

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

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Ömer YALÇIN

**MEMENİN SINIR DUKTAL NEOPLASTİK  
LEZYONLARINDA AYIRICI TANI**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Zeynep PEHLİVANOĞLU**

EDİRNE-2010

## **TEŐEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen Sayın Hocalarım Prof. Dr. A. Kemal KUTLU, Prof. Dr. Filiz ÖZYILMAZ ve tez çalışmamda derin bir özveri ile beni yönlendiren Doç. Dr. Ömer YALÇIN' a, Doç. Dr. Şemsi ALTANER'e, ve diğer tüm hocalarıma, immünohistokimyasal boyamalarda yardımcı olan Biyolog Muzaffer TUDAN'a ve istatistiksel analizlerdeki katkılarından dolayı Halk Sağlığı AD'dan Yrd. Doç. Dr. Burcu TOKUÇ'a, Patoloji Anabilim Dalı'mızın diğer tüm çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	2
<b>TARİHÇE</b> .....	2
<b>EMBRİYOLOJİ</b> .....	2
<b>ANATOMİ</b> .....	3
<b>HİSTOLOJİ</b> .....	5
<b>İNTRADUKTAL PROLİFERATİF LEZYONLAR</b> .....	7
<b>DUKTAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLER VE SINIFLAMASI</b> .....	15
<b>DUKTAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLER VE TERMİNOLOJİSİ</b> .....	17
<b>TEDAVİ</b> .....	19
<b>MEME TÜMÖRLERİNİN HİSTOLOJİK SINIFLAMASI</b> .....	19
<b>ÇALIŞMAMIZDA KULLANACAĞIMIZ İMMUNOHİSTOKİMYASAL     BELİRLEYİCİLER</b> .....	28
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	33
<b>BULGULAR</b> .....	40
<b>TARTIŞMA</b> .....	66
<b>SONUÇLAR</b> .....	74
<b>ÖZET</b> .....	77
<b>SUMMARY</b> .....	79
<b>KAYNAKLAR</b> .....	81
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>ADH</b>	: Atipik Duktal Hiperplazi
<b>BM</b>	: Benign Meme
<b>CK</b>	: Cytokeratin (Sitokeratin)
<b>CDK</b>	: Cyclin Dependent Kinase
<b>DCIS</b>	: Duktal Karsinoma İnsitu
<b>DIN</b>	: Duktal İnterepitelyal Neoplazi
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>Glut-1</b>	: Glukoz Transporter-1
<b>Glut-5</b>	: Glukoz Transporter-5
<b>İDH</b>	: İntraduktal Hiperplazi
<b>İDK</b>	: İnvaziv Duktal Karsinom
<b>ILC</b>	: İnvaziv Lobuler Carcinoma
<b>TDLU</b>	: Terminal Duktus Lobuler Unit
<b>UDH</b>	: Usual Ductal Hyperplasia (Atipisiz Duktal Hiperplazi)

## GİRİŞ VE AMAÇ

Memenin sınır duktal neoplastik lezyonları olarak kabul edilen atipili duktal hiperplazi (ADH) ve duktal karsinoma insitu (DCIS) memenin intraduktal proliferatif lezyonları içinde yer almaktadır. İntraduktal proliferasyon, memenin normal ünite yapısının sayısında değişme olmaksızın genişlemesiyle sonuçlanan, bazal membrana dikey hücrelerin sayısındaki artış ve total değişimiyle karakterizedir. İnvaziv meme karsinomlarının gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olarak duktus ve lobülüslerin içindeki epitel hiperplazileri düşünülmektedir (1-3).

Memenin intraduktal proliferasyonları terminal duktal lobüler ünit'den (TDLU) kaynaklanır ve benign lezyonlarla başlayıp malignite ile sona eren geniş bir spektruma sahiptir. İntraduktal hiperplazi (İDH) bu spektrumun başında olup bazen "low grade" DCIS ile karşılaşabilir. DCIS tanısı için yeterli kriterleri taşımayan, İDH sınıfına da dahil edilemeyen lezyonları ifade edebilmek amacıyla atipik intraduktal hiperplazi terimi kullanılmaktadır. ADH'da epitel hiperplazisinin şiddeti ve atipisi ile orantılı olarak invaziv karsinom gelişme riski artmaktadır (3). Diğer önemli bir nokta ise ADH'nın, çok yakın benzerlikler görünen durumlarda ve morfolojik kriterlerin yetersiz olduğu durumlarda "low grade" DCIS' la karşılaşabilmesidir (1,3-7). Bu nedenle farklı tedavi protokolleri ve karsinom risklerine sahip olan bu lezyonların ayrımı son derece önemlidir (1,3,6,7).

Biz bu çalışmada; histopatolojik kriterler, morfometrik inceleme yanısıra immunohistokimyasal belirleyicilerden Glukoz transporter 1 (Glut-1), Glukoz transporter 5 (Glut-5), Cyclin D1, Bcl-2, Ki-67, p-53 ve lamininden yararlanarak sıklıkla tanı zorluğu yaşanan memenin duktal proliferatif lezyonlarından ADH ve DCIS ayırımına katkıda bulunmayı amaçladık.

## **GENEL BİLGİLER**

### **TARİHÇE**

Meme kanserinin tanı ve tedavisinin tarihsel evrimi insanlığın 5000 yıldan bu yana kanser hastalığı ile yaşadığı maceranın bir özeti gibidir. Zira ilk defa tanımlanan tedavi modeli veya teori gibi pek çok yenilik başlangıcını meme kanseri ile yapmıştır.

Milattan önce 2500-3000 yılları arasında Eski Mısır'da İmhotep tarafından yazıldığı tahmin edilen tıbbi bir papirusta meme kanseri ile ilgili ilk kayıtlara rastlanmıştır. Edwin Smith'in ortaya çıkardığı papirusta tamamını erkeklerin oluşturduğu 9 meme hastası anlatılmıştır. İmhotep'in tanımladığı lezyonların bir kısmı travma sonrası infeksiyon olabilir, ancak tanımladığı 45. olguda kitle oluşturan ve memeyi, göğüs duvarını içine alan "soğuk" bir lezyondan bahsedilmektedir. İmhotep soğuk tümörlerin hiçbir tedaviye cevap vermediğini, ellenmemesi gerektiğini vurgulamaktadır. Tıp dünyasında diğer bir büyük isim olan Hipokrat kanlı meme başı akıntısı ile gelen meme kanserli bir hastayı tanımlamış, menopoz ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi de belirlemiştir (8). İskenderiye tıp okulunun yetiştirdiği en önemli cerrah Leonides tarihte ilk defa meme kanserini mastektomi ve aksiller küraj ile tedavi eden hekimdir (9).

### **EMBRİYOLOJİ**

İnsanlarda embriyonal hayatın 6. haftasında, embriyonun üzerinde, aksilladan inguinal bölgeye doğru ektodermal kalınlaşma süt çizgisini oluşturur. Süt çizgisinin pektoral bölgedeki 1/3'lük parçasının orta kısmı daha belirgin bir şekil alarak memenin ilk taslağını meydana getirir; 2/3' lük kısmı embriyonal hayatın 9. haftasında atrofiye olarak kaybolur (10,11).

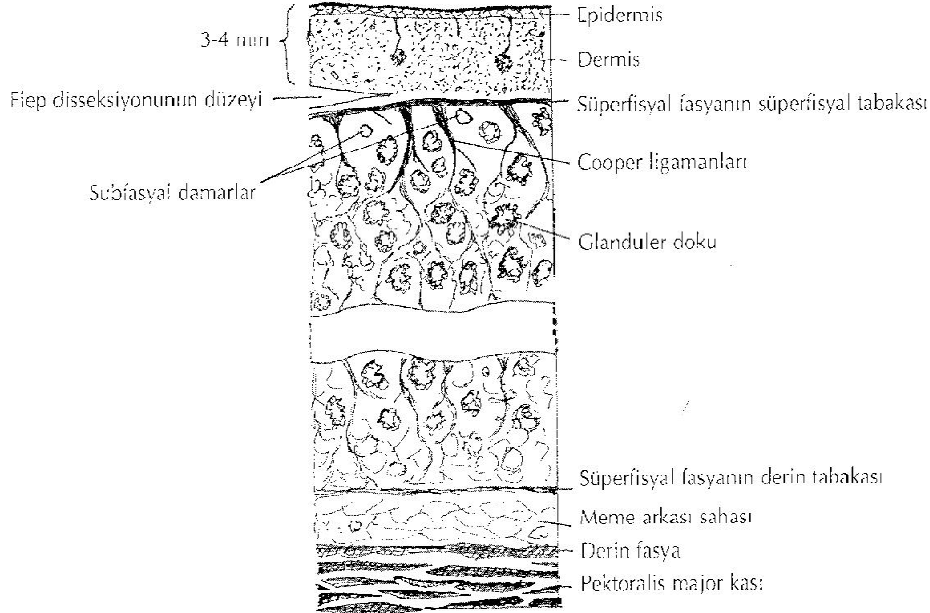
Bu pektoral ektodermal kalınlaşma gelişmesine devam ederken, diğer taraftan da derine doğru, göğüs duvarı mezenkimine invagine olur ve epitelyal tomurcuklar gelişir. Sayıları yaklaşık 15-25 kadar olan bu sekonder solid yapılar, fetal hayatın 4. ayında oluşan ve yüzeyden derine doğru radier bir şekilde dağılan uzantılardır. Gebeliğin son üç ayında plasentaya ait seks hormonları fetal dolaşıma girerler ve bu dallanmış epitelyal dokuların kanalize olmasını sağlarlar. Bunlar memenin ana duktal sistemini oluşturur ve sekonder olarak dallanması sonucunda da küçük duktus ile asiniler ortaya çıkar. Doğuma yakın ana kanallar ile bunların büyük dallarının geliştiği gözlenir. Parankimal diferensiasyon ise gebeliğin 32 ile 40. haftalarında lobülo-alveoler yapıların gelişmesiyle meme glandı kitlesinde dört misli bir artış meydana gelir ve sonunda da meme başının areola kompleksi oluşur (2,10,11).

## **ANATOMİ**

Meme ileri derecede farklılaşma gösteren modifiye apokrin bir ter bezidir. Alveol ve duktuslar ektoderm kökenli, fibröz doku ve yağ dokusu mezenkimal kökenlidir.

Memenin sekretuar dokusu 15-20 segmentten oluşur. Segmentleri boşaltan toplayıcı duktuslar 1-2 mm çapında olup 2-5 mm çapındaki subareolar süt sinuslarına ve meme başına açılırlar. Her duktus 20-40 lobülden oluşan lobu drene eder. Erişkin bir kadında meme glandı, genellikle göğüs duvarının yüzeyel pektoral fasyasının yüzeyel ve derin tabakaları arasında bulunur (12). Memeler 2. ile 7. kaburgalar arasında yer alırlar. İçte sternumun kenarından dışta ön ve yan orta aksiller çizgiye kadar uzanırlar. Memenin üst-dış kadranı diğer kadrana nazaran çok daha fazla glandüler eleman içerdiği için bu kadranda selim ve habis meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun koltuk altına doğru bir uzantısı vardır. Buna 'Spence'nin aksiller kuyruğu' denilir. Bu yapı derin fasyayı Langer deliği olarak adlandırılan bir aralıktan geçerek aksillaya kadar uzanır. Memede oluşan tüm fizyolojik olaylar koltuk altı kuyruğunda da kendini gösterir. Memenin çapı ortalama 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı 5-7 cm.dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gram, laktasyonda ise 400-500 gram kadardır (13). Memenin çapları ve sınırları kadından kadına değişebileceği gibi aynı kadında da gebelik, emzirme, şişmanlama, zayıflama ve yaşlılık nedeniyle farklılık gösterebilir. Memelerin hemen hemen orta bölümüne rastlayan kısmında meme başı ve areola bulunur. Bu bölge meme derisinden daha fazla pigment içerdiğinden rengi koyudur. Rengin koyuluğu östrojen seviyesinin yükselmesi ile artar. Meme başlarında gelişmiş cilt papillaları ve yağ bezleri vardır. Kıl folikülü bulunmaz. Areolada ise kıl

folikülleri, yağ bezleri, ve aksesuar areolar bezler (*Montgomery* bezleri) bulunur. *Montgomery* bezleri areolada küçük kabartılar halinde görülürler. Meme glandı, aksillaya doğru uzanan kısmı hariç yüzeyel fasyanın yüzeyel ve derin tabakaları arasında bulunur (Şekil 1).



**Şekil 1. Meme dokusunun tabakaları (14)**

Memede meme dokusundan çevreye doğru uzanan diş gibi fibröz çıkıntılar mevcuttur. İlk defa Sir Astley Cooper tarafından tarif edildiği için bu fasial septalar Cooper ligamanları olarak isimlendirilmişlerdir (15). Bu ligamanlar yüzeyde; yüzeyel fasyanın yüzeyel tabakası ve cilde, derinde de yüzeyel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışıktır (16). Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz ligamanlarda kısılma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Bu durum özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir. Gelişmiş meme; asinüsler, duktuslar ve stromal elamanlardan oluşmuştur. Asinüsler memenin salgı yapan birimidir. İçleri küboid veya silindirik epitel ile döşelidir. Dışı ise bağ dokusu, kan ve lenf damarları ile sarıdır. Asinüsler bir araya gelerek lobülüsleri, lobülüsler de lobları oluşturur. Epitelyal parankim ise her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur (12,13,17,18). Her lob 20-40 kadar lobül içerir. Yani her duktus, 5 lobu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her bir lobüle toplayıcı duktus çevresinde gruplaşmış sayıları 10 ile 100 arasında değişen asinüsler bulunur. Lobüller meme glandının esas yapısal birimini oluştururlar. Genç kadınlarda sayıları fazla ve büyük görünümündedirler. Menopozdan sonra ise lobüllerin sayısı azalır ve her biri yalnızca



birkaç asini içeren küçük üniteler şekline dönüşürler. Asinüslerin birleşerek terminal duktus adı verilen bir kanala açılmasıyla memede süt kanalları sistemi oluşur (19).

Terminal duktusun biri lobül içinde (intralobüler segment) ve diğeri lobül dışında (ekstralobüler segment) olmak üzere iki bölümü vardır (20). Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesi ile laktifer duktus oluşur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşarak meme başına doğru ilerler ve meme başının altında laktifer sinüs olarak isimlendirilen bir genişleme gösterirler. Bu laktifer sinüsler ampulla adı verilen çok katlı yassı epitel ile örtülü son kısım ile meme başından dışarı açılırlar. Her bir lobu drene eden laktifer duktusların çapı 2-4 mm. ve subareolar bölgedeki laktifer sinüslerin çapı da 5-8 mm dir (18).

### **Aksiller Lenf Nodülleri**

Aksiller lenf nodülleri sayısı 20 ile 40 arasında değişen çoğu aksiller arter ve dalları etrafında toplanan memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturan yapılardır. Aksiller lenf nodülleri 6 grupta incelenir (21,22):

1. Eksternal mammae grubu (anterior ya da pektoral grup)
2. Skapuler grup (posterior veya subskapuler grup)
3. Santral grup
4. İnterpektoral grup (*Rotter* nodülleri)
5. Aksiller ven grubu (lateral grup)
6. Subklaviküler grup (apikal grup)

### **HİSTOLOJİ**

Erişkin meme dokusu değişen oranlarda fibröz ve adipöz dokudan oluşan, stromaya gömülü duktuslar, duktüller, lobüller ve asiner ünitelerden oluşur.

Meme dokusu 5-10 ana duktus sisteminin dallanması ve bunların her birinin lobüllere ayrılmasından oluşan tubulo-alveoler bez yapısındadır. Stromada fibröz bağ dokusu, yağ dokusu, kan- lenf damarları, periferik sinirler izlenir. Üzerinde deri ve meme başı bulunur. Meme 10-20 lob içerir. Her bir lob, ana duktus ile meme ucuna açılır (23).

### **Duktal Sistem**

Duktal-lobüler sistem, makroskopik ve mikroskopik olarak net sınırlandırılmamakla birlikte, radyolojik kontrast madde ve boya enjeksiyonuyla segmentler ve loblar gösterilebilmektedir. Meme başına açılan ortalama 15-20 duktal orifis bulunduğu, bunların da

her birinin ayrı bir duktal sistem, segment veya lobu işaret ettiği belirtilmekle birlikte, injeksiyon çalışmalarında her memede sadece 5-10 ayrı duktal sistem veya segment bulunduğu bildirilmiştir (24).

