopausal women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 1998; 7 (5): 365-9.
79. Schirber S, Thomas WO, Finley JM, Green AE, Jr., Ferrara JJ. Breast cancer after mammary augmentation. *Southern Medical Journal* 1993; 86 (3): 263-8.
80. Silver SA, Tavassoli FA. Pleomorphic carcinoma of the breast: clinicopathological analysis of 26 cases of an unusual high-grade phenotype of ductal carcinoma. *Histopathology* 2000; 36 (6): 505-14.
81. Herrington CS, Tarin D, Buley I, Athanasou N. Osteosarcomatous differentiation in carcinoma of the breast: a case of 'metaplastic' carcinoma with osteoclasts and osteoclast-like giant cells. *Histopathology* 1994; 24 (3): 282-5.

82. Ng WK. Fine needle aspiration cytology of invasive cribriform carcinoma of the breast with osteoclastlike giant cells: a case report. *Acta Cytologica* 2001; 45 (4): 593-8.
83. Wargotz ES, Deos PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *Human Pathology* 1989; 20 (8): 732-40.
84. Sheth NA, Saruiya JN, Ranadive KJ, Sheth AR. Ectopic production of human chorionic gonadotrophin by human breast tumours. *British Journal of Cancer* 1974; 30 (6): 566-70.
85. Nobukawa B, Fujii H, Hirai S, Kumasaka T, Shimizu H, Matsumoto T, et al. Breast carcinoma diverging to aberrant melanocytic differentiation: a case report with histopathologic and loss of heterozygosity analyses. *The American Journal of Surgical Pathology* 1999; 23 (10): 1280-7.
86. Padmore RF, Lara JF, Ackerman DJ, Gales T, Sigurdson ER, Ehya H, et al. Primary combined malignant melanoma and ductal carcinoma of the breast. A report of two cases. *Cancer* 1996; 78 (12): 2515-25.
87. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20 (6): 479-89.
88. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Research: BCR* 2004; 6 (3): R149-56.

89. Quincey C, Raitt N, Bell J, Ellis IO. Intracytoplasmic lumina--a useful diagnostic feature of adenocarcinomas. *Histopathology* 1991; 19 (1): 83-7.
90. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer* 2008; 113 (7): 1511-20.
91. Porter PL, Garcia R, Moe R, Corwin DJ, Gown AM. C-erbB-2 oncogene protein in in situ and invasive lobular breast neoplasia. *Cancer* 1991; 68 (2): 331-4.
92. De Leeuw WJ, Berx G, Vos CB, Peterse JL, Van de Vijver MJ, Litvinov S, et al. Simultaneous loss of E-cadherin and catenins in invasive lobular breast cancer and lobular carcinoma in situ. *The Journal of Pathology* 1997; 183 (4): 404-11.
93. Kader HA, Jackson J, Mates D, Andersen S, Hayes M, Olivotto IA. Tubular carcinoma of the breast: a population-based study of nodal metastases at presentation and of patterns of relapse. *The Breast Journal* 2001; 7 (1): 8-13.
94. Sloane JP, Mayers MM. Carcinoma and atypical hyperplasia in radial scars and complex sclerosing lesions: importance of lesion size and patient age. *Histopathology* 1993; 23 (3): 225-31.
95. Rakha EA, Lee AH, Evans AJ, Menon S, Assad NY, Hodi Z, et al. Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28 (1): 99-104.

96. Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T, Ung O, Taylor R, Boyages J. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *The British Journal of Surgery* 2001; 88 (6): 860-4.
97. Rapin V, Contesso G, Mouriesse H, Bertin F, Lacombe MJ, Piekarski JD, et al. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer* 1988; 61 (12): 2503-10.
98. Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Sherman ME. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: a Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006; 15 (10): 1899-905.
99. Pedersen L, Holck S, Mouridsen HT, Schodt T, Zedeler K. Prognostic comparison of three classifications for medullary carcinoma of the breast. *Histopathology* 1999; 34 (2): 175-8.
100. Sabatier R, Finetti P, Cervera N, Lambaudie E, Esterni B, Mamessier E, et al. A gene expression signature identifies two prognostic subgroups of basal breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2011; 126 (2): 407-20.
101. Huvos AG, Lucas JC, Jr., Foote FW, Jr. Metaplastic breast carcinoma. Rare form of mammary cancer. *New York State Journal of Medicine* 1973; 73 (9): 1078-82.
102. Fisher ER, Palekar AS, Gregorio RM, Paulson JD. Mucoepidermoid and squamous cell carcinomas of breast with reference to squamous metaplasia

and giant cell tumors. *The American Journal of Surgical Pathology* 1983; 7 (1): 15-27.