Duktal lobüler sistemde, özellikle benign-malign lezyonları ayırmada yol gösterici olan iki tabakalı epitel mevcuttur; içte epitelyal tabaka, dışta myoepiteyal tabaka bulunur. Duktuslar ve lobüllerde kübik veya kolumnar şekilli eozinofilik sitoplazmalı ve göreceli uniform oval nükleuslu epitelyal hücreler mevcuttur. İmmünohistokimyasal olarak bu hücreler; CK7,8,18,19 gibi düşük molekül ağırlıklı keratinler ile boyanır. Dıştaki myoepiteyal hücreler, değişik morfolojide izlenseler de genellikle geniş berrak sitoplazmalı belirgin epitelooid hücrelerdir. Bunlar nükleusu basıklaşmış, yassı hücreler şeklinde olup bazen ise düz kas hücrelerini taklit edercesine iğsi şekilli ve koyu eozinofilik sitoplazmalı myoid görünümde olabilirler. Bu hücreler, S-100, aktinler, CD10, p63, kalponin, düz kas ağır zinciri, CK 5/6,14,17 gibi yüksek molekül ağırlıklı keratinler ve birçok immünohistokimyasal belirteçle gösterilebilirler. Normal meme dokusunda hem glandüler epitel hem de myoepiteyal hücelere diferansiye olan, bazal CK5 pozitifliği gösteren, tek tek duktal lobüler sisteme dağılan, progenitör özellikte üçüncü bir hücre grubu tanımlanmıştır. Meme duktus, duktül ve asinüslerini, çevre stromadan ayıran, laminin ve tip IV kollajen ile boyanan bazal laminayla sarılıdır. Bazal laminanın etrafındaki ekstralobüler duktusları da fibroblast ve kapillerlerden oluşan bir zon çevreler. Duktuslar çevresinde, yaşlılarda daha belirgin olmak üzere değişken derecelerde elastik doku mevcut olup elastik lifler terminal duktus ve asinüsler çevresinde izlenmemektedir. Terminal duktal lobuler ünit; terminal duktus ve lobülden oluşur. Bu yapı memenin morfofonksiyonel birimidir. Duktal lezyonların ve patolojik değişikliklerin çoğu bu üniteden köken alırken sadece soliter intraduktal papillom büyük-orta çaplı duktuslardan gelişir (24).

Normal lobül her biri tipik çift sıralı olan asini denen değişken sayıda kör sonlanan terminal duktüllerden oluşur. Lobüler asini değişken sayıda lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve mast hücresi içeren gevşek fibrovasküler intralobüler stroma ile ayrılır. Meme lobüllerinin boyutu ve lobül başına düşen asini sayısı değişkendir. Dört tip lobül tanımlanmıştır. Tip 1 lobül, alveoler tomurcuklanma gösteren duktuslardan oluşup, daha çok prepuberte ve nulliparlarda görülür. Daha matür olan alveoler tomurcuklar ile tip 2 ve tip 3 lobüller bunlardan gelişir. Tip 1 lobülde ortalama 11 alveoler tomurcuk vardır. Tip 2 lobülde 47 tomurcuk vardır. Tip 3 lobül ise en sık görülen tiptir ve 80 tomurcuk vardır. Doğurgan ve premenopoz dönemde görülür. Tip 4 lobül ise gebelik ve laktasyonda görülür.

Russo meme kanseri çevresinde daha çok tip 1 lobüllerin bulunduğunu ve kimyasal karsinojen maruziyetinde en sık tümörlerin tip 1 ve 2 lobüllerden geliştiğini bildirmiştir. Tip 1, 2 ve 3 lobüller aynı meme içerisinde beraber bulunabilirler (24).

Kısaca duktal sistemin dallanması ve epitel tiplerini özetleyecek olursak; meme ucundan sırasıyla ağaç şeklinde (23):

- Ana laktiferöz duktus (çok katlı yassı epitel)
- Laktiferöz sinüs (iki katlı küboidal epitel)
- Laktiferöz segmental duktus (silindirik ya da küboidal tek katlı epitel)
- Subsegmental duktus (silindirik ya da küboidal tek katlı epitel)
- Terminal duktus ve onun lobül içi dallarından oluşur.

### **Meme Stroması**

Memenin interlobuler alanlarında, yağ dokusu ve kompakt fibrokonektif doku bulunur. Lobül içi bağ dokusu ise daha gevşek, daha hücrelidir ve meme stromasının özelleşmiş, hormona duyarlı bölümü olduğu düşünülür. İnce bir bant biçiminde duktusların çevresinde de devam eder (25).

### **Meme Başı ve Areola**

Çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Epidermiste saydam hücreler bulunur, bu hücreler Paget hücreleri ile karıştırılmamalıdır. Areolada çok sayıda sebace bezler (*Montgomery* bezleri) vardır ve bunlar laktiferöz duktuslar ile ilişkilidir, gebelikte belirginleşirler. Meme başında ayrıca duktuslar çevresinde düz kaslar, sinir uçları, Meissner cisimcikleri, bazen meme asinüsleri bulunur (25).

### **İNTRADUKTAL PROLİFERATİF LEZYONLAR**

Tipik olarak terminal duktal lobüler ünitten orijin alan meme duktal lobüler sistemi içerisinde sınırlı sitolojik ve yapısal olarak çeşitlilik gösteren proliferasyonlardır.

Çoğu TDLU orijinli iken küçük bir kısmı daha büyük duktuslar veya laktiferöz duktus kaynaklıdır. DCIS orijin aldığı TDLU'dan meme başına doğru ve duktal sistemin aynı segmenti içerisinde komşu dallara doğru ilerleme gösterir. Laktiferöz duktus kaynaklı nadir lezyonlar meme başında Paget hastalığına sebep olacak şekilde veya komşu dallara doğru ilerler (26).

## **Terminoloji**

İntraduktal proliferatif lezyonlar, klasik olarak üç kategoriye ayrılırlar;

- Atipisiz duktal hiperplazi,
- Atipili duktal hiperplazi,
- Duktal karsinoma insitu,

İntraduktal proliferatif lezyonlar genellikle morfolojik özelliklerine göre tiplere ayrılırlar. Ancak bazı lezyonların ayrımı, özellikle de ADH ve DCIS arasındaki ayrım her zaman kolay olmayabilir (26).

## **İnvaziv Meme Kanserine Progresyon**

Klinik takip çalışmalarında invaziv meme kanserine ilerleme riski normal popülasyona göre atipisiz duktal hiperplazi (UDH) için 1,5 kat, ADH için 4-5 kat ve DCIS için 8-10 kat olarak bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan immünofenotipik ve moleküler çalışmalarda şu sonuçlara varılmıştır; (4, 27)

- 1- UDH, ADH, DCIS veya invaziv kanserler arasında çok az benzer özellik vardır.
- 2- ADH, düşük dereceli DCIS ile birçok benzer özellik taşır.
- 3- Düşük dereceli ve yüksek dereceli DCIS genetik olarak farklı hastalıklar olup, farklı tiplerde invaziv kanserlere progresyon gösterirler.
- 4- Flat epitelyal atipili bazı lezyonlar neoplastiktir.

## **Sınıflama ve Derecelendirme**

Tüm dünyada özellikle ADH ve düşük dereceli DCIS tanımları için araştırmacılar arası değişkenlik oldukça yüksek olup bu nedenle çalışma grubu, servikte, prostatta ve son olarak sindirim sisteminde kullanıldığı gibi bu lezyonlarda da duktal intaepitelyal neoplazi (DIN) teriminin daha uygun olacağı ve karsinom kelimesini içermediği için hastayı gereksiz agresif tedaviden koruyacağı görüşünü bildirmiştir. Ancak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çalışma grubunun birçok üyesi klasik terminolojinin sürdürülmesi taraftarı olmuştur. DIN terminolojisi kullanılacaksa da, tümör kodlaması ve klinik yaklaşım için, klasik terminolojideki eşdeğer isimin de bildirilmesi görüşündedirler (Tablo 1).

## Klinik Özellikler

Yaş aralığı oldukça geniş olup adölesan dönemi sonrasında 7-8. dekadlara uzanır. DCIS için ortalama yaş aralığı 50-59'dur. Çoğu unilateral olsa da %22 oranında diğer memede DCIS veya invaziv kanser bulunabilir (3,26).

**Tablo 1. İntraduktal proliferatif lezyonların sınıflandırılması (26)**

Klasik terminoloji	Duktal intraepitelyal neoplazi terminolojisi
Atipisiz duktal hiperplazi	Atipisiz duktal hiperplazi
Flat epitelyal atipi	Duktal intraepitelyal neoplazi grade 1A
Atipili duktal hiperplazi	Duktal intraepitelyal neoplazi grade 1B
Düşük dereceli duktal karsinoma insitu (grade 1)	Duktal intraepitelyal neoplazi grade 1C
Orta dereceli duktal karsinoma insitu (grade 2)	Duktal intraepitelyal neoplazi grade 2
Yüksek dereceli duktal karsinoma insitu (grade 3)	Duktal intraepitelyal neoplazi grade 3

## Makroskopi

Mamografide tanımlanmış çoğu lezyon makroskopik inspeksiyonda görülemez. Yüksek dereceli DCIS'in az bir kısmı kumlu görünüm oluşturan kitle veya çok sayıda yuvarlak soluk nekroz alanları olarak görülebilir (3,26).

## Atipisiz Duktal Hiperplazi

Sekonder lümen oluşumları ve santral proliferatif hücrelerin akışkan görünümü ile karakterize benign duktal proliferatif lezyondur. Prekürsör bir lezyon olarak kabul edilmese de, uzun takip çalışmalarında düşük de olsa invaziv kanser riskinin arttığı bildirilmiştir (3,26).

**Mamografi:** Mikrokalsifikasyon içeren vakalar dışında mamografide görülmez.

**Histopatoloji:** Atipisiz duktal hiperplazi sıklıkla periferik yerleşimli, irregüler şekilli ve çaplı sekonder lümenler ile akıcı görünümde santral proliferatif hücrelerle karakterizedir. Epitelyal köprüler ince, dar ve nükleuslar belirli bir yönde yerleşimlidir. Bazı vakalarda sekonder lümenler olmaz ve solid büyüme görülebilir. Sitolojik olarak, hücre sınırları belirsiz olan, sitoplazmik özellikleri, nükleus boyut ve şekli değişken hücrelerden oluşan lezyonlardır. Epitelyal, myoepitelyal ve apokrin metaplazi gösteren hücrelerin kombinasyonu sıklıktır. Mikrokalsifikasyon veya nekroz varlığı/ yokluğu tanıyı etkilemez. Nekroz içeren UDH nadir olup bazen yanlışlıkla DCIS tanısı alabilir. Bu nedenle tanı sitolojik özelliklere göre

verilmelidir. Son çalışmalarda vakaların %11-19'unda Cyclin D1 pozitifliği bildirilmiştir (4,26).

### **Flat Epitelyal Atipi**

Matür epitelyal hücrelerin yerini tek veya 3- 5 sıralı orta dereceli atipi gösteren hücrelerin alması ile karakterize muhtemelen neoplastik lezyondur. DIN 1A, 'clinging' karsinom monomorfoz tip, atipik kistik lobüler, atipik lobül tip A, atipik kolumnar hücre değişikliği sinonimleridir.

**Histopatoloji:** Bu lezyon; yerel epitelin sık olarak apikal sekresyonlar içeren, tek sıralı, orta dereceli atipi gösteren epitelyal hücreleri ile veya çoğunlukla 3- 5 sıralı tabakalar oluşturan, uniform kubik-kolumnar şekilli, stratifikasyon gösteren monoton atipik hücre proliferasyonu ile karakterizedir. Köprüler veya mikropapiller yapılar genellikle yok veya nadirdir. Tutulum izlenen TDLU'da genellikle değişen derecelerde genişleme görülür. Bazen bu alanlarda mikrokalsifikasyon içeren sekretuar birikimler izlenir (26).

### **Atipili Duktal Hiperplazi**

Belirli bir dağılım gösteren monomorfik hücre proliferasyonu ile karakterize ve invaziv kansere progresyon ile ilişkili neoplastik intraduktal lezyondur. DIN 1B ve atipili intraduktal hiperplazi sinonimleridir.

**Histopatoloji:** Bu lezyonun en belirgin özelliği, genellikle oval-yuvarlak şekilli, monomorfik hücrelerin belirli bir dağılım gösterdiği proliferasyondur. Hücreler mikropapilla, köprü, kribriform patern ve tufting yapabilirler. Sitolojik olarak düşük dereceli DCIS ile eşdeğerdir.

Atipili duktal hiperplazi ve düşük dereceli DCIS ayrımı için mevcut genel bir kani yoktur. Bazı araştırmacılara göre bir veya daha fazla tam tutulum izlenen duktus/duktusların çapları toplamda 2 mm veya daha düşük olması ile bazılarında göre de iki alanda tam olarak klasik yapısal ve sitolojik özelliklerin görülmesi ile tanı verilir. Mikrokalsifikasyonlar görülmeyebilir, fokal veya yaygın olabilirse de varlığı tanıyı etkilemez (4,26).

**İmmünprofil:** Yüksek dereceli DCIS'in aksine ErbB2 ekspresyonu nadirdir. Bu da ErbB2 değışikliklerinin daha geç ortaya çıktığını düşündürmektedir. Olguların %27-57'sinde Cyclin D1 ekspresyonunda artış izlenir. ADH ve düşük dereceli DCIS' ta TP53 nükleer akümüasyonu yoktur. ADH' ların yaklaşık olarak %90'ında yüksek moleköl ağırlıklı CK 1/5/10/14 negatiftir ve UDH'dan ayırmada önemli bir özelliktir (28).

### **Duktal Karsinoma İnsitu**

İnvaziv kansere dönüşme eğilimi olan, belirsiz veya şiddetli selüler atipi gösteren intraduktal epitelyal proliferasyon ile karakterize neoplastik intraduktal lezyondur. İntraduktal karsinom ve duktal intraepitelyal neoplazi 1C-2-3 ile sinonimdir (26).

**Epidemiyoloji:** Mamografi tarama programlarının yaygınlaşması ve genel popülasyonun bilinçli hale gelmesi ile 1983'ten bu yana DCIS tespit oranında anlamlı bir yükselme olmuştur. Bu yıllarda sınırlı cerrahi yaklaşımın (mastektomi yerine lumpektomi uygulanması) artmasına rağmen hastalık sebepli ölümlerde azalma olmuştur. Ölümler; ilk DCIS tanısı esnasında bulunamayan bir invaziv odak, inkomplet eksizyon ile rezidü odaktan invaziv kanser gelişimi veya de novo olarak yeni bir invaziv kanser odağının ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir (29).

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

- Ele gelen kitle,
- Patolojik meme başı akıntısı,
- Paget hastalığı ile ilişkili meme başı değışiklikleri şeklindedir (6,26).

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

İyi diferansiye DCIS ile ilişkili olan kalsifikasyonların çoğu Psammom cisimciklerine benzer şekilde laminer ve kristalin tiptedirler. Luminal boşluklarda tümör sekretinin içinde inci benzeri partiküller oluştururlar ve mamografide multipl granüler mikrokalsifikasyon kümeleri olarak izlenirler. Bu kümeler sık olarak izlenen DCIS'nun bu tipinin lobuler

dağılımını yansıtır. Az diferansiye DCIS'ta izlenen kalsifikasyonlar amorf tipte olup genellikle tümör nekrozunun içinde yerleşir. Mamografide genellikle lineer, bazen dallanan veya kaba granüler mikrokalsifikasyonlar olarak izlenirler. Orta diferansiye DCIS'ta amorf veya laminer tip kalsifikasyon bulunabilir.

Lezyonların yaklaşık olarak %17' sinde kalsifikasyon histolojik olarak bulunmaz ve bu lezyonlar mamografide de okkült olup yapısal distorsiyon, nodüler kitle veya nonspesifik dansite olarak görülürler (6,26).

**Boyut, yayılım ve dağılım:** DCIS değerlendirmesinde boyut/yayılım önemli bir faktördür. DCIS boyutunun değerlendirilmesi kompleks olup, mamografi, materyalin radyolojik görüntülenmesi ve histolojik kesitlerin optimal şartlarda değerlendirilmesi ve sonuçta bütün bulguların korelasyonunu gerektirir. DCIS'in çoğu nonpalpabl olduğu için rezeksiyon genellikle mamografi rehberliğinde olur. Bu nedenle cerrahinin dağılımını belirlemek için tümör boyutu hakkında mamografik patolojik korelasyon gereklidir. Dilimlenmiş spesmenin radyolojik görüntülenmesi herhangi tipte bir DCIS'in histolojik olarak daha doğru ve güvenilir değerlendirilmesine yardımcı olur. Mamogramda yayılımı değerlendirmek için mikrokalsifikasyonlar baz alınır ve ortalama olarak gerçek boyut ile arasında 1- 2 cm gibi farklar çıkabilir.

Duktal karsinoma insitu multifokal olabilir veya iki boyutlu plan kesitlerinde multipl tümör odağı gibi izlenebilir. Oysaki üç boyutlu çalışmalarda intraduktal tümör büyümesi daha çok aynı duktusdaki lezyonun devamı olarak izlenir. Genellikle az diferansiye DCIS'larda büyüme devamlılık gösterirken, iyi diferansiye lezyonlarda devamlılık olmayıp çoğunlukla multifokal dağılım özelliği izlenir. Bu nedenle özellikle iyi diferansiye lezyonlarda cerrahi sınır değerlendirilmesi daha dikkatli yapılmalıdır.

Memede DCIS dağılımı genellikle multisentrik değildir. Multisentrik denebilmesi için iki veya daha fazla farklı alanda, 5cm' lik tutulum olmayan glandüler doku ile ayrılmış tümöral odak bulunmalıdır (6,26).

**Derecelendirme:** Uluslararası genel bir sınıflama anlaşması bulunmasa da, klasik olarak yapısal özellikleri temel alan sistemlerden uzaklaşarak, birçok modern sistem nükleer derecelendirmeyi tek kriter olarak ya da nekroz ve /veya hücre polarizasyonu ile beraber kullanmaktadır.



En son uluslararası konsensus konferanslarında, patolojik değişkenler ve klinik gidiş ile ilgili daha çok veri elde edilene kadar klasifikasyon, grade baz alınarak yapılmalı ve grade de nükleer özelliklerin dikkate alınması gerektiği bildirilmektedir (27,30).

Duktal karsinoma insitu tanılı bir patoloji raporunda nekroz, yapısal özellik, polarizasyon, cerrahi sınırlar, boyut ve kalsifikasyon olup olmadığı bildirmelidir (Tablo 2).

Primer olarak nükleer atipi, intraluminal nekroz, mitotik aktivite ve kalsifikasyona göre DCIS üç dereceye ayrılmıştır. Nükleer atipi ve intraluminal nekroz derecelendirme sisteminin en önemli iki kriteridir.

**Tablo 2. Cerrahi patoloji raporunda bildirilmesi gereken duktal karsinoma insitu özellikleri (26)**

<b>Major lezyon karakteristikleri</b>	<b>Eşlik eden özellikler</b>
1- Nükleer grade	1- Cerrahi sınırlar
2- Nekroz	2- Boyut (yayılım ve dağılım)
3- Yapısal patern	3- Mikrokalsifikasyon
	4- Görüntüleme ve mamografi bulguları ile korele morfolojik bulgular

### **Histopatoloji:**

1. Düşük dereceli DCIS: Mikropapilla, köprü, kribriform veya solid patern oluşturan küçük, monomorfik hücrelerden oluşan lezyondur. Nükleuslar uniform boyutta ve düzenli kromatin yapısına sahip, nükleolu belirsiz olup mitoz nadirdir. Bazı araştırmacılar tek bir duktusun komplet olarak karakteristik yapı ve hücrel özelliklerin izlenmesi gerektiğini önerirken bazıları da iki alan ya da bir veya daha fazla duktus kesitinde 2 mm çapında tutulumu önermektedir. Mikrokalsifikasyonlar genellikle psammom tipindedir. Duktal lümende bazen deskuame hücreler görülebilse de nekroz veya komedo histoloji beklenmez (Tablo 3).

2. Orta dereceli DCIS: Genellikle tipik düşük dereceli DCIS ile benzer sitolojik özellikleri içeren hücrelerin oluşturduğu solid, kribriform veya mikropapiller paternin izlendiği ancak bazı duktuslarda intraluminal nekroz bulunan lezyonlardır.

**Tablo 3. Düşük dereceli duktal karsinoma insitu için minimal kriterler (26)**

<p><b>Sitolojik özellikler</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Monoton, uniform yuvarlak hücre popülasyonu</li><li>2- Nükleer- sitoplazmik oranda hafifçe artış</li><li>3- Oldukça organize nükleer dağılım</li><li>4- Yuvarlak nükleus</li><li>5- Hiperkromazi var veya yok.</li></ol> <p><b>Yapısal özellikler</b></p> <p>Köprüler, kribriform, solid ve /veya mikropapiller patern</p>
--

Bu grupta yer alan diğer lezyonlar ise nekroz içeren veya içermeyen ancak nükleol belirginliği ve kromatin kabalaşması gibi intermediate grade nükleer özelliklerin seçildiği lezyonlardır. Mikrokalsifikasyon paterni genellikle düşük dereceli DCIS ile benzer olsa da bazen hem düşük dereceli hem de yüksek dereceli DCIS ile benzer kalsifikasyonlar görülebilir (26,31).

3. Yüksek dereceli DCIS: Genellikle 5mm' den büyük bir odak halinde görülse de bazen tipik morfolojik özelliklerin bulunduğu 1mm' den küçük duktül de tanı için yeterli olabilir. Tek sıralı duran, mikropapilla, solid veya kribriform patern oluşturan oldukça atipik özellikte hücrelerin proliferasyonudur. Nükleuslar yüksek dereceli olup, oldukça pleomorfik, polarizasyonu bozuk, kontürleri ve dağılımı düzensiz, kromatini kaba ve kümelenmiş olup nükleol belirgindir. Mitoz sıktır ancak tanı için aranması önerilmez. Genelde oldukça pleomorfik hücrelerin solid proliferasyonu ile çevrelenmiş duktal lümenlerde nekrotik debrilerden zengin komedo nekroz karakteristiktir. Ancak intraluminal nekroz şart değildir. Bir duktusu flat olarak döşeyen tek sıralı anaplastik hücreler bile tanı için yeterlidir. Amorf mikrokalsifikasyonlar sıktır (26,31).

4. Nadir varyantlar: DCIS lezyonlarının bir kısmı iğsi, apokrin, taşlı yüzük hücresi, nöroendokrin, skuamöz veya berrak hücrelerden oluşabilir. Bu varyantları gradelemek için bir konsensus veya ortak yaklaşım yoktur. Bazı araştırmacılara göre bu lezyonlar da nükleer özellikler ve nekroz kriterlerine göre değerlendirilebileceği düşünülmektedir (26,31).

**Proliferasyon:** Bromodeoksiüridin ile in vivo çalışmalarda UDH ve ADH arasında anlamlı proliferasyon farkı yok iken proliferatif hücre fraksiyonu DCIS'ta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ki-67 proliferatif indeksi mikropapiller DCIS'ta %0, kribriform tip düşük dereceli DCIS'ta %4,5 iken komedo tip DCIS'ta %13 olarak bulunmuştur. Anöploidi; UDH'da %7, ADH'da %13-36, düşük ve yüksek dereceli DCIS'ta sırası ile %30-72'dir (4,26).

**Hormon reseptör ekspresyonu:** Progesteron dahil diğer bazı hormonlar gibi östrojen meme epitelinin büyüme ve diferansiyasyonunu düzenlemede santral role sahiptir. Bu iki reseptörün varlığı ve derecesi hem klinikte potansiyel tedaviye cevabı belirlemek için hem de invaziv kanserlerde prognostik bir belirteç olarak kullanılmaktadır (26,31).

**Ayırıcı tanı:** DCIS solid varyant lobüler neoplazi ile karışabilir. Bu ikisini ayırmak için E-kaderin ve CK 1/5/10/14 yardımcı olabilir. Düşük dereceli DCIS %100 E-kaderin pozitif ve %92 CK1/5/10/14 negatif iken lobüler neoplazide vakaların neredeyse tamamında E-kaderin negatif ve CK1/5/10/14 pozitifdir. DCIS içeren bir duktus çevresinde stromaya invaze duran tek tek veya kümeler şeklinde hücreler problem oluşturur.

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

Eksizyon, radyoterapi ve/veya tamoksifen rekürrens oranını anlamlı ölçüde düşürse de yaygın hastalığı olan vakalarda mastektomi uygun olacaktır. Bu nedenle hangi DCIS lezyonun nüks edeceğini veya invaziv kansere progrese olacağını tahmin edebilmek için daha çok prognostik belirtece ihtiyaç vardır (26,31).

## **DUKTAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLER ve SINIFLAMASI**

İnvaziv meme karsinomu geliştirmesi için risk faktörleri arayışında, patoloğlar geçmiş yıllarda birçok lezyonu gözden geçirmiştir. Çeşitli lezyonların değerlendirilmesinden sonra, duktus ve lobüllerdeki epitelyal proliferasyonun önemli bir risk faktörü oluşturduğu

anlaşılmıştır. Bu proliferasyonların büyük bir çoğunluğu TDLU epitelinden kaynaklanmaktadır.

Bu proliferasyonlar temel olarak yapısal patern ve hücre tipine dayanan iki major kategoriye ayrılmaktadır (lobüler ve duktal). Duktal tipteki proliferasyonlar çok daha heterojen yapıda, çok geniş çeşitliliğe sahip hücre tipleri ve büyüme paternleri olan bir gruptur. Bu proliferasyonların TDLU'dan orjin aldığı konusunda genellikle fikir birliğinde olunmasına rağmen bunlar (özellikle DCIS vakalarında) segmental bir yayılımla duktus sistemi içine ilerleyebilirler. Duktal proliferasyonların alt sınıflandırması çok daha zordur ve deneyimli patologlar için de, aynı kriterler kullanıldığında dahi, gözlemciler arası sürekli değişkenlik görülmektedir.

Intraduktal epitelyal proliferasyonların invaziv karsinom gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu farkedildikten sonra, bu proliferasyonlar morfolojik ve sonuç faktörlerinin kombinasyonuna dayanan çeşitli alt kategorilere (son olarak UDH, ADH ve DCIS) ayrılmıştır. Bu yaklaşımın temel amacı karsinom olarak belirlenmiş bir grubu karsinom olmayan lezyonlardan ayırmaktır. Ancak, bir lezyonu özellikle morfolojik özelliklere dayanarak noninvaziv karsinom olarak nitelendirecek minimum eşğin kurulması oldukça zordur (31).

Biz bölümümüzde ADH ve DCIS tanısı koyduğumuz vakaları değerlendirirken Tavassoli kriterleri ve DIN sınıflaması (31) yanı sıra DSÖ sınıflamasını kullandık (26).

DIN sınıflamasının kullanılmasının bazı avantajları vardır. Bu proliferasyonlar için kullanılan terminoloji, hastanın tedavisinde gözlemciler arası farkın ve bir karsinom teşhisinin psikososyal etkisini en aza indirmelidir. Epitelyal proliferasyonları kanser ya da nonkanser olarak UDH, ADH ve DCIS gibi alt gruplara ayırmak yerine, temelde bunları, farklı büyüklüklerine karşın, invaziv karsinom gelişmesi açısından risk faktörü olarak değerlendirmek gerekir.

Bu lezyonların doğal hikayesinin bilinmemesi, her lezyonla ilişkili riskin büyüklüğünün çalışmadan çalışmaya önemli ölçüde değişmesi ve bunun yakın gelecekte daha kesin olarak belirlenmesinin zorluğu sebebiyle, eğer mümkünse bu lezyonların kanser olup olmadığı ayırımından kaçınmak gerekir. Bunun yerine, memenin intraepitelyal neoplazileri çerçevesinde duktal intraepitelyal neoplazi ayırımı kullanılabilir. Bu yaklaşım hastanın tedavisinde “kansere” teriminin getirdiği duygusal stresi uzaklaştırır (31).

## **DUKTAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLER VE TERMİNOLOJİSİ**

Duktal intraepitelyal neoplaziler terminolojisi ve sınıflandırması, intraduktal epitelyal proliferasyonların çeşitli paternlerinin yorumlanmasında önemli ölçüde gözlemciler arası fark olduğunu bulan Rosai tarafından önerilen memenin intraepitelyal neoplazileri konseptinden kaynaklanarak planlanmıştır. Duktus sisteminde lobüler, papiller ve duktal gibi isimlerle anılan çeşitli farklı epitelyal proliferasyon paternleri olabilir, duktal büyüme paterniyle karakterize olan intraepitelyal neoplazileri değerlendirmek için duktal intraepitelyal neoplazi kullanılmaktadır.

Mevcut sınıflama (UDH, ADH, DCIS), bu proliferasyonlara farklı bir perspektiften bakan DIN çerçevesinde tartışılacaktır. Bu sistem tüm intraduktal proliferasyonları, farklı büyüklükte olmalarına karşın, invaziv karsinom gelişimi için risk faktörlerini temsil ettiklerinden, duktal ya da basitçe duktal intraepitelyal neoplaziler olarak, memenin intraepitelyal neoplazisi tanımı altında gruplamaktadır.

Duktal intraepitelyal neoplaziler sınıflama sistemi (Tablo 4) çeşitli paternlerdeki epitelyal proliferasyonları invaziv karsinom gelişimi açısından değişen oranlarda risk faktörleri olarak kabul etmekte ve “UDH”, “ADH” ve “DCIS” terimlerinin duktal intraepitelyal neoplazi (DIN) tanımı altında birleştirilmesini savunmaktadır (32).

### **Boyut Kriteri (2 mm Kuralı)**

Bir veya daha fazla kanal ya da kanalcık seviyesinde enine kesitte 2 mm çapında agregat ölçümü yapılmış olmasının birçok patoloğu bir lezyona intraduktal karsinom tanısı koymaya tereddüt ettirdiği görüldükten sonra, 2 mm agregat çapı teklif edilmiştir. Bu 2 mm gerekliliğini desteklemesi için tümör hücrelerinin in vivo şartlarda 2 mm, in vitroda ise 4 mm'ye kadar avasküler bir küre olarak büyüebildikleri gösterilmiştir (33). Bu büyüklükler beslenme için pasif difüzyonun ve tümör hücre agregatlarının fiziksel koşullarının sağlandığı maksimal boyutu göstermektedir. Bu büyüklüğün ötesine geçmek için, tümör hücreleri malign proliferasyon için önemli bir özellik olan anjiyogenezi uyarma yeteneğine sahip olmalıdır (34).

İki nokta önemlidir;

1- İki mm kriterine yapısal ve sitolojik özellikleri düşük grade DCIS'a benzeyen ve nekroz içermeyen atipik intraduktal proliferasyonları değerlendirmek için başvurulur.

2- Yüksek grade sitolojisi olan (nekroz olsun ya da olmasın) proliferasyonlar boyutuna ya da epitel proliferasyonu miktarına bakmadan DCIS olarak nitelendirilir.

**Tablo 4. Duktal intraepitelyal neoplaziler sınıflaması (32)**

Önerilen DIN Sınıflaması	Mevcut sınıflama	PNA	Nekroz	İnvazyon riski	Moleküler bulgular	Cerrahi sınır +veya yakın reeksizyon
<b>DIN 1a</b>	UDH	*-	- veya +	1.9	Klonal/MSI	Hayır
<b>1b</b>	ADH,MC-DCIS	*-	-	5.1-12	Klonal/LOH	Hayır
<b>1c</b>	ADH, geniş DCIS,grade1(cribriform/mikropapiller	-	-	10-32	Klonal/LOH	Evet
<b>DIN 2</b>	DCIS,grade2(cribriform/mikropapiller) +nekroz veya atipi	- +	+ -	20-75	Klonal/LOH	Evet
		+(+)	+			
<b>DIN 3</b>	DCIS,grade3(anaplastik DCIS,+/-nekroz) PC-DCIS	+++ +++	+++ -	20-75	Klonal/LOH	Evet

**DIN:** Duktal intraepitelyal neoplaziler **PNA:** Pleomorfik nükleer atipi, **ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **MC:** Monomorfoz clinging, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **UDH:** Atipisiz duktal hiperplazi, **PC:** Polimorfoz clinging, **LOH:** Loss of heterozygosity (Heterozigozite kaybı).**MSI:** Mikrosatellit instabilite

Atipik duktal hiperplazi duktulüs ve asinüslerin aşağı yukarı küre şeklinde olduğu TDLU'da başlar. Proliferatif aktivite enine kesitin şeklini ovoid ya da irregüler biçimde bozabilir. TDLU'da lezyonun tutulumunun maksimum olduğu seviyede lezyonun çapı ölçülür. Duktusların longitudinal segmentlerine 2 mm kuralı uygulanmaz. Proliferasyon ekstalobüler terminale ya da majör duktuslara genişlediğinde, bu sıklıkla DCIS olarak tanımlanabilecek kadar ilerlemiş demektir ve bu durumda niceliksel yaklaşıma başvurmaya gerek yoktur.

Page ve meslektaşları karsinoma insitu'nun, intraduktal karsinom olarak nitelendirilebilmesi için, tüm özelliklerinin iki ayrı mesafe boyunca benzer şekilde olması gerektiğini düşünmüşlerdir (35). Tek bir mesafe nadiren geniş oran aldığından, Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)'de 2 mm kriterine sadık kalınmıştır. Birçok patolog bir büyüklük kriterine ihtiyaç duymadıklarını iddia etmekte ve nitelik olarak DCIS'la uyumlu bir proliferasyon gördüklerinde niceliğe bakmaksızın DCIS tanısı koymaktadır. Eğer nicelik bir sorun olmasaydı, düşük grade DCIS'ın morfolojik özelliklerini gösteren tek bir hücrenin dahi böyle tanımlanması gerekirdi.

Duktal karsinoma insitu tanısının çoğunlukla mastektomiye neden olduğu dönemlerde, 2 mm agregat çapı teklif edilmiştir. Boyutu aşmayan lezyonlara ADH olarak tanı konur ve bu

proliferasyonun, DCIS'in nonnekrotik kribriform ve mikropapiller türlerinin niceliksel özelliklerini göstermesi gerekir. Ancak boyut kriteri yalnızca nonnekrotik düşük grade DCIS türlerini değerlendirirken kullanılır.

Rosen, duktal hiperplazileri UDH, ADH, kolumnar hücre hiperplazisi ve borderline lezyonlar olarak ayırmıştır. Borderline lezyonlar belirgin sitolojik ve yapısal atipiye sahip atipik duktal proliferasyonlardır. Çapı kriter alanlara göre ADH, çapı kriter almayanlara göre intraduktal karsinom karakteri taşır. Rosen'e göre, ADH'nın tanımında iki duktus arasındaki 2mm' lik çap farkı kanser riski açısından bir kriter olamaz. Örneğin bir hastada bir kesitte 1-2 ya da 3 duktusu içeren proliferatif bir lezyonu varsa lezyon boyutlarının 1,5-2 ya da 2,5 mm olmasının ve bu proliferasyonun invazif karsinom geliştirme potansiyeline dair kanıtlanmış bir bilgi olmadığını ifade etmektedir. Mesela tek bir duktusta proliferatif epitel olabilir veya bu yapının içinde duktusun tamamında olmayıp bazı hücrelerde olabilir, bu durumlarda boyutun anlamsız olacağını ifade etmektedir (36).