103. Droufakou S, Deshmane V, Roylance R, Hanby A, Tomlinson I, Hart IR. Multiple ways of silencing E-cadherin gene expression in lobular carcinoma of the breast. *International Journal of Cancer Journal International du Cancer* 2001; 92 (3): 404-8.

104. Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, Hayes MM, Hauptmann M, Wessels LF, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *The Journal of Pathology* 2008; 216 (2): 141-50.

105. Eusebi V, Millis RR, Cattani MG, Bussolati G, Azzopardi JG. Apocrine carcinoma of the breast. A morphologic and immunocytochemical study. *The American Journal of Pathology* 1986; 123 (3): 532-41.

106. Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. *American Journal of Clinical Pathology* 1990; 94 (4): 371-7.

107. Chen YY, Hwang ES, Roy R, DeVries S, Anderson J, Wa C, et al. Genetic and phenotypic characteristics of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *The American Journal of Surgical Pathology* 2009; 33 (11): 1683-94.

108. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh GL, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007; 446 (7132): 153-8.

109. Vranic S, Gatalica Z, Deng H, Frkovic-Grazio S, Lee LM, Gurjeva O, et al. ER-alpha36, a novel isoform of ER-alpha66, is commonly over-expressed in apocrine and adenoid cystic carcinomas of the breast. *Journal of Clinical Pathology* 2011; 64 (1): 54-7.
110. Bhargava R, Beriwal S, Striebel JM, Dabbs DJ. Breast cancer molecular class ERBB2: preponderance of tumors with apocrine differentiation and expression of basal phenotype markers CK5, CK5/6, and EGFR. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology: AIMM / Official Publication of the Society for Applied Immunohistochemistry* 2010; 18 (2): 113-8.
111. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene*. 2005 Jul 7;24 (29):4660-71.
112. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast cancer research and treatment*. 2008 Oct;111 (3):541-7.
113. Barkley CR, Ligibel JA, Wong JS, Lipsitz S, Smith BL, Golshan M. Mucinous breast carcinoma: a large contemporary series. *American journal of surgery*. 2008 Oct;196 (4):549-51.
114. Tan PH, Tse GM, Bay BH. Mucinous breast lesions: diagnostic challenges. *Journal of clinical pathology*. 2008 Jan;61 (1):11-9.

115. Righi L, Sapino A, Marchio C, Papotti M, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: established facts and unresolved problems. *Seminars in diagnostic pathology*. 2010 Feb;27 (1):69-76.
116. Komaki K, Sakamoto G, Sugano H, Morimoto T, Monden Y. Mucinous carcinoma of the breast in Japan. A prognostic analysis based on morphologic features. *Cancer*. 1988 Mar 1;61 (5):989-96.
117. Lacroix-Triki M, Suarez PH, MacKay A, Lambros MB, Natrajan R, Savage K, et al. Mucinous carcinoma of the breast is genomically distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *The Journal of pathology*. 2010 Nov;222 (3):282-98.
118. Park S, Koo J, Park HS, Kim JH, Choi SY, Lee JH, et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010 Mar;21 (3):488-92.
119. Merino MJ, Livolsi VA. Signet ring carcinoma of the female breast: a clinicopathologic analysis of 24 cases. *Cancer*. 1981 Oct 15;48 (8):1830-7.
120. O'Connell FP, Wang HH, Odze RD. Utility of immunohistochemistry in distinguishing primary adenocarcinomas from metastatic breast carcinomas in the gastrointestinal tract. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2005 Mar;129 (3):338-47.
121. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Gugliotta P, Bussolati G. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. *Modern pathology: an official journal of the*

United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2001 Aug;14 (8):768-76.