## **TEDAVİ**

Memenin sınır duktal neoplastik lezyonlarında ilerde karsinom gelişim riskinin birbirinden farklı olması dışında ayırıcı tanı gerekliliğini gösteren ikinci bir nokta ise lezyonların tedavi protokollerinin farklı olmasıdır. UDH'da lokal eksizyona ilave olarak 1-2 senede bir meme muayenesi ve mammogarafı gerekmektedir. ADH'da ise muayene sayısı her meme için yılda 3-4, mammografı sayısı ise yılda bire yükselmektedir. DCIS' ta ise total mastektomi veya lumpektomiye ilave olarak radyoterapi uygulanmaktadır (32).

## **MEME TÜMÖRLERİNİN HİSTOLOJİK SINIFLAMASI**

Meme tümörlerinde günümüzde en çok Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği sınıflama (Tablo 5) kullanılmaktadır (36,37).

### **İnvaziv Meme Kanseri**

İnvaziv meme kanseri komşu dokulara invazyon ve uzak bölgelere belirgin metastaz yapma eğilimi olan malign epitelyal tümör grubudur. Bu tümörlerin çoğu adenokarsinomlar olup, özellikle TDLU' nun hücrelerinden olmak üzere meme parankim epitelinden geliştikleri düşünülmektedir (36,37).

**Epidemiyoloji:** Kadınlarda en sık görülen karsinomlardır. Tüm kadın kanserlerinin % 22'sini oluştururlar. Gelişmiş ülkelerdeki kadın kanserlerinin % 26'sını oluştururlar ve bu oran diğer ülkelerdeki oranın 2 katıdır (38). Yüksek risk taşıyan alanlar Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya olup, bu bölgelerde yaşayan kadınların %6'sında 75 yaşından önce invaziv meme karsinomu gelişir. Hastalık erken dönemde tanı aldığı takdirde prognoz oldukça iyidir. Batı ülkelerinde 1970'lerden sonra survi üzerinde önemli gelişmeler olmuştur. Ancak 1990'lardan sonra tarama programları ve adjuvan hormon tedavisinin kombine etkisiyle dramatik etkiler gerçekleşmiştir (36,37).

**Etiyoloji:** Meme kanseri etiyojisi multifaktöriyel olup, diyet, reproduktif faktörler ve hormonal değişikliklerle ilişkilidir. Veriler meme kanserinin gelişmiş ülke hastalığı olduğunu karakterize edecek şekilde hayvansal yağ ve proteinlerden zengin yüksek kalorili diyet ve eşliğinde fiziksel aktivitenin azlığı etyolojide yer alır.

Spesifik çevresel faktörlere maruziyet (radyasyon, alkol, eksojen hormonlar gibi) meme kanser gelişimi için araştırılmış ancak düşük risk bulunmuştur.

Birçok insan neoplazilerinden daha sık olarak üzere meme kanserlerinde ailesel kümeleşme siktir. Meme kanser riskini önemli ölçüde artıran ve yüksek penetransa sahip iki gen BRCA1 ve BRCA2 tanımlanmıştır. Bunun dışında meme kanserinin kuşaklar arasında aktarımında multigenetik faktörler olduğu düşünülmektedir (36,37).

**Reproduktif yaşam tarzı:** Erken menarş, nulliparite veya ilk doğumun geç olması ve az çocuk doğurmak gibi sebepler kadın meme kanseri için riski arttırmaktadır. İnfertilite de emzirme olmadığı için risk faktörü gibi gözükmemektedir. Geç menapoz da riski artırır. Son bilgiler göstermektedir ki meme kanser riski için sadece ilk doğumun genç yaşta olması değil, diğer doğumların da 30 yaşından önce olması koruyucudur. Abortus konusunda tartışmalar sürse de bazı çalışmalarda indüklenmiş abortusun riski arttırdığı öne sürülmektedir.

Daha önceden çok önemli koruyucu bir faktör kabul edilen laktasyon daha sonraları daha az önem kazanmış ve özellikle 2 yıla ulaşan uzun süreli emzirmenin koruyucu olduğu belirtilmiştir (36,37).

**Eksojen hormonlar:** Oral kontrasepsiyon ve hormon replasman tedavisinde kullanılan 2 majör hormon tipi meme kanseriyle ilgili bulunmaktadır. Kombine oral kontraseptiflerin kullanımıyla riskin daha az olduğu düşünülmektedir (36,37).



**Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması-2003 (37)**

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>İnvaziv Duktal karsinom (NOS)</b><ul style="list-style-type: none"><li>Mikst tip İDK.</li><li>Pleomorfik tip İDK.</li><li>Osteoklastik dev hücreli tip İDK.</li><li>Koryokarsinomatöz tip İDK</li><li>Melanositik tip İDK</li></ul></li><li>• <b>İnvaziv lobüler karsinom</b></li><li>• <b>Tübüler karsinom</b></li><li>• <b>İnvaziv kribriform karsinom</b></li><li>• <b>Medüller karsinom</b></li><li>• <b>Müsinöz karsinom ve belirgin müsin içeren diğer tümörler</b><ul style="list-style-type: none"><li>Müsinöz karsinom</li><li>Kistadenokarsinom ve kolumnar hücreli müsinöz karsinom</li><li>Taşlı yüzük hücreli karsinom</li></ul></li><li>• <b>Nöroendokrin tümörler</b><ul style="list-style-type: none"><li>Solid nöroendokrin karsinom</li><li>Atipik karsinoid tümör</li><li>Küçük hücreli/yulaf hücreli karsinom</li><li>Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</li></ul></li><li>• <b>İnvaziv papiller karsinom</b></li><li>• <b>İnvaziv mikropapiller karsinom</b></li><li>• <b>Apokrin karsinom</b></li><li>• <b>Metaplastik karsinom</b><ul style="list-style-type: none"><li>Pür epitelyal metaplastik karsinom</li><li>Skuamöz hücreli karsinom</li><li>İğsi hücreli metaplazi gösteren adenokarsinom</li><li>Adenoskuamöz karsinom</li><li>Mukoepidermoid karsinom</li><li>Mikst epitelyal/ mezenkimal metaplastik karsinom.</li></ul></li><li>• <b>Lipitten zengin karsinom</b></li><li>• <b>Sekretuar karsinom</b></li><li>• <b>Onkositik karsinom</b></li><li>• <b>Adenoid kistik karsinom</b></li><li>• <b>Asinik hücreli karsinom</b></li><li>• <b>Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom</b></li><li>• <b>Sebasöz karsinom</b></li><li>• <b>İnflamatuar karsinom</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Lobüler neoplazi</b><ul style="list-style-type: none"><li>Lobüler insitu karsinom</li></ul></li><li>• <b>İntraduktal proliferatif lezyonlar</b><ul style="list-style-type: none"><li>Basit duktal hiperplazi</li><li>Flat epitelyal atipi</li><li>Atipik duktal hiperplazi</li><li>Duktal insitu karsinom</li></ul></li><li>• <b>Mikroinvaziv karsinom</b></li><li>• <b>İntraduktal papiller neoplaziler</b><ul style="list-style-type: none"><li>Santral papillom</li><li>Periferik papillom</li><li>Atipik papillom</li><li>İntraduktal papiller karsinom</li><li>İntrakistik papiller karsinom</li></ul></li><li>• <b>Benign epitelyal proliferasyonlar</b><ul style="list-style-type: none"><li>Adenozis içeren varyantlar</li><li>Sklerozan adenozis</li><li>Apokrin adenozis</li><li>Blunt-duct adenozis</li><li>Mikroglandüler adenozis</li><li>Adenomyoepitelyal adenozis</li><li>Radyal skar/ kompleks sklerozan lezyon</li></ul></li><li>Adenomlar<ul style="list-style-type: none"><li>Tübüler adenom</li><li>Laktasyonel adenom</li><li>Apokrin adenom</li><li>Pleomorfik adenom</li><li>Duktal adenom</li></ul></li><li><b>Myoepitelyal lezyonlar</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Myoepiteliyozis</li><li>• Adenomyoepitelyal adenozis</li><li>• Adenomyoepitelyoma</li><li>• Malign myoepitelyoma</li></ul></li></ul>
--	---

**İDK:** İnvaziv duktal karsinom **NOS:** Not otherwise specified

**Tablo 5. (devamı) Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması-2003 (37)**

<p><b>Mezenkimal tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemanjiyom</li><li>• Anjiyomatozis</li><li>• Hemanjiyoperistom</li><li>• Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi</li><li>• Myofibroblastom</li><li>• Fibromatozis ( agresif )</li><li>• İnflamatuvar myofibroblastik tümör</li><li>• Lipom</li><li>• Anjiyolipom</li><li>• Granüler hücreli tümör</li><li>• Nörofibrom</li><li>• Schwannom</li><li>• Anjiyosarkom</li><li>• Liposarkom</li><li>• Rabdomyosarkom</li><li>• Osteosarkom</li><li>• Leiomyom</li><li>• Leiomyosarkom</li></ul> <p><b>Fibroepitelyal tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fibroadenom</li><li>• Filloides tümör</li><li>Benign</li><li>Borderline</li><li>Malign</li><li>• Periduktal stromal sarkom, low grade</li><li>• Mamaryal hamartom</li></ul>	<p><b>Meme başı tümörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Meme başı adenomu</li><li>• Siringomatöz adenom</li><li>• Meme başının Paget hastalığı</li></ul> <p><b>Malign lenfoma</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diffüz B-hücreli lenfoma</li><li>• Burkitt lenfoma</li><li>• Ekstranodal malt tipi marjinal zon B-hücreli lenfoma</li><li>• Folliküler lenfoma</li></ul> <p><b>Metastatik tümörler</b></p> <p><b>Erkek memesinin tümörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Jinekomasti</li><li>- Karsinom</li><li>İnvaziv/insitu</li></ul>
--	--

**İDK:** İnvaziv duktal karsinom **NOS:** Not otherwise specified.

**Beslenme:** Meyve ve sebzeden zengin diyet meme kanser riskini hafifçe azaltmaktadır. Hızlı büyüme ve erişkin boyunun yüksek olması gibi bulgular ve erken yaşlardaki fazla gıda alımıyla kısmen ilişkili olarak artmış bir risk söz konusudur (36,37).

**Alkol:** Meme kanseri riskini hafifçe arttırdığı düşünülmektedir. Hormon kullanımı veya diğer faktörler (özellikle genetik polimorfizm) riski modifiye edebilir (36,37).

**Sigara:** Sigara ile meme kanseri arasındaki ilişki hala açıklanamamıştır. Sigaranın antiöstrojen etkisi olduğu bilinmektedir, bu nedenle protektif olduğu düşünülmektedir (36,37).

**Vücut ağırlığı:** Uzun zamandır bilindiği gibi meme kanseri üzerinde vücut ağırlığının etkisi menopozal durumla ilişkilidir. 30 yıldır yüzden fazla ülkede yapılan çalışmada yüksek vücut ağırlığının postmenopozal kadınlardaki meme kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu risk yaşam tarzı, fiziksel aktivite ile ilgili faktörlerden bağımsızdır. Menopozdan sonra ilerleyen yaşla beraber basamak basamak artan bir risk söz konusudur (36,37).

**Fiziksel aktivite:** Meme kanseri ve fiziksel aktivite arasındaki ilişki menopozal durumdan bağımsızdır. Fiziksel aktivitesi yüksek olan kadınlar arasında riskte azalma %20-40 arasındadır. Tüm yaşam boyunca en azından menopozdan sonra fiziksel aktivite yararlı olabilir (36,37).

**Endojen hormonlar:** Epidemiyolojik çalışmalardan alınan verilere göre androjen, östrojen, progesteron gibi seks steroidlerinin meme tümörleri gelişiminde önemli rolü vardır. Meme kanser insidans oranlarında menopoz öncesinde menopoz sonrasına göre hızlı bir yükselme görülür. Bu da overyal androjen sentezinin basamak basamak bozulmasına bağlıdır. Aşırı östrojen hipotezi önemli olup, meme dokusunun östrojenlere maruziyetinin direkt olarak meme kanser riskiyle ilişkili olduğu görülmektedir (36,37).

**Bazı spesifik maruziyetler:** Bazı spesifik kimyasal ve fiziksel etkenlere maruziyetle ilişkili bazı mesleklerde artmış risk vardır. Bu veri sosyal sınıfla meme kanseri arasındaki ilişkiyi savunan görüşlere terstir.

Son bir hipotez de özellikle gece çalışan kadınlarda riskin arttığını bildirmektedir. Son 10 yıl içerisinde sadece hormonlar değil hormonal aktiviteyi taklit eden yapay ürünlere maruziyette benzer risk taşımaktadır. Son olarakta hayvanlardaki deneylerde viral bir hipotez ortaya konmuş farelerde ‘murine meme tümör’ virüsü diye isimlendirilen bir retro virüs sütle anneden kız çocuğuna geçen bir meme tümör sebebi olarak düşünülmektedir. Diğer bir etken Epstein-Barr virüsü düşünülse de tam olarak ispatlanamamıştır (36,37).

**Lokalizasyon:** Meme kanseri özellikle TDLU'nun epitel hücreleri olmak üzere meme epitelinden kaynaklanır. İnvaziv meme kanserleri için sol ve sağ meme arasında 1.07/1 olmak üzere bir oran bulunmakta olup sol memede daha çok ortaya çıkarlar. Meme kanserlerinin %40-50' si üst dış kadranda olmak üzere sırasıyla santral, üst iç, alt dış ve alt iç şeklinde azalan oranlarda sıklığı devam eder (36,37).

### **Klinik Özellikler**

Semptomlar ve bulgular: Meme kanserlerinin çoğu semptomatiktir. Meme kanserlerinin spesifik semptomları yoktur, bu bulguların çoğu normal meme hastalıklarında da vardır En sık bulgu ağrılı veya ağrısız meme kitleleridir. Meme başı değişiklikleri daha az sıklıkta görülür. Meme anormallikleri üçlü yaklaşımla değerlendirilmelidir. Klinik muayene, mammaografi veya ultrasonografi ile görüntüleme, ince iğne aspirasyon biyopsisi ya da kör iğne biyopsi ile örnekleme gerekmektedir.

Görüntüleme: Meme kanserinin mammografik görüntüsü çok değişkendir. İyi sınırlı, düzensiz sınırlı veya spiküle kitle, parankimal deformite ve kitleyle beraber kalsifikasyon şeklinde görülebilir. Fakat meme kanserinin mammogramdaki en sık görüntüsü kalsifikasyon bulundurmayan kitledir (36,37).

**İnvaziv karsinomların derecelendirilmesi:** İnvaziv duktal karsinom (İDK) ve diğer invaziv karsinomlar tübül/gland formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısına göre derecelendirilirler. Bir çok çalışmada histolojik grade ve survi arasındaki kuvvetli ilişki gösterilmiştir. Patley ve Scarff tarafından geliştirilen metodun önce Bloom ve Richardson, daha sonra Elston ve Ellis tarafından modifikasyonu ile histolojik gradeleme daha objektif hale gelmiştir.

Derecelendirme metodu: Tümörün üç karakteristik özelliği değerlendirilir: Tübül formasyonu/ glandüler diferansiyasyon, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı. Önce her faktör için 1-3 arasında sayısal skorlama yapılır. Nükleer pleomorfizm çevre meme dokusundaki normal epitel hücreleri referans alınarak tümör hücre nükleuslarının boyut ve şekillerindeki değişikliklere göre değerlendirilir. Nükleer membran düzensizlikleri ve nükleol boyut ve sayısı ek faktörlerdir. Mitoz sayısı değerlendirilirken gerçek mitozlar dikkate alınmalı ve 10 büyük büyütme alanında sayılan toplam mitoz sayısı bulunmalıdır (36,37).

Tüm skorların toplamına göre grade belirlenir;

- Grade 1; iyi diferansiye, 3-5 puan
- Grade 2; orta diferansiye, 6-7 puan
- Grade 3; az diferansiye, 8-9 puan

### **İnvaziv Duktal Karsinom**

İnvaziv meme kanserlerinin en büyük grubu olup diğer spesifik bir tip için yeterli kriterleri taşımayan tüm tümörler bu gruba dahil edilir.

**Epidemiyoloji:** En geniş meme tümörü grubu olduğu için tüm meme kanserlerinin epidemiyolojisi ile benzerdir. % 40- 75 oranı ile en sık görülen invaziv meme kanseri tipidir.

**Makroskopi:** Bu tümörlerin belirgin makroskopik özellikleri yoktur. Çapları 10-100 mm arasında değişebilir. Düzensiz ışınsal uzanımlı veya nodüler kitle yapabilir. Palpasyonda sert veya yoğun olarak hissedilir. Keserken ‘kumlu’ hissi yaratır. Kesit yüzü gri-beyaz ve sarı çizgilidir.

**Histopatoloji:** Yapısal olarak tümör hücreleri kordonlar, kümeler veya trabeküller oluştursa da bazen çok az stromal reaksiyon içerisinde solid veya sinsisyal büyüme izlenebilir. Bazı tümörlerde santral lümen içeren tübüler yapılar şeklinde glandüler diferansiyasyon görülebilir. Karsinom hücreleri, sitoplazmalar geniş ve eosinofilik, nükleuslar düzenli, uniform veya bazen belirgin ve birden fazla nükleole sahip pleomorfiktirler. Olguların %80’inde eşlik eden in situ duktal karsinom mevcuttur. İDK’nın alt tipleri (36,37);

- Mikst tip karsinom
- Pleomorfik karsinom
- Osteoklastik dev hücreli karsinom
- Koryokarsinomatöz özelliklere sahip karsinomlar
- Melanotik özellikler taşıyan karsinomlar

**Prognoz ve koruyucu faktörler:** 10 yıllık survi %35-50’dir. Prognoz; histolojik grade, tümör boyutu, lenf nodu durumu ve vasküler invazyon yanı sıra östrojen reseptörü, ErbB2 durumu ve tedaviye cevaba bağlıdır.