122. Gunhan-Bilgen I, Zekioglu O, Ustun EE, Memis A, Erhan Y. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinical, mammographic, and sonographic findings with histopathologic correlation. *AJR American journal of roentgenology*. 2002 Oct;179 (4):927-31.
123. Guo X, Chen L, Lang R, Fan Y, Zhang X, Fu L. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: association of pathologic features with lymph node metastasis. *American journal of clinical pathology*. 2006 Nov;126 (5):740-6.
124. Kuroda H, Sakamoto G, Ohnisi K, Itoyama S. Overexpression of Her2/neu, estrogen and progesterone receptors in invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Breast cancer*. 2004;11 (3):301-6.
125. Middleton LP, Tressera F, Sobel ME, Bryant BR, Albuquerque A, Grases P, et al. Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1999 May;12 (5):499-504.
126. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406 (6797):747-52.
127. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98 (19):10869-74.

128. Tang P, Skinner KA, Hicks DG. Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis: are we ready? *Diagnostic molecular pathology: the American journal of surgical pathology, part B*. 2009 Sep;18 (3):125-32.
129. Guiu S, Michiels S, Andre F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012 Dec;23 (12):2997-3006.
130. Calza S, Hall P, Auer G, Bjohle J, Klaar S, Kronenwett U, et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast cancer research: BCR*. 2006;8 (4):R34. PubMed PMID: 16846532.
131. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama*. 2006 Jun 7;295 (21):2492-502.
132. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007 Mar;16 (3):439-43.
133. Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE, et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers

compared with screen detected tumors. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2005 May;14 (5):1108-12.

134. Jumppanen M, Gruvberger-Saal S, Kauraniemi P, Tanner M, Bendahl PO, Lundin M, et al. Basal-like phenotype is not associated with patient survival in estrogen-receptor-negative breast cancers. *Breast cancer research: BCR*. 2007;9 (1):R16.
135. Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, Savage K, Simpson PT, Nesland JM, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology*. 2006 Jul;49 (1):10-21.
136. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Charafe-Jauffret E, Mamessier E, Adelaide J, et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer research*. 2006 May 1;66 (9):4636-44.
137. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, Paish C, Green AR, Powe DG, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *The Journal of pathology*. 2006 Mar;208 (4):495-506.
138. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of*

the American Association for Cancer Research. 2004 Aug 15;10 (16):5367-74.

139. Potemski P, Kusinska R, Watala C, Pluciennik E, Bednarek AK, Kordek R. Prognostic relevance of basal cytokeratin expression in operable breast cancer. *Oncology*. 2005;69 (6):478-85.
140. Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology*. 2009 Jan;41 (1):40-7.
141. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100 (14):8418-23. PubMed PMID: 12829800.
142. van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Haas P, Kallioniemi O, Kononen J, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *The American journal of pathology*. 2002 Dec;161 (6):1991-6.
143. Patanaphan V, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. *Southern medical journal*. 1988 Sep;81 (9):1109-12.
144. Luck AA, Evans AJ, Green AR, Rakha EA, Paish C, Ellis IO. The influence of basal phenotype on the metastatic pattern of breast cancer. *Clinical oncology*. 2008 Feb;20 (1):40-5.
145. Rakha EA, Tan DS, Foulkes WD, Ellis IO, Tutt A, Nielsen TO, et al. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast cancer research: BCR*. 2007;9 (6):404; author reply 5.

146. Donegan WL. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1997 Jan-Feb;47 (1):28-51.
147. Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer*. 1998 Dec 15;83 (12):2502-8.
148. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer*. 1991 Nov 15;68 (10):2142-9.
149. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov;19 (5):403-10.
150. Matsukuma A, Enjoji M, Toyoshima S. Ductal carcinoma of the breast. An analysis of proportions of intraductal and invasive components. *Pathology, research and practice*. 1991 Jan;187 (1):62-7.
151. Jimenez RE, Wallis T, Visscher DW. Centrally necrotizing carcinomas of the breast: a distinct histologic subtype with aggressive clinical behavior. *The American journal of surgical pathology*. 2001 Mar;25 (3):331-7.
152. Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Wolfe HJ. Lymphatic and blood vessel invasion in breast carcinoma: a useful prognostic indicator? *Human pathology*. 1986 Oct;17 (10):984-7.