### **İnvaziv Lobüler Karsinom**

Fibröz stromada tek tek dağılmış veya tek sıralı diziler oluşturan nonkoheziv hücrelerden oluşan ve lobüler karsinoma in situ'nun eşlik ettiği tümörlerdir. İnvaziv meme kanserlerinin %5-15'ini oluşturur.

### **Tübüler Karsinom**

Meme kanserlerinin daha iyi prognozla seyreden spesifik bir tipi olup tek sıralı epitel hücreleri ile döşeli, açık lümeni seçilen iyi diferansiye tübüllerden oluşan bir tümördür. İnvaziv meme kanserlerinin %2'den azını oluşturur.

### **İnvaziv Kribriform Karsinom**

Oldukça iyi prognozlu kribriform patern sergileyen invaziv karsinomdur. Reaktif fibroblastik stroma eşlik eder. %80 kribriform tipte DCIS eşlik eder.

### **Medüller Karsinom**

Klasik İDK'a göre iyi prognozlu, belirgin lenfoplazmositer infiltrat olan, stroması az, glandüler yapı oluşturmada geniş tabakalar yapan az diferansiye hücrelerden oluşan iyi sınırlı bir tümördür.

### **Müsin Üreten Karsinomlar**

Meme kansinomlarının bazıları fazlaca ekstraselüler ve/veya intraselüler müsin üretimi ile karakterizedirler.

### **Nöroendokrin Tümörler**

Bu tümörlerin çoğu alveoler yapı veya solid tabakalar yapan, periferik palizadlanma gösteren hücrelerden oluşurlar.

### **İnvaziv Papiller Karsinom**

Göreceli olarak iyi prognozlu tümörlerdir. Yaygın invaziv papiller karsinomlar, iyi sınırlı, bazen apokrin diferansiyasyon gösteren amfofilik stoplazmalı hücrelerden ve genellikle belirgin olmayıp sıklıkla ekstraselüler müsin üreten stromadan oluşur.

### **İnvaziv Mikropapiller Karsinom**

Dilate vasküler yapıları anımsatan berrak stromal boşluklar içerisinde yer alan hücre kümelerinden oluşan tümör olup stromal boşluklarda endotel izlenmez.

### **Apokrin Karsinom**

Herhangi bir tip meme karsinomunda apokrin diferansiyasyon olabilirse de apokrin karsinom diyebilmek için tümörün %90'dan fazlasını apokrin hücreler oluşturmalıdır.

### **Metaplastik Karsinomlar**

Belirgin içsi hücreli, skuamöz ve/veya mezenkimal diferansiyasyon alanlarla beraber adenokarsinomdan oluşan heterojen bir tümör grubudur.

### **Lipitten Zengin Karsinom**

Neoplastik hücrelerin yaklaşık olarak %90'ında sitoplazmik nötral lipid izlenen karsinomlardır. Genellikle grade 3 tümörler olup çevresinde DCIS veya in situ lobüler karsinom bulunur.

### **Sekretuar Karsinom**

Solid, mikrokistik veya tübüler yapılanma gösteren belirgin intraselüler ve ekstraselüler süt benzeri sekret içeren hücrelerden oluşan düşük dereceli karsinomlardır.

### **Onkositik Karsinom**

İyi sınırlı glandüler veya solid yapılar yapan, %70'ten daha fazla tümöral alanı onkositik hücrelerden oluşan karsinomlardır.

### **Adenoid Kistik Karsinom**

Trabeküler-tübüler, solid veya en sık kribriform patern yapan, tükrük bezinde izlenen adenoid kistik karsinomlar ile benzer morfolojide, agresiflik potansiyeli düşük tümörlerdir.

### **Asiner Hücreli Karsinom**

Solid, mikrokistik ve mikroglandüler alanlar içeren, geniş granüler eosinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan parotis bezinde izlenenler ile benzer morfolojik özellikler sergileyen tümörlerdir.

### **Glikojenden Zengin, Berrak Hücreli Karsinom**

Keskin sınırlı, poligonal şekilli berrak veya granüler sitoplazmalı, %90'ından fazlasında diastaz ile solan PAS pozitif glikojen içeriği bulunan hücrelerden oluşan tümörlerdir.

### **Sebase Karsinom**

Lobüler veya nested büyüme paternine sahip, geniş vakuolize sitoplazmalı hücreleri saran küçük yuvarlak veya iğsi şekilli dar eosinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan deri eklerinin sebase glandları ile ilişkisi gösterilememiş deri eki tipinde sebasöz diferansiyasyon gösteren meme karsinomlarıdır.

### **İnflamatuvar Karsinom**

Genellikle lenfoplazmositer infiltratın eşlik ettiği, grade 3 NOS tipte bir duktal karsinom eşliğinde deride lenfatik obstruksiyon bulgularının izlendiği tümör tipidir (36,37).

## **ÇALIŞMAMIZDA KULLANACAĞIMIZ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER**

### **Glut-1**

Hücre yüzeyinden kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcı protein olup, Glut-1 olarak bilinir. Fizyolojik olarak salınır ve immünohistokimyasal olarak başlıca eritrosit membranları, kan-beyin bariyeri ve periferik sinirlerin perinöriumu olmak üzere glukoz kullanan tüm hücre ve dokularda saptanabilir (39,40). Glikoliz kanser hücresinde normal hücreye göre artar. Kanser hücrelerinde glukoz gereksinim düzeyine göre glukoz taşıyıcılarının değişik derecelerde artmış ekspresyonu vardır (41).

Memeli hücrelerinde glukoz transportunda iki sistem vardır.

- 1- Na-glukoz transportu; Başlıca ince barsak ve böbrekte
- 2- Kolaylaştırılmış glukoz transportu; Dokuya spesifik yerleşen ve kontrol edilen tüm hücrelerde farklı genlerle eksprese edilen ürünler

Ancak insan meme kanserinde glut ekspresyonu artmıştır, bu da bu hücrelerin potansiyel metastaz yeteneğini artırır. Yüzey Glut-1 ekspresyonunun invazivlik yeteneği ile ilişkili olduğu görülmüştür (42).



## **Glut-5**

Besinlerle alınan fruktoz ince bağırsak epitelinin fırçamsı kenarlarında bulunan özel taşıyıcı protein yardımı ile emilir. Glukoz taşıyıcıları ailesine ait bu membran proteini fruktoza özgüdür ve Glut-5 olarak bilinir. İnce bağırsaktan başka eritrositler, testis ve böbrekler de Glut-5'e sahiptir. Böbrekler ince bağırsaklar gibi ultrafiltratın içindeki fruktozu reabsorbe ederek kana kazandırır. Testis ve eritrositler ise fruktozu enerji amaçlı kullanırlar (43,44).

Genellikle santral sinir sistemi enerji kaynağı olarak glukoz kullanmakla birlikte, az miktarda fruktoz da kullandığı bilinmektedir (45). Fruktoz sperm motilitesi için önemli bir unsurdur ve erkek infertilite vakalarının bir kısmı seminal sıvıdaki düşük fruktoz düzeyleri ile ilişkilidir (46,47).

Meme epitel hücrelerinde neoplastik transformasyon, artmış fruktoz alımını gerçekleştiren yüksek afiniteli fruktoz transporter ekspresyonuna sebep olur. Meme kanser hücrelerinde fruktoz transportere yüksek afinitenin tespit edilmesinin meme kanserinin erken tanı ve tedavisinde önemli stratejilere yön vereceği düşünülmektedir (48).

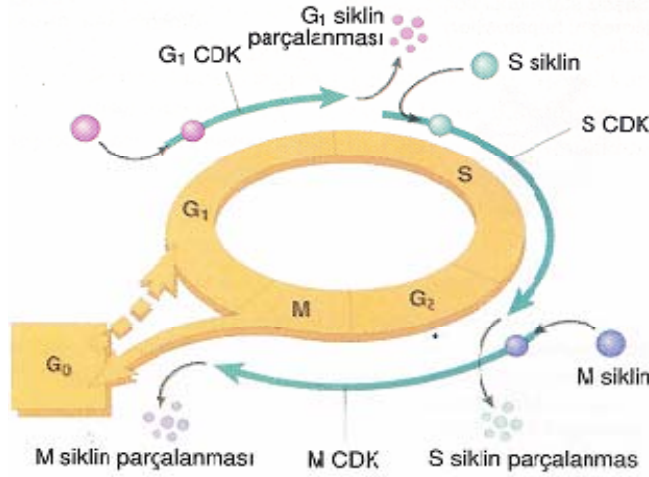
## **Cyclin D1**

Siklinler, hücrelerin siklusa girmelerini ve siklus aktivitesinin ilerlemesini sağlayan gen ürünü proteinlerdir. En önemlilerinden biri ise Cyclin D1 dir. Cyclin D1 kontrol noktasının aşılıp, siklusun sentez fazına girişini düzenler. Cyclin D1'in aşırı ekspresyonu hücrelerin hızla proliferasyonuna yol açar (49-51). Normal hücrelere göre tümöral hücrelerde Cyclin D1 ekspresyonu artar.

Hücrelerin, hücre siklusuna girişi ve ilerleyişi, siklinlerin seviyeleri ve aktivitelerindeki değişiklikler tarafından kontrol edilir. Hücre siklusunun spesifik fazlarında çeşitli siklinlerin seviyeleri pik yapar, daha sonra hızla düşer ve hücre, siklusun bir sonraki fazına girer. Siklinler, fonksiyonlarını cyclin dependent kinase (CDK)'larla kompleks oluşturarak gerçekleştirirler. CDK'lar hücre siklusu sırasında düzenli olarak fakat inaktif formda yapılır. Siklinlere bağlandıktan sonra fosforile olarak aktif forma dönüşürler. Siklinler ise hücre siklusunun spesifik fazlarında sentezlenirler, görevleri CDK'ları aktive etmektir (Şekil 2).

Siklinler ve CDK'ların farklı kombinasyonları hücre siklusundaki önemli geçişlerde rol alır. Cyclin D1 amplifikasyonu ve/veya protein overekspresyonu bazı epitelyal kanserler (meme, özofagus, mesane, akciğer ve skuamöz hücreli karsinom), lenfomalar, bazı santral

sinir sistemi tümörleri gibi birçok tümörde gösterilmiştir. Ayrıca memenin benign ve premalign lezyonları, oral ve laringeal mukozanın epitelyal displazilerindeki Cyclin D1 değişiklikleri, malign transformasyon gelişmeden önce gösterilmiştir (49,52).



**Şekil 2. Siklinler ve CDK'ların hücre siklusundaki fonksiyonlarının şematik görünümü (53)**

### **Bcl-2**

Bcl-2 apoptozu inhibe eden bir protoonkogendir. 26 kd ağırlığında protein kodlar. Bu protein, mitokondri membranı, nükleer membran ve endoplazmik retikulumda lokalizedir (54). Bir grup gen Bcl-2 ile homologdur ve Bcl-2 gen ailesi denir. Bu gen ailesinin en önemli ortak özelliği hücre ölümünü regüle etmesidir. Bcl-2 hücre ölümü ve survisini regüle etmesinin yanı sıra epitelyal diferensiyasyon, morfogenezis ve tümöröeneziste rolü vardır (55).

Memede Bcl-2 ekspresyonu, duktal ve asiner sistemlerde dominanttır. Siklusun ortasında maksimuma ulaşır, menstrüel siklusun sonunda hızla düşer (56). Apokrin metaplazi gösteren hücreler Bcl-2 boyanmazlar. Bcl-2 epitelyal hücrelerinin yaşamını uzatır. Bcl-2'nin hormonal regülasyonu terminal diferensiyasyon hücrelerinin yaşamını uzatması ve siklusun sonunda Bcl-2 düzeyinin düşmesiyle apoptoz görülmesidir.

Yapılan çalışmalar, meme kanserinde Bcl-2 geninin hormonal tedaviye yanıtta modölatör olarak önemli rolü olduğunu kabul etmektedir (57-59). Bcl-2 protein ekspresyonu gösteren meme kanserleri düşük mitotik aktivite, düşük histolojik derece, küçük boyut, p-53 negatifliği gibi iyi prognostik parametrelerle birliktelik gösterir. Ayrıca Bcl-2 pozitif hastalarda kısa dönem prognoz Bcl-2 negatif olanlara göre daha iyidir (59-62).

### **p-53 proteini**

p-53 geni iyi bilinen bir apoptoz düzenleyicisidir. Bu gende görülen mutasyonlar kanser gelişiminde oldukça önemlidir p-53, transkripsiyonun düzenlenmesinde rol alan deoksiribonükleik asit (DNA)'e bağlanan bir moleküldür. p-53'ün hücre büyümesi ve proliferasyonunda hücre siklusunu DNA hasarı ortaya çıktığında durduran ve apoptozu indükleyen önemli bir kontrol noktası proteini olduğu düşünülmektedir. Pek çok tümörde p-53 proteininin DNA'ya bağlanan kısmında değişiklikler yaratan mutasyonlar bildirilmiştir. Bu değişiklikler uygun bağlanmayı ve hücre siklus regülasyonunu önler ve kontrol edilemeyen hücre büyümesiyle proliferasyon ve maligniteye ilerlemeye yol açar. Son çalışmalar p-53 mutasyonlarının artmış tümör anjiogenezi ile ilişkili olduğunu da göstermektedir (63).

### **Ki-67**

Ki-67 proteini, 319-358 kDa ağırlığında, nükleer nonhiston bir proteindir (64). İlk defa 1983'te Gerdes ve arkadaşları tarafından tanımlanan bir proliferasyon belirleyicisidir (65). Hücre siklusunun aktif fazlarında (G1, S, G2 ve M) eksprese edilir, fakat G0 fazındaki hücrelerde bulunmaz. Bu nedenle gerek normal dokularda gerekse neoplastik dokularda, büyüme fraksiyonundaki hücreleri göstermede mükemmel bir belirleyicidir.

Tümördeki Ki-67 pozitif hücre fraksiyonu (Ki-67 labeling indeks) sıklıkla hastalığın klinik gidişi ile paraleldir. Ki-67 labeling indeks, mitoz sayısı ile karşılaştırıldığında daha sensitiftir. Çünkü bu yöntemle yalnızca mitoz fazındaki hücreler değil, aynı zamanda proliferatif fazdaki tüm hücreler belirlenebilmektedir. Genel olarak mitoz sayısı ile iyi korelasyon gösterir. Hücre siklusunda Ki-67 ekspresyonu ilk olarak G1 fazının geç dönemlerinde ortaya çıkar ve sonraki tüm fazlarda pozitiftir. Yarılanma ömrü yaklaşık 90 dakikadır. Bu protein, tüm proliferatif hücrelerde (normal hücre veya tümör hücresi) immünohistokimyasal olarak nükleer boyanma paterni gösterir (66). Yapılan çeşitli çalışmalarda Ki-67 labeling indeksin farklı malignitelerle ilişkisi gösterilmiştir.

Normal duktus hücresi ve lobüllerde %10 dan az oranda Ki-67/mib-1 ekspresyonu görülebilir. Epitelyal luminal hücrede ve nadiren myoepitelyal hücrede de bunların ekspresyonu bulunmuştur. ADH ve DCIS' ların hepsinde Ki-67/mib-1 ile düşük proliferatif indeks bulunmuştur. Az differensiyel DCIS ve intermediet gradelerin %50'de yüksek oranda indeks saptanmıştır. Atipik lobuler hiperplazi (ALH) ve 'low grade' DCIS' larda düşük oranda bulunmuştur (67).

### **Laminin**

Meme başındaki yassı epitel ile döşeli kısa bir bölüm dışında duktuslar, lümen kısmında duktal kolumnar epitel ve bunun çevresinde miyoepitelyal hücre tabakası adı verilen iki tabaka hücre ile döşenmiştir. Bazal lamina ise epitelyal hücrelerin bazal yüzeylelerinin altında bulunan ekstrasellüler materyal tabakasıdır. Bu tabaka büyük oranda kollajen tip IV ile laminin ve heparan sülfattan zengin proteoglikanlardan oluşur. Epitel hücreleri ile bağ doku arasında kuvvetli bağlantı sağlar. Tip IV kollojen bazal laminada, bazal lamina ile direk bağlantılı epitelyal veya endotelyal hücrelerin ürünü olarak bulunur (51,68,69).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 01.09.2000-25.02.2010 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na histopatolojik tetkik amacıyla gönderilmiş, ADH, DCIS tanısı almış olgular yanı sıra kontrol olarak benign meme (BM) dokuları ve İDK tanısı almış meme biyopsi materyalleri 4 grup halinde incelendi.

Atipik duktal hiperplazi ve DCIS tanısı almış olgular immunohistokimyasal belirteçlerle boyanma özellikleri ve KS-300 software yazılımı için görüntü analizi yöntemiyle morfometrik olarak atipik duktal hiperplazi ve duktal karsinoma insitu ayırımını yapmak amacıyla tarandı.

İnvaziv duktal karsinom tanısı almış dokular ile BM dokuları kontrol amacıyla kullanıldı. Bu kriterlerimize uygun toplam 91 meme biyopsisi belirlendi. Bunların tiplere göre dağılımı şu şekilde idi. Olgularımızın 27'si ADH, 24'ü DCIS, 20'si İDK, 20'si benign meme dokusundan oluşmaktaydı.

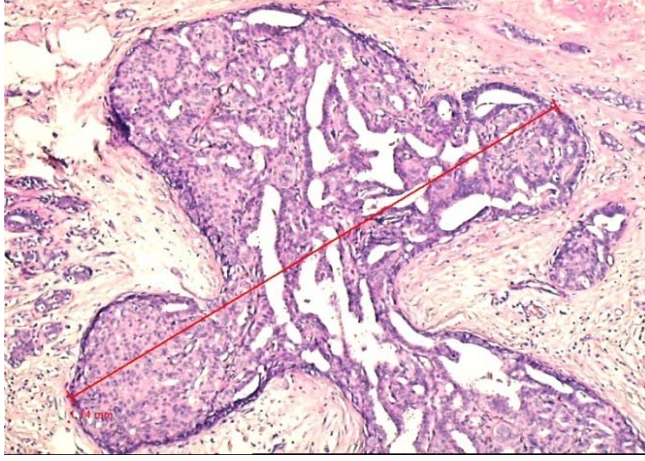
İlk değerlendirme sonrası ayrılan toplam 91 olgu Hematoksilen Eozin (HE) ile boyanan, 4 mikron kalınlıktaki arşiv kesitleri yeniden incelenerek DSÖ 2003 sınıflaması ve Tavassoli DIN sınıflaması (1998 ) ile Tavassoli' nin 2mm kuralına uygun olarak morfometrik olarak değerlendirildi.

Atipik duktal hiperplazi ve DCIS tanılı olgular seçilirken, seçicilikteki esas kriter olguların tanıları dikkate alınarak, ADH tanılı olgularda aynı spesimende ya da en azından lezyon ile aynı alanda insitu ve invaziv tümör olmayan olgular seçildi. DCIS tanılı olgularda ise aynı spesimende ya da en azından lezyon ile aynı alanda İDK olmayan olgular seçildi. DCIS tanılı olgular farklı gradelerden oluşmaktaydı. ADH ve DCIS ayırıcı tanısında kontrol olarak kullanılan İDK ve BM tanılı olgu grupları tamamen farklı olgu grupları olup, bu

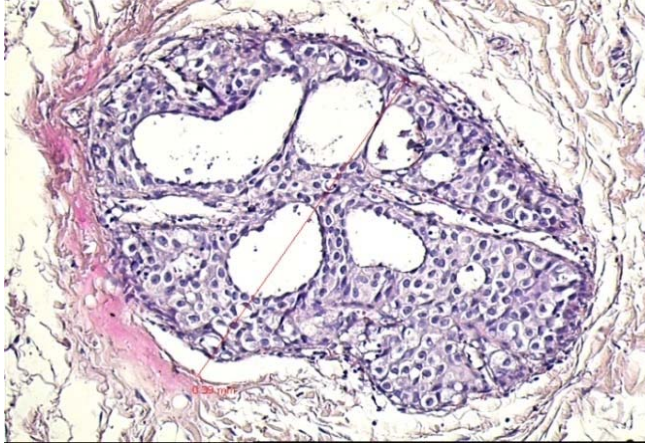
vakaların başka blokları kullanılmadı. Seçilen olguların kriterlere uygunluğu açısından vakaların patoloji raporları ve HE kesitleri yeniden incelenerek değerlendirildi. Dört farklı tanı grubunun immunohistokimyasal analizlerde elde edilen sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Laminin çalışmasında elde edilen sonuçlar istatistiksel analizlerde kullanılmadı.

Olgular Tavassoli'nin 2 mm kuralına uygunluğu açısından ADH tanılı olgularda lezyonun toplam boyutu yanısıra ADH ve DCIS tanılı olgu gruplarında lezyonu oluşturan en geniş duktusun transvers çapı (DCIS tanılı olgularda nekroz içermeyen duktusun çapı) KS-300 software yazılımı için görüntü analizi yöntemiyle morfometrik olarak ölçüldü (Şekil 3 ve 4). ADH tanılı olgularda lezyonun toplam boyutunun ölçüm sonuçları istatistiksel analizlerde kullanılmadı. BM ve İDK tanılı olgu gruplarında herhangi bir ölçüm yapılmadı.

Atipik duktal hiperplazi ve DCIS tanılı olgularda lezyonun en büyük boyutunu morfometrik olarak ölçmek istememizin nedenleri ise; morfolojik tanı yöntemlerinin birbirlerine çok yakın özelliklere sahip lezyonlarda subjektif sonuçlara yol açmasıdır. Bu özellik sonucunda, aynı patolog aynı lezyona başka bir zamanda başka bir tanı verebilmekte veya değişik patologlar aynı zamanda aynı lezyona değişik tanıları verebilmektedir. Ayrıca, morfolojik olarak aralarında hiç bir fark göremediğimiz lezyonların farklı davranış göstermeleri sonucunda, yeni tanısal ve prognostik yöntemlerin arayışına gidilmiştir. Bu anlamda nicel patoloji, konvansiyonel patoloji tanıları daha güvenilir kılmak için, bilgisayar desteği ile birlikte başvurulabilecek önemli bir yol olmaktadır. Patolojik tanının daha objektif hale getirilmesi çabaları bugün anladığımız biçimdeki görüntü analizinden çok daha önce başlamıştır. Bu çabalar; hücrelerin belirli kısımlarının uzunlukları, çapları, çevreleri ve koyuluk derecelerinin daha basit düzenekler ile ölçülmesidir. Tüm bu ölçümler "morfometri" olarak adlandırılmaktadır. Morfometrik çalışmalarda, boy, kalınlık, çevre, çap, iki veya daha fazla ölçüm parametresinin birbirine oranı gibi değerler ve bunlardan elde edilen istatistik ölçütleri kullanılmaktadır (70).



**Şekil 3. ADH tanılı olguda, lezyonun en geniş tutulum gösterdiği duktusun transvers çapının KS- 300 software yazılımı için görüntü analizi yöntemiyle ölçümü (Olgu 6980-03xHEx125)**



**Şekil 4. DCIS tanılı olguda, lezyonun en geniş tutulum gösterdiği duktusun transvers çapının KS- 300 software yazılımı için görüntü analizi yöntemiyle ölçümü (Olgu 2993-03xHEx100)**

Çalışmamız 2009/155 protokol numarası ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurul Başkanlığının 25.06.2009 tarih ve 12 sayılı oturumunda görüşülmüş ve onaylanmış olup buna ilişkin yazı ekte sunulmuştur (EK-1).

### **İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM**

İmmünohistokimya, immunolojik ilkelere dayanarak varlığı araştırılan antijenlere karşı geliştirilmiş, poliklonal veya monoklonal antikorlar aracılığıyla dokudaki antijeni göstermek amacıyla kullanılan bir yöntemdir.

Atipik duktal hiperplazi ve DCIS morfolojisini en iyi gösterecek ve kontrol olarak benign ve İDK tanısı almış her olgu grubundan lezyonu en iyi gösterdiğine inanılan bir kesit immunohistokimyasal çalışma için kullanıldı. Seçilen kesitlerin mümkün olduğunca lezyonu temsil etmesine ve ADH tanılı olguların aynı dokuda insitu ve invaziv duktal karsinom bulundurmamasına, DCIS tanılı olgularda ise beraberinde invaziv duktal karsinom bulundurmamasına dikkat edildi.

Tüm olgularda immunohistokimyasal olarak Avidin-Biotin- Peroksidaz yöntemi kullanılarak Glut-1, Glut-5, Cyclin D1, Bcl-2, p-53, Ki-67 ve laminin reaksiyonları araştırıldı (Tablo 6).

**Tablo 6. Çalışmamızda kullanılan antikorlar ve özellikleri**

Antikor	Cinsi	Kaynak /Kod	Uygulama süresi
<b>Glucose Transporter 1, GLUT1 antibody</b>	PKL, fare	Thermo/Scientific, RB-9052-R7	1 gece
<b>Glucose Transporter 5, GLUT5 antibody, poliklonal, Cross</b>	PKL, fare	Santa Cruz (H-200): Sc-30109	1 gece
<b>Cyclin D1, Clone:SP4</b>	MKL, fare	Biocare Medikal CRM307; AK, BK, CK	30 dakika
<b>Bcl-2-oncoprotein, Clone:100/D5, Mouse monoklonal</b>	MKL, fare	ScyTek Lab. A00004-IFU-IVD	30 dakika
<b>Ki-67 Antigen, Clone: MIB1, Mouse monoklonal</b>	MKL, fare	Biocare Medikal, CRM, 325, A, B, C	30 dakika
<b>p53, Clone:DO-7</b>	MKL, fare	Biocare Medikal, CM 042 A,B,C	30 dakika
<b>Laminin Ab-1, rabbit poliklonal</b>	PKL, fare	Thermo Scientific RB-082-PCS	30 dakika

**MKL:** Monoklonal; **PKL:** Poliklonal. **Glut-1.** Glukoz transporter 1 **Glut-5:**Glukoz transporte 5

### Yöntemin Uygulanışı

1. ADH, DCIS, İDK ve normal meme dokularını en iyi örnekleyen kesite ait parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler 1/10'luk Poly-L-Lysine solüsyonu ile muamele edilmiş camlara alındı.
2. Kesitler 1 gece 37 °C bekletilerek deparafinize edildi.



3. Boyama öncesi deparafinizasyona ksilen ile devam edildi. Bu işlem 60 °C etüvde 3 kez 10'ar dakika bekletme ve her 10 dakikanın ardından 5'er dakika dışarıda soğumaya bırakma şeklinde uygulandı.
4. Ksilenin giderilmesi için %96'lık alkol muamelesine geçildi. Kesitler 60 °C etüvde 4 defa 10'ar dakika tutuldu.
5. Lamlar 3 kez distile sudan geçirildi.
6. Glut-1, Glut-5, Cyclin D1, Bcl-2, Ki-67, p-53 ve laminin için antijen geri kazanımı işlemi yapıldı. "EDTA buffer pH 6,0 antijen anmaster" (10X, heat- induced epitope) solüsyonu kullanıldı. 90 ml distile suya 10 ml sitrat buffer solüsyonundan eklenerek dilüe edildi.
  - a) Mikrodalga fırında maksimum watt'ta 20 dakika, 600 watt'ta 10 dakika kaynatıldı.
  - b) Dışarıda oda sıcaklığına gelene kadar 20 dakika bekletildi.
  - c) Lamlar 3 kez distile sudan geçirildi.
7. Dokularda bulunan endojen peroksiti bloke etmek için 10 dakika 37<sup>0</sup>C etüvde metanolde hazırlanmış %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> uygulaması yapıldı.
8. Lamlar 3 kez distile sudan geçirildi.
9. Lamlar pH 7,4 olarak hazırlanmış PBS solüsyonunda 10 dakika bekletildi.
10. Reaktiflerin kesit dışına taşmasını engellemek için lamlardaki kesitlerin etrafı Pappin ile çizildi.
11. Her bir lama Large Volume Ultra V Blok (Kod No: TA-125-UB, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) damlatıldı ve 7 dakika bekletildi. Sonra solüsyon lamlar üzerinden uzaklaştırıldı.
12. Her bir vaka için ayrı ayrı numaralandırılmış lamlara Cyclin D1, Bcl-2, Ki-67, p-53 ve laminin için oda sıcaklığında, ancak nemli ortamda 30 dakika; Glut-1 ve Glut-5 için +4<sup>0</sup>C'de bir gece inkübasyon yapıldı.
13. Lamlar üzerindeki antikorlar distile su ile uzaklaştırılıp PBS solüsyonuna alınarak 5 dakika bekletildi.
14. UltraVision Large Volume Detection System Anti-Polyvalent, HRP kitinin (Kod No. TA 125-HL, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) 1 nolu Biotinylated Goat Anti-Polyvalent (Kod No. TP-125-BN, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) solüsyonu damlatıldı. Glut-1 ve Glut-5 için 1 saat, diğer antikorlar için 15 dakika bekletildi.

15. PBS solüsyonu ile 5 dakika yıkanan lamlara, 2 nolu biotine bağlanacak olan işaretleyici 'Streptavidin Peroxidase' (Kod No. TS-125-HR, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) damlatıldı ve Glut-1, Glut-5 ve diğer antikorlar 15 dakika daha bekletildi.
16. Distile su ile yıkanan lamalar PBS solüsyonunda 5 dakika bekletildi.
17. UltraVision Detection System Large Volume AEC Substrate System (RTU) (Kod No. TA-125-HA, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) kitinden karıştırılarak hazırlanan renklendirici solüsyon kesitler üzerine damlatılarak Glut-1, Glut-5 ve diğer antikorlar için 10 dakika bekletildi.
18. Distile su ile yıkanan lamalar Mayer Hematoksilen solüsyonunda 1 dakika tutularak zıt boyama yapıldı.
19. Lamlar musluk suyunda yıkandı.
20. Lamlar %5'lik amonyak solüsyonuna bir kez batırılarak morartma işlemine tabi tutuldu.
21. Lamlar musluk suyunda yıkandı.  
Gliserol jel kullanılarak lamel ile kapatıldı.

### **İmmunohistokimyasal Değerlendirme**

Çalışmaya alınan olgular boyanmadan önce antikorların çalışıp çalışmadığını kontrol etmek amacıyla her antikor için katologda belirtilen kontrol dokuları arşivden temin edilerek boyama yapıldı.

Bu amaçla Glut-1 için özofagusun skuamöz hücreli karsinomu, memenin invaziv duktal karsinomu, Glut-5 için düzenli yapıda germinal hücreler içeren testis, düzenli yapıda böbrek dokusu ve eritrosit içeren ince barsak dokusu seçildi. Glut-1 ve Glut-5 için incelenen dokulardaki eritrositlerin boyanma yoğunluğu, antikorların boyanma yoğunluğunu değerlendirirken internal kontrol olarak kullanıldı.

Ki-67 ve p-53 için memenin invaziv duktal karsinomu, Bcl-2 için normal meme dokuları internal kontrol olarak, eksternal kontrol olarak folliküler nonHodgkin lenfoma kullanılmıştır (67). Cyclin D1 için İDK tanılı meme dokusu (71) ve mantle hücreli lenfoma, laminin için de normal meme dokuları (72,73) kullanıldı. Boyamalar sonucunda antikorların çalıştığı görüldü.

Bu antikorlardan Ki-67, p-53, Cyclin D1 nükleer, Bcl-2 sitoplazmik, Glut-1 (72) ve Glut-5 için membranöz ve sitoplazmik granüler boyanma (48) anlamlı kabul edildi.

Glut-1 ve Glut-5 immunreaktivitesi yaygınlık ve yoğunluk için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Glut-1 ve Glut-5 boyanma yoğunluğuna göre; Eritrosit boyanma yoğunluğu +++ kabul edilerek yoğunluk değerlendirildi (48,72).

Boyanma yok	(0)
Zayıf boyanma	+/(+++)(1)
Orta Şiddetli boyanma	++/(+++)(2)
Kuvvetli boyanma	+++/(+++ (3) olarak değerlendirildi

Glut-1 ve Glut-5'in boyanma yaygınlığına göre değerlendirildiğinde; Glut-1 ve Glut-5 pozitifliği değerlendirilirken önce toplam 100 hücre sayılarak duktus içindeki hücrelerin boyanma yüzdesi 0 ile 100 arasında değerlendirildi. Pozitif membranöz ve sitoplazmik granüler boyanma gösteren hücrelerin yüzdesi belirlendi. Her vaka için boyanma yaygınlığı 100 hücre içinde kaç hücrenin pozitif boyandığı sayılarak değerlendirildi (72,73).

Diğer antikörler içinde (Cyclin D1, Bcl-2, Ki-67, p-53 ) boyanma yaygınlığı her vaka için 100 hücre sayılarak, antikrun boyanma özelliklerine göre kaç hücrenin boyandığı sayıldı.

Laminin ile duktuslar ve lobüller çevresinde devamlılık gösteren boyanma Şekli pozitif boyanma olarak kabul edildi. Boyanma yokluğunda ya da parçalı boyanma varlığında negatif boyanma olarak kabul edildi (74-77). Laminin boyanması sonucunda elde edilen bulgular istatistiksel analizlerde kullanılmadı.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

Verilerin analizi bilgisayarda AXA50707755O6FAN3 seri numaralı STATISTICA AXA 7-1 istatistik programı ile yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde tanımlayıcı analizlerden sonra karŐılaŐtırmalı analizler, sayımla belirtilen verilerde Ki- Kare Analizi ile, ölçümle belirtilen verilerde Kruskal Wallis Varyans Analizi ile yapılmıştır. Anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

DeđerŐik Antikrlerle boyanma özelliklerinin tanı koydurucu değerini, duyarlılık (sensitivite) ve Őeiciliđini (spesivite) belirlemek için, ROC Eğrisi kullanılmıştır.