153. 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994 May;12 (5):888-94.
154. Wertheim U, Ozzello L. Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. *The American journal of surgical pathology*. 1980 Dec;4 (6):543-9.
155. Page DL. Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *The American journal of surgical pathology*. 1991 Apr;15 (4):334-49.
156. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997 Aug;15 (8):2894-904.
157. Zarn JA, Jackson DG, Bell MV, Jones T, Weber E, Sheer D, et al. The small cell lung cancer antigen cluster-4 and the leukocyte antigen CD24 are allelic isoforms of the same gene (CD24) on chromosome band 6q21. *Cytogenetics and cell genetics*. 1995;70 (1-2):119-25.
158. Kristiansen G, Sammar M, Altevogt P. Tumour biological aspects of CD24, a mucin-like adhesion molecule. *Journal of molecular histology*. 2004 Mar;35 (3):255-62.

159. Aigner S, Ruppert M, Hubbe M, Sammar M, Stoeber Z, Butcher EC, et al. Heat stable antigen (mouse CD24) supports myeloid cell binding to endothelial and platelet P-selectin. *International immunology*. 1995 Oct;7 (10):1557-65.
160. Li O, Zheng P, Liu Y. CD24 expression on T cells is required for optimal T cell proliferation in lymphopenic host. *The Journal of experimental medicine*. 2004 Oct 18;200 (8):1083-9. PubMed PMID: 15477346.
161. Belvindrah R, Rougon G, Chazal G. Increased neurogenesis in adult mCD24-deficient mice. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002 May 1;22 (9):3594-607.
162. Lim SC, Oh SH. The role of CD24 in various human epithelial neoplasias. *Pathology, research and practice*. 2005;201 (7):479-86.
163. Aigner S, Ramos CL, Hafezi-Moghadam A, Lawrence MB, Friederichs J, Altevogt P, et al. CD24 mediates rolling of breast carcinoma cells on P-selectin. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1998 Sep;12 (12):1241-51.
164. Aigner S, Stoeber ZM, Fogel M, Weber E, Zarn J, Ruppert M, et al. CD24, a mucin-type glycoprotein, is a ligand for P-selectin on human tumor cells. *Blood*. 1997 May 1;89 (9):3385-95.
165. Kristiansen G, Winzer KJ, Mayordomo E, Bellach J, Schluns K, Denkert C, et al. CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2003 Oct 15;9 (13):4906-13.

166. Akashi T, Shirasawa T, Hirokawa K. Gene expression of CD24 core polypeptide molecule in normal rat tissues and human tumor cell lines. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 1994;425 (4):399-406.
167. Fogel M, Friederichs J, Zeller Y, Husar M, Smirnov A, Roitman L, et al. CD24 is a marker for human breast carcinoma. *Cancer letters*. 1999 Aug 23;143 (1):87-94.
168. Baumann P, Cremers N, Kroese F, Orend G, Chiquet-Ehrismann R, Uede T, et al. CD24 expression causes the acquisition of multiple cellular properties associated with tumor growth and metastasis. *Cancer research*. 2005 Dec 1;65 (23):10783-93.
169. Weichert W, Denkert C, Burkhardt M, Gansukh T, Bellach J, Altevogt P, et al. Cytoplasmic CD24 expression in colorectal cancer independently correlates with shortened patient survival. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005 Sep 15;11 (18):6574-81.
170. Choi YL, Kim SH, Shin YK, Hong YC, Lee SJ, Kang SY, et al. Cytoplasmic CD24 expression in advanced ovarian serous borderline tumors. *Gynecologic oncology*. 2005 May;97 (2):379-86.
171. Bircan S, Kapucuoglu N, Baspinar S, Inan G, Candir O. CD24 expression in ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma of breast: an immunohistochemistry-based pilot study. *Pathology, research and practice*. 2006;202 (8):569-76.

172. Bourguignon LY. CD44-mediated oncogenic signaling and cytoskeleton activation during mammary tumor progression. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2001 Jul;6 (3):287-97.
173. Goodison S, Urquidi V, Tarin D. CD44 cell adhesion molecules. *Molecular pathology: MP*. 1999 Aug;52 (4):189-96.
174. Rudzki Z, Jothy S. CD44 and the adhesion of neoplastic cells. *Molecular pathology: MP*. 1997 Apr;50 (2):57-71.
175. Herrera-Gayol A, Jothy S. Adhesion proteins in the biology of breast cancer: contribution of CD44. *Experimental and molecular pathology*. 1999 Jun;66 (2):149-56.
176. Weber GF, Ashkar S, Glimcher MJ, Cantor H. Receptor-ligand interaction between CD44 and osteopontin (Eta-1). *Science*. 1996 Jan 26;271 (5248):509-12.
177. Ue T, Yokozaki H, Kitadai Y, Yamamoto S, Yasui W, Ishikawa T, et al. Co-expression of osteopontin and CD44v9 in gastric cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1998 Apr 17;79 (2):127-32.
178. Terpe HJ, Stark H, Prehm P, Gunthert U. CD44 variant isoforms are preferentially expressed in basal epithelial of non-malignant human fetal and adult tissues. *Histochemistry*. 1994 Feb;101 (2):79-89.
179. Gansauge F, Gansauge S, Zobywalski A, Scharnweber C, Link KH, Nussler AK, et al. Differential expression of CD44 splice variants in human

pancreatic adenocarcinoma and in normal pancreas. *Cancer research*. 1995 Dec 1;55 (23):5499-503.

180. Southgate J, Trejdosiewicz LK, Smith B, Selby PJ. Patterns of splice variant CD44 expression by normal human urothelium in situ and in vitro and by bladder-carcinoma cell lines. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1995 Aug 9;62 (4):449-56. PMID: 7543458.
181. Friedrichs K, Franke F, Lisboa BW, Kugler G, Gille I, Terpe HJ, et al. CD44 isoforms correlate with cellular differentiation but not with prognosis in human breast cancer. *Cancer research*. 1995 Nov 15;55 (22):5424-33.
182. Diaz LK, Zhou X, Wright ET, Cristofanilli M, Smith T, Yang Y, et al. CD44 expression is associated with increased survival in node-negative invasive breast carcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005 May 1;11 (9):3309-14.
183. Morris SF, O'Hanlon DM, McLaughlin R, McHale T, Connolly GE, Given HF. The prognostic significance of CD44s and CD44v6 expression in stage two breast carcinoma: an immunohistochemical study. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2001 Sep;27 (6):527-31.
184. Ma W, Deng Y, Zhou L. The prognostic value of adhesion molecule CD44v6 in women with primary breast carcinoma: a clinicopathologic study. *Clinical oncology*. 2005 Jun;17 (4):258-63.
185. Foekens JA, Dall P, Klijn JG, Skroch-Angel P, Claassen CJ, Look MP, et al. Prognostic value of CD44 variant expression in primary breast cancer.

International journal of cancer Journal international du cancer. 1999 Jun 21;84 (3):209-15.

186. Yoshida A, Rzhetsky A, Hsu LC, Chang C. Human aldehyde dehydrogenase gene family. *European journal of biochemistry / FEBS*. 1998 Feb 1;251 (3):549-57.
187. Yoshida A, Hsu LC, Yanagawa Y. Biological role of human cytosolic aldehyde dehydrogenase 1: hormonal response, retinal oxidation and implication in testicular feminization. *Advances in experimental medicine and biology*. 1993;328:37-44.
188. Chute JP, Muramoto GG, Whitesides J, Colvin M, Safi R, Chao NJ, et al. Inhibition of aldehyde dehydrogenase and retinoid signaling induces the expansion of human hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Aug 1;103 (31):11707-12.
189. Armstrong L, Stojkovic M, Dimmick I, Ahmad S, Stojkovic P, Hole N, et al. Phenotypic characterization of murine primitive hematopoietic progenitor cells isolated on basis of aldehyde dehydrogenase activity. *Stem cells*. 2004;22 (7):1142-51.
190. Hess DA, Meyerrose TE, Wirthlin L, Craft TP, Herrbrich PE, Creer MH, et al. Functional characterization of highly purified human hematopoietic repopulating cells isolated according to aldehyde dehydrogenase activity. *Blood*. 2004 Sep 15;104 (6):1648-55.
191. Hess DA, Wirthlin L, Craft TP, Herrbrich PE, Hohm SA, Lahey R, et al. Selection based on CD133 and high aldehyde dehydrogenase activity