Tümör boyutunun değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

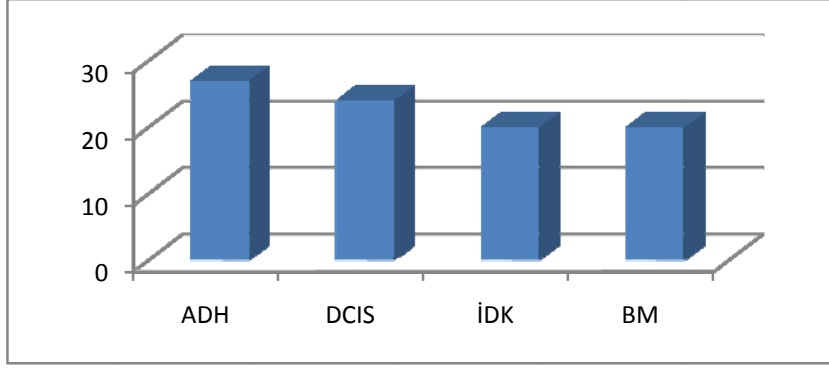
Memenin sınır duktal neoplastik lezyonlarından ADH ve DCIS ayırıcı tanısındaki zorlukları araştırmak amacıyla 01.09.2000-25.02.2010 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'mıza gönderilmiş ve ADH, DCIS tanısı almış olgular yanı sıra kontrol olarak normal meme dokuları ve invaziv duktal karsinom tanısı almış meme biyopsi materyalleri geriye dönük olarak incelemeye alınmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması (26) ve Tavassoli kriterleri (31) dikkate alınarak 27 adet ADH, 24 adet DCIS tanılı olgu yeniden değerlendirmeye alınmış, KS-300 software yazılımı için görüntü analizi yöntemiyle morfometrik olarak lezyon boyutları ölçülmüş olup hiçbir olguda tanı değişikliğine gidilmemiştir.

Çalışma grubumuzdaki olguların tamamı kadındır. Yaş aralıkları ADH grubunda 28-69 (0,45±0,37mm), DCIS grubunda 37-70 (ort. 40 SD±10,59)' dir.

İncelemeye alınan 91 olgunun patolojik tanılara göre dağılımları; 27' si ADH, 24' ü DCIS, 20' si İDK ve 20' si de BM' dir (Şekil 3).

Atipik duktal hiperplazi tanılı olgularda 27 vakanın 15'inde (%56) lezyon sağ memededir, 12'sinde sol memededir (%44). Duktal karsinoma insitu tanılı 24 olgunun 12'sinde tümör sağ memede (%50), 10'unda sol memededir (%42). Bir olguda bilateral memede izlenmiştir (%4). Bir olgu hazır blok halinde gönderildiği için taraf belirtilmemiştir (%4).



**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **İDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.

### Şekil 3. Olguların tanı gruplarına göre dağılımları

Atipik duktal hiperplazi tanıli olgularda olguların 4 tanesinde önceki eksizyonunda İDK mevcut olup, bir olgunun önceki eksizyonunda insitu duktal karsinom mevcuttur. İki olguda ise aynı anda lezyona uzak bir alanda İDK vardır DCIS tanıli olgularda ise yalnızca iki tanesinin önceki eksizyonunda İDK vardır

Olguların tümör boyutlarını değerlendirmek için, ADH ve DCIS tanıli olgularda TDLU'de lezyonun maksimum en geniş tutulum gösterdiği duktusun transvers çapı ölçülmüştür. ADH tanıli olgularda lezyonun en geniş tutulum gösterdiği duktusun transvers çapı ve tutulan tüm duktus çaplarının toplam ölçümü yapılmıştır. DCIS tanıli olgularda ise yalnızca lezyonun en geniş tutulum gösterdiği duktusun transvers çapı ölçülmüş olup, toplam boyut ölçülmemiştir. DCIS tanıli olgularda ölçüm yapılan duktus nekroz içermeyen duktuslar arasından seçilmiştir.

Atipik duktal hiperplazi tanıli olgu grubunda lezyon içeren duktusların çapları 0,20 mm-1,76 mm arasında ( $0,45 \pm 0,37$ ,  $p < 0,01$ ) değişmektedir. DCIS tanıli olgu grubunda ise 0,40 mm- 4,22 mm arasında ( $1,05 \pm 0,92$ ,  $p < 0,01$ ) değişmektedir (Tablo7).

**Tablo7. Atipik duktal hiperplazi ve duktal karsinoma insitu tanıli olgularda lezyonun en büyük boyutunun karşılaştırılması**

	Tanı	Olgu sayısı	Ort.	Standart sapma	p
<b>En büyük boyut</b>	ADH	27	0,4526	0,37376	<0.01
	DCIS	24	1,0550	0,92485	

**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu. **Ort.:** Ortalama

## İMMUNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Dört farklı olgu grubu immunohistokimyasal belirteçlerle boyanma özelliklerine göre analiz edilmiş olup, bu gruplar Ki-kare ve Kruskal-Wallis varyans analizi ile karşılaştırılmıştır. BM ile ADH ve ADH ile DCIS gruplarının ayırıcı tanısı için immunohistokimyasal belirteçlerin boyanma yaygınlıkları ROC eğrisi ile karşılaştırılmış olup diğer gruplar karşılaştırılmamıştır.

### Tanılarına Göre Boyanma Yaygınlığının Değerlendirilmesi

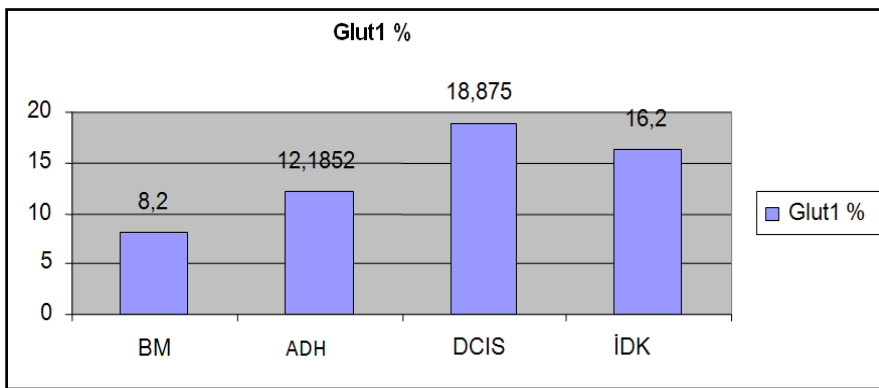
**Glut-1:** Glut-1 ile yapılan çalışmada en yüksek boyanma yaygınlığı DCIS tanılı olgularda gözlenirken (18,87±22,23, min: 0-maks: 90), en düşük yaygınlık (8,20±10,14, min: 0-maks: 41) BM dokusunda gözlenmiştir (Tablo 8 ve Şekil 4).

Glut-1 ile boyanma yaygınlığı açısından 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,087).

**Tablo 8. Glut-1'in tanı gruplarına göre boyanma yaygınlığının dağılımları**

		En yüksek yüzde	En düşük yüzde	Ortalama yüzde	P
<b>Glut-1</b>	ADH	35	0	12,18	0,08
	DCIS	90	0	22,38	
	IDK	43	0	16,2	
	BM	41	0	8,2	

**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **IDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.



**Şekil 4. Glut-1 in patolojik tanı gruplarına göre dağılımı**

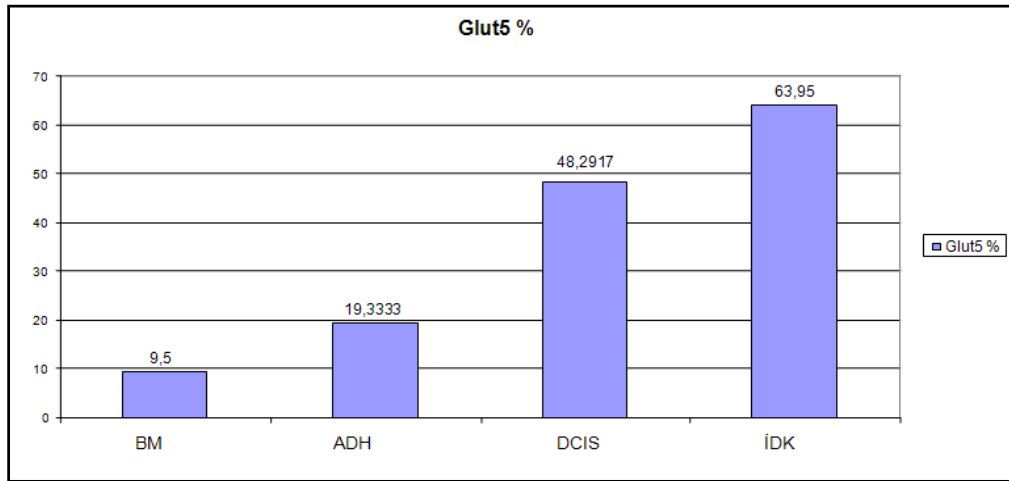
**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **IDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.

**Glut- 5:** Glut-5 ile en yüksek boyanma yaygınlığı İDK tanılı olgularda gözlenirken ( $63,95 \pm 29,36$ , min: 2-maks:95), en düşük boyanma yaygınlığı ( $9,50 \pm 17,87$ , min: 0-maks: 70) BM dokusunda gözlenmiştir (Tablo 9 ve şekil 5). Glut-5 ile İDK ve DCIS' daki boyanma yaygınlığı, BM dokusu ve ADH olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. ( $p < 0,01$ )

**Tablo 9. Glut-5'in tanı gruplarına göre boyanma yaygınlığının dağılımları**

		En yüksek yüzde	En düşük yüzde	Ortalama yüzde	P
<b>Glut-5</b>	ADH	95	0	19,33	<0,01
	DCIS	95	0	48,29	
	IDK	95	2	63,95	
	BM	70	0	9,5	

**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **İDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.



**Şekil 5. Glut-5 in patolojik tanılarına göre dağılımı**

**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **İDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.

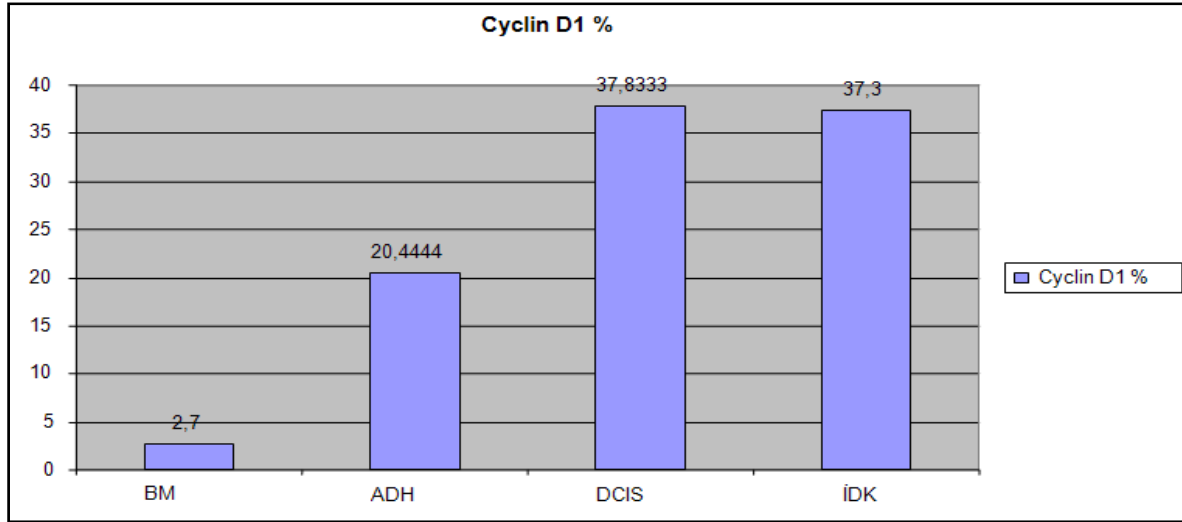
**Cyclin D1:** Cyclin D1 ile en yüksek boyanma yaygınlığı DCIS ( $37,83 \pm 17,97$  min: 0-maks:70), en düşük boyanma yaygınlığı BM dokularında ( $2,7 \pm 6,35$ , min: 0-maks: 28) görülmüştür (Tablo10 ve Şekil 6 ).

Cyclin D1 ile boyanmada DCIS ve İDK'daki boyanma yaygınlığı BM dokuları ve ADH olgularından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p<0,01$ )

**Tablo 10. Cyclin D1'in tanı gruplarına göre boyanma yaygınlığının dağılımları**

		En yüksek yüzde	En düşük yüzde	Ortalama yüzde	P
<b>CyclinD1</b>	ADH	68	3	20,44	<0,01
	DCIS	70	0	37,83	
	IDK	62	0	37,30	
	BM	28	0	2,70	

**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **İDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.



**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **İDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.

**Şekil 6. Cyclin D 1 in patolojik tanılarına göre dağılımı**

**Bcl-2:** Bcl-2 ile en yüksek boyanma yaygınlığı BM dokularında gözlenirken ( $45,5\pm 29,79$ , min: 2-maks: 98) en düşük boyanma yaygınlığı ( $5,2\pm 7,81$ , min: 0-maks: 22) İDK tanılı olgularda gözlenmektedir (Tablo 11 ve şekil 7).

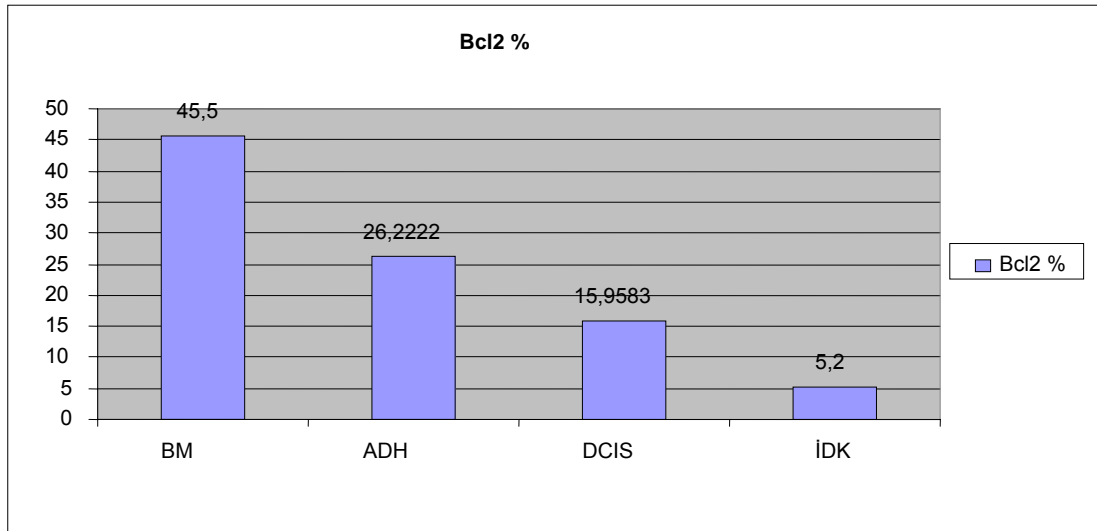
Bcl-2 ile boyanma yaygınlığı açısından BM dokuları ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. ( $p<0,01$ )



**Tablo 11. Bcl-2'nin tanı gruplarına göre boyanma yaygınlığının dağılımları**

		En yüksek yüzde	En düşük yüzde	Ortalama yüzde	P
<b>Bcl-2</b>	ADH	62	0	26,22	<0,01
	DCIS	62	0	15,95	
	IDK	22	2	5,20	
	BM	98	2	45,50	

**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **IDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.



**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **IDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.

**Şekil 7. Bcl-2'in patolojik tanılara göre dağılımı**

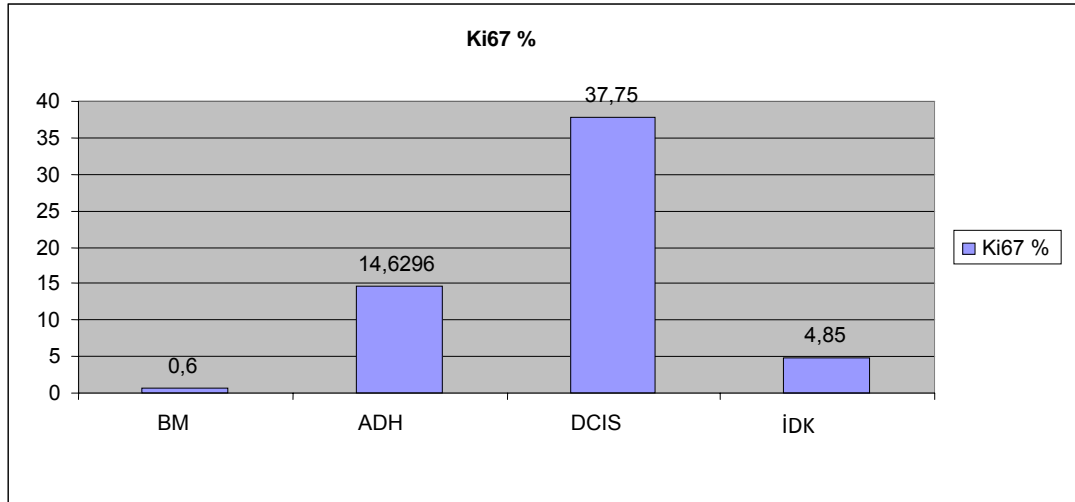
**Ki-67:** Ki-67 ile en yüksek boyanma yaygınlığı DCIS tanılı olgularda gözlenirken ( $37,75 \pm 21,70$ , min: 0-maks: 75), en düşük boyanma yaygınlığı ( $0,6 \pm 0,99$ , min: 0-maks: 3) BM dokularında gözlenmiştir (Tablo 12 ve şekil 8).