- isolates long-term reconstituting human hematopoietic stem cells. *Blood*. 2006 Mar 1;107 (5):2162-9.
192. Matsui W, Huff CA, Wang Q, Malehorn MT, Barber J, Tanhehco Y, et al. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood*. 2004 Mar 15;103 (6):2332-6.
193. Pearce DJ, Taussig D, Simpson C, Allen K, Rohatiner AZ, Lister TA, et al. Characterization of cells with a high aldehyde dehydrogenase activity from cord blood and acute myeloid leukemia samples. *Stem cells*. 2005 Jun-Jul;23 (6):752-60.
194. Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Dutcher J, Brown M, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell stem cell*. 2007 Nov;1 (5):555-67.
195. Kapucuoglu N, Bozkurt KK, Baspinar S, Kocer M, Eroglu HE, Akdeniz R, et al. The clinicopathological and prognostic significance of CD24, CD44, CD133, ALDH1 expressions in invasive ductal carcinoma of the breast: CD44/CD24 expression in breast cancer. *Pathology, research and practice*. 2015 Oct;211 (10):740-7.
196. Wang Z, Shi Q, Wang Z, Gu Y, Shen Y, Sun M, et al. Clinicopathologic correlation of cancer stem cell markers CD44, CD24, VEGF and HIF-1alpha in ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma of breast: an immunohistochemistry-based pilot study. *Pathology, research and practice*. 2011 Aug 15;207 (8):505-13.

197. Zhong Y, Shen SJ, Zhou YD, Mao F, Guan JH, Lin Y, et al. ALDH1 is a better clinical indicator for relapse of invasive ductal breast cancer than the CD44 (+)/CD24 (-) phenotype. *Med Oncol*. 2014 Mar;31 (3).
198. Kim HJ, Kim MJ, Ahn SH, Son BH, Kim SB, Ahn JH, et al. Different prognostic significance of CD24 and CD44 expression in breast cancer according to hormone receptor status. *Breast*. 2011 Feb;20 (1):78-85.



## 8. ÖZET

### **Meme Kanseri Subtiplerinde Tümör Kök Hücre Belirteçlerinden CD44, CD24 ve ALDH1'in Ekspresyon Durumunun Belirlenmesi ve Prognostik Faktörler ile İlişkisinin İmmünohistokimyasal Yöntemle Araştırılması**

Son yıllarda moleküler çalışmaların artmasıyla meme kanserinin gen ekspresyon profillerine göre moleküler subtipleri tanımlanmış olup, kanser kök hücre teorisi ortaya atılmıştır. Yapılan moleküler çalışmalarda, bu hücrelerde CD44, CD24 ve ALDH1 ekspresyonlarının farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmadaki amaç meme karsinomunun histolojik subtiplerinde ve immünohistokimyasal fenotipe göre moleküler subtiplerdeki CD24, CD44 ve ALDH1 ekspresyon profilini belirlemek ve prognostik faktörlerle olan ilişkisini incelemektir.

Bu çalışmaya 2007-2015 yılları arasında Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim dalında değerlendirilen tüm meme karsinom subtipleri taranarak toplam 167 vaka dahil edilmiştir. Bu vakalar ALDH1 ve CD24/44 boyanma durumlarına göre skorlanıp bu skorlar, yaş, tümör çapı, tümör derecesi, tümör evresi, hormon reseptör durumu, HER-2 durumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz durumu ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca bu vakalar immünohistokimyasal profillerine göre moleküler olarak sınıflanarak elde edilen skorlarla karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmadan çıkan önemli sonuçlar: 1) Hasta yaşı azaldıkça daha fazla sayıda hastada ALDH1 pozitifliği ve CD24-/CD44+ fenotipi izlenmektedir. 2) Tümör çapı arttıkça sayıca daha yüksek oranda hastada ALDH1 pozitifliği

izlenmiştir. 3) Tümör derecesi 2 ve 3 olan vakalar tümör derecesi 1 olan vakalara göre 3 kat fazla sayıda hastada ALDH1 ekspresyonu göstermektedir. 4) CD24-/CD44+ fenotipi hormon reseptörü negatif olan tümörler, hormon reseptörü pozitif olan tümörlere göre sayıca 5 kat daha fazla oranda boyanma göstermiştir. 5) Çalışmaya dahil edilen tümörler histolojik tiplerine göre invaziv duktal karsinom ve diğer histolojik subtipler olarak iki gruba ayrılarak ALDH1 ekspresyonu ve CD24-/CD44+ fenotipine göre incelendiğinde, gerek ALDH1 ekspresyonu gerekse CD24-/CD44+ fenotipi invaziv duktal karsinom grubunda sayıca daha yüksek oranda izlenmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. 6) Histolojik subtipler arasında hem ALDH1 pozitifliği hem de CD24-/CD44+ fenotipinin sayıca en yüksek oranda görüldüğü tip metaplastik karsinom olarak gözlenmiştir. 7) Moleküler sınıflamaya göre gruplandırılan tümörlerde hem ALDH1 ekspresyonu hem de CD24-/CD44+ fenotipi sayıca en yüksek oranda bazal benzeri grupta izlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** CD24-CD44-ALDH1, Meme kanseri histolojik subtipleri, Meme kanseri kök hücresi

## **9. SUMMARY**

### **Determining CD44, CD24, and ALDH1 Expressions in Breast Cancer Subtypes and Investigation of Their Relation to Prognostic Factors Using Immunohistochemical Methods**

With the increase in molecular studies in recent decades, molecular subtypes of breast cancer are determined based on gene expression profiles which created cancer stem cell theory. In the molecular studies, it has been shown that CD44, CD24, and ALDH1 expressions differ in these stem cells. The aim of this study is to determine the expression profiles of CD24, CD44, and ALDH1 in histological subtypes of breast cancer and molecular subtypes based on immunohistochemical phenotypes and the relation of these expressions with the prognostic factors.

Included in this study are 167 cases obtained by scanning all breast cancer subtypes in Gazi University Pathology Department between 2007 and 2015. Each case is given a score based on ALDH1 and CD24/44 staining and the correlation between these scores and the following features of the case are studied: age, tumor size, tumor grade, tumor stage, hormone receptor profile, HER-2 status, Lymph node metastasis, and distant metastasis. In addition, these cases are classified with respect to their molecular subtypes based on immunohistochemical profiles and the correlation between these molecular subtypes and the aforementioned scores is studied. The main conclusions from this study are as follows: 1) Number of cases with ALDH1+ and CD24-/CD44+ phenotype among younger patients is greater

than the number of cases with ALDH1+ and CD24-/CD44+ phenotype among elder patients. 2) With the increase in tumor size there is an increase in the number of ALDH1+ cases. 3) Grade 2 and 3 tumors have 3 times more ALDH1+ cases than grade 1 tumors. 4) Number of cases with CD24-/CD44+ phenotype among hormone-receptor-negative cases is 5 times more than the number of cases with CD24-/CD44+ phenotype among hormone-receptor-positive cases. 5) Cases included in the study are split into two groups based on their histological types: invasive ductal carcinoma cases and other histological subtypes. When these groups are examined based on ALDH1 expression and CD24-/CD44+ phenotype presence, both ALDH1 expression and CD24-/CD44+ phenotype presence is observed more in the group with invasive ductal carcinoma, however, the difference is statistically insignificant. 6) Among the histological subtypes, metaplastic carcinoma is the type that is observed to be ALDH1+ and CD24-/CD44+ for the most number of cases. 7) Among the molecular subtypes, basal like carcinoma is the type that is observed to be ALDH1+ and CD24-/CD44+ for the most number of cases.

**Key Words:** CD24-CD44-ALDH1, Breast cancer histologic subtypes, Breast cancer stem cell

## 10. ÖZGEÇMİŞ

**Adı:** Emre

**Soyadı:** KARAKÖK

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Gaziantep, 19.01.1986

### Eğitimi

2012-	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı
2004-2010	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
2001-2004	Gaziantep V.D Fen Lisesi
1998-2001	Gaziantep Anadolu Lisesi

**Yabancı Dili:** İngilizce

### Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Ankara Patoloji Derneği