Boyanma yaygınlığı açısından DCIS tanılı olgularda diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı fark görüldü. ( $p < 0,01$ )

**Tablo 12. Ki-67'nin tanı gruplarına göre boyanma yaygınlığının dağılımları**

		En yüksek yüzde	En düşük yüzde	Ortalama yüzde	P
<b>Ki-67</b>	ADH	60	0	14,62	<0,01
	DCIS	75	0	37,75	
	IDK	56	0	4,85	
	BM	3	0	0,60	

**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **IDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.



**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **IDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.

**Şekil 8. Ki-67 in patolojik tanılarına göre dağılımı**

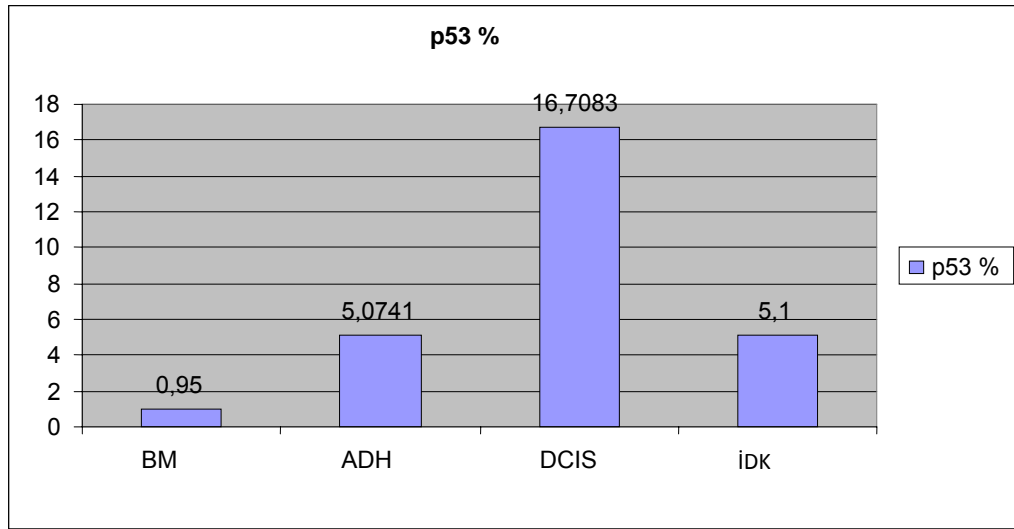
**p-53:** p-53 ile en yüksek boyanma yaygınlığı DCIS tanılı olgularda gözlenirken (16,70±24,74,min :0-maks: 90), en düşük boyanma yaygınlığı (0,95±4,24,min: 0-maks: 19) BM dokularındadır (Tablo13 ve Şekil 9).

p-53 ile boyanma yaygınlığı açısından DCIS tanılı grup ile diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir. (p<0.01)

**Tablo 13. p-53'nin tanı gruplarına göre boyanma yaygınlığının dağılımları**

		En yüksek yüzde	En düşük yüzde	Ortalama yüzde	P
<b>p-53</b>	ADH	21	0	5,07	<0,01
	DCIS	90	0	16,70	
	IDK	56	0	5,10	
	BM	19	0	0,95	

**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **IDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.



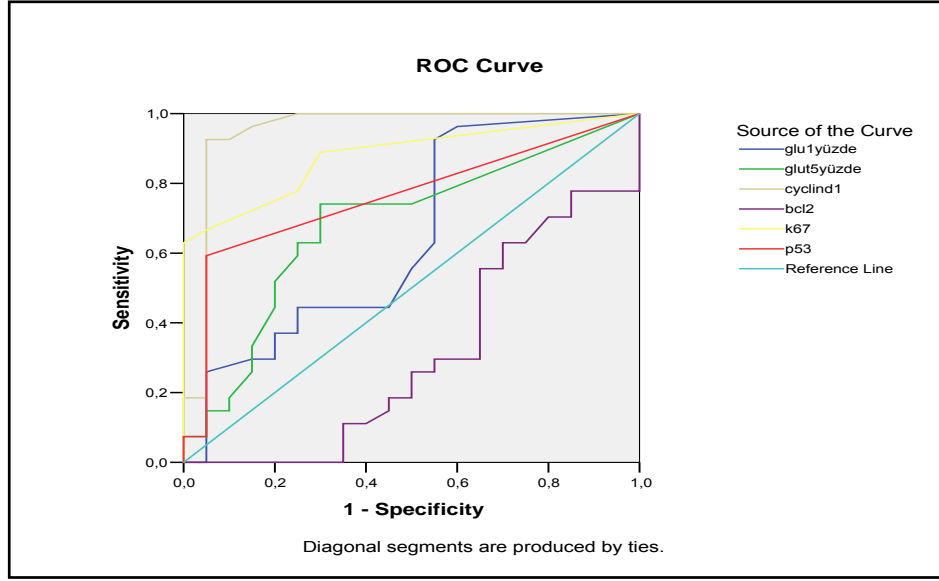
**Şekil 9. p-53 ün patolojik tanılara göre dağılım**

**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **IDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.

### **OLGU GRUPLARININ ROC EĞRİSİ İLE ANALİZİ**

Olgu gruplarının ayırıcı tanısı için immunohistokimyasal belirteçlerin boyanma yaygınlıklarını ROC eğrisi ile karşılaştırdığımızda;

BM dokusu ve ADH ayırıcı tanısı için yapılan ROC analizi sonuçları Şekil 10 ve Tablo 14' de görülmektedir.



**Şekil 10. Benign meme ve atipik duktal hiperplazi ayırıcı tanısı için yapılan ROC analizi sonuçları**

**Tablo 14. Benign meme ve atipik duktal hiperplazi ayırıcı tanısı için yapılan ROC analizi sonuçları**

Antikor	Çizginin altında kalan alan	P
Glut-1 %	0,644	0,093
Glut-5 %	0,684	0,032
Cyclin D1	0,951	0,000
Bcl-2	0,308	0,026
Ki-67	0,880	0,000
p-53	0,760	0,003

Yapılan analizlerde Glut-1 ile boyanma yaygınlığının ADH'ı BM dokusundan ayırmada kullanımın anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Glut-5 ile boyanma yaygınlığının % 3,5 kesim noktası alındığında 0,75 duyarlık ve 0,70 özgüllük ile ayırıcı değerlendirme yapılabileceği bulunmuştur.

Cyclin D1 ile boyanma yaygınlığı %4,5 kesim noktası alındığında 0,96 duyarlık, 0,85 özgüllük ile ayırıcı değerlendirme yapılabileceği bulunmuştur.

Bcl-2 ile boyanma yaygınlığı % 4,0 kesim noktası alındığında 0,78 duyarlık ve 0,10 özgüllük ile ayırıcı değerlendirme yapılabileceği bulunmuş olmasına karşın çok düşüktür.

Ki-67 ile boyanma yaygınlığı % 0,5 kesim noktası alındığında 0,89 duyarlık ve 0.70 özgüllük ile değerlendirme yapılabileceği bulunmuştur.

P-53 ile boyanma yaygınlığı % 0.5 kesim noktası alındığında 0.60 duyarlık ve 0,95 özgüllük ile değerlendirme yapılabileceği bulunmuştur.

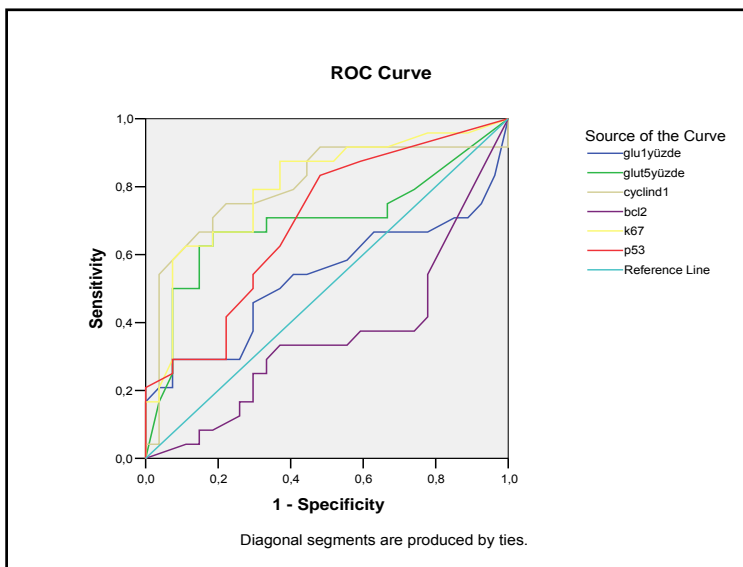
Tüm antikorlar için kesim noktası, duyarlık ve özgüllük değerleri (Tablo15)'de özetlenmiştir.

**Tablo 15. ROC analizine göre benign meme ve atipik duktal hiperplazide ayırıcı değeri olan antikorlar**

Antikor	Kesim noktası	Duyarlık	Özgüllük
Cyclin D1	% 4,5	0,96	0,85
Ki-67	% 0,5	0,89	0,70
Glut-5	% 3,5	0,75	0,70
p-53	% 0,5	0,60	0,95
Bcl-2	% 4.0	0,78	0,10

ROC analizi sonuçlarına göre Glut-5, Cyclin D1, Bcl-2, Ki-67, p-53 boyanma yüzdelerinin benign meme dokusunu, ADH' dan ayırıcı değeri olduğu bulunmuştur.

Atipik duktal hiperplazi ve DCIS ayırıcı tanısı için yapılan ROC analizi sonuçları Şekil 11'de ve Tablo 16'da görülmektedir.



**Şekil 11. Atipik duktal hiperplazi ve duktal karsinoma insitu ayırıcı tanısı için yapılan ROC analizi sonuçları**

**Tablo 16. Atipik duktal hiperplazi ve duktal karsinoma insitu ayırıcı tanısı için yapılan ROC analizi sonuçları**

Antikorlar	Çizginin altında kalan alan	p
Glut-1 %	0,531	0,706
Glut-5 %	0,695	0,017
Cyclin D1	0,800	0,000
Bcl-2	0,358	0,083
Ki-67	0,801	0,000
p-53	0,695	0,017

Yapılan analizlerde Glut-1 ve Bcl-2 ile boyanma yaygınlığının ADH'yı DCIS'tan ayırmada kullanımının anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Glut-5 ile boyanma yaygınlığının %16.0 kesim noktası alındığında 0,70 duyarlık ve 0,77 özgüllük ile ayırıcı değerlendirme yapılabileceği bulunmuştur.

Cyclin D1 ile boyanma yaygınlığı %23. kesim noktası alındığında 0,75 duyarlık, 0,78 özgüllük ile ayırıcı değerlendirme yapılabileceği bulunmuştur.

Ki-67 ile boyanma yaygınlığı %20,05 kesim noktası alındığında 0,79 duyarlık ve 0,70 özgüllük ile değerlendirme yapılabileceği bulunmuştur.

p-53 ile boyanma yaygınlığı %1,5 kesim noktası alındığında 0,83 duyarlık ve 0,52 özgüllük ile değerlendirme yapılabileceği bulunmuştur.

ROC analizi sonuçlarına göre Glut-5, Cyclin D1, Ki-67, p-53 boyanma yüzdelерinin DCIS'ı, ADH'dan ayırıcı değeri olduğu bulunmuştur (Tablo 17).

**Tablo 17. ROC analizine göre atipik duktal hiperplazi ve duktal karsinoma insitu' da ayırıcı değeri olan antikorlar**

Antikor	Kesim noktası	Duyarlık	Özgüllük
Cyclin D1	% 23,5	0,75	0,78
Glut-5	% 16.0	0,70	0,77
Ki-67	% 20,5	0,79	0,70
p-53	% 1,5	0,83	0,52

Atipik duktal hiperplazi ve DCIS tanılı olgu gruplarında ayırıcı tanı açısından lezyonun en büyük boyutu Tablo 18’ de karşılaştırılmıştır.

**Tablo 18. Atipik duktal hiperplazi ve duktal karsinoma insitu tanılı olgularda ayırıcı tanı açısından lezyonun en büyük boyutunun karşılaştırılması**

	Tanı	Olgu sayısı	Ort	Standart sapma	p
En büyük	ADH	27	0,4526	0,37376	<0.01
	DCIS	24	1,0550	0,92485	

**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu.

Atipik duktal hiperplazi tanılı olgularda lezyonun en büyük boyutunun çapı (0,45±0,37), DCIS tanılı olgularda (1,05±0,92) olup, bu iki lezyonun ayırıcı tanısı açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur. (p<0.01)

#### **Tanı Gruplarına Göre Boyanma Yoğunluklarının Karşılaştırılması**

**Glut-1:** Dört grup Glut-1 ile boyanma açısından karşılaştırıldığında en büyük pozitif boyanma oranının (%9,3) ADH’lı olgularda, en küçük pozitif boyanma oranının BM dokusunda olduğu (%60) gözlenmiştir. ADH ve İDK grubunda boyanma oranları birbirine yakın oranlarda (sırasıyla %96,3 ve %95) bulunmuştur (Tablo 19).

Glut-1 ile boyanma oranları açısından kimi gözlerde sayı çok küçük olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

**Tablo 19. Glut-1 ile boyanma yoğunluğunun olgu gruplarına göre karşılaştırılması**

	Glut-1 (+)	Glut-1 (-)
ADH	%96,3 (26)	%3,7 (1)
DCIS	%83,3 (20)	%16,7 (4)
İDK	%95,0 (19)	%5,0 (1)
BM	%60,0 (12)	%40,0 (8)
TOTAL	%84,6 (77)	%5,4 (14)

**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **İDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.

**Glut-5:** Dört grup Glut-5 ile boyanma açısından karşılaştırıldığında en büyük pozitif boyanma oranının (%100) İDK'lı olgularda, en küçük pozitif boyanma oranının BM dokusunda (%50) olduğu gözlenmiştir. ADH ve DCIS gruplarında boyanma oranları birbirine yakın oranlarda (sırasıyla %74,1 ve %79,2) bulunmuştur (Tablo 20).

Glut-5 ile boyanma açısından 4 grup arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. ( $\chi^2=13,84$ ,  $p=0,003$ )

**Tablo 20. Glut-5 ile boyanma yoğunluğunun olgu gruplarına göre karşılaştırılması**

	Glut-5 (+)	Glut-5 (-)
ADH	%74,1 (20)	%25,9 (7)
DCIS	%79,2 (19)	%20,8 (5)
İDK	%100,0 (20)	%0 (0)
BM	%50,0 (10)	%50,0 (10)
TOTAL	%75,8 (69)	%24,2 (22)

ADH: Atipik duktal hiperplazi, DCIS: Duktal karsinoma insitu, İDK: İnvaziv duktal karsinom, BM: Benign meme.

**Cyclin D1:** Dört grup Cyclin D1 ile boyanma açısından karşılaştırıldığında en büyük pozitif boyanma oranının (%100) ADH tanısı alanlarda, en küçük pozitif boyanma oranının benign meme dokusunda (%40.0) olduğu gözlenmiştir (Tablo 21).

Cyclin D1 ile boyanma açısından kimi gözlerde sayı çok küçük olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

**Tablo 21. Cyclin D1 ile boyanma yoğunluğunun olgu gruplarına göre karşılaştırılması**

	Cyclin D1 (+)	Cyclin D1 (-)
ADH	%100,0 (27)	%0 (0)
DCIS	%91,7 (22)	%8,3 (2)
İDK	%95,0 (19)	%5,0 (1)
BM	%40,0 (8)	%60,0 (12)
TOTAL	%83,5 (76)	%16,5 (15)

ADH: Atipik duktal hiperplazi, DCIS: Duktal karsinoma insitu, İDK: İnvaziv duktal karsinom, BM: Benign meme.



**Bcl-2:** Dört grup Bcl-2 ile boyanma açısından karşılaştırıldığında en büyük pozitif boyanma oranının (%100) BM tanılı olgularda, en küçük boyanma oranı İDK tanısı alanlarda (%45.0) olduğu gözlenmiştir (Tablo 22).

Bcl-2 ile boyanma oranları açısından 4 grup arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. ( $\chi^2=17.884$ ,  $p<0.01$ )

**Tablo 22. Bcl-2 ile boyanma yoğunluğunun olgu gruplarına göre karşılaştırılması**

	Bcl-2 (+)	Bcl-2 (-)
ADH	%77,8(21)	%22,2(6)
DKIS	%54,2(13)	%45,8(11)
İDK	%45,0(9)	%55,0(11)
BM	%100(20)	%0(0)
TOTAL	%69,2(63)	%30,8(28)

ADH: Atipik duktal hiperplazi, DCIS: Duktal karsinoma insitu, İDK: İnvaziv duktal karsinom, BM: Benign meme.

**Ki- 67:** Dört grup Ki- 67 ile boyanma açısından karşılaştırıldığında en büyük pozitif boyanma oranının (%95,8) DCIS'lı olgularda, en küçük pozitif boyanma oranının İDK'lı olgularda (%25,0) olduğu gözlenmiştir (Tablo 23).

Ki-67 ile boyanma oranları açısından 4 grup arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. ( $\chi^2=40.92$ ,  $p<0,01$ )

**Tablo 23. Ki-67 ile boyanma yoğunluğunun olgu gruplarına göre karşılaştırılması**

Ki-67	Ki-67 (+)	Ki-67 (-)
ADH	%88,9 (24)	%11,1 (3)
DCIS	%95,8 (23)	%4,2 (1)
İDK	%25,0 (5)	%75,0 (15)
BM	%30,0 (6)	%70,0 (14)
TOTAL	%63,7 (58)	%36,3 (33)

ADH: Atipik duktal hiperplazi, DCIS: Duktal karsinoma insitu, İDK: İnvaziv duktal karsinom, BM: Benign meme.

**p-53:** Dört grup p-53 ile boyanma açısından karşılaştırıldığında en büyük pozitif boyanma oranının (%87,5) DCIS'li olgularda, en küçük pozitif boyanma oranının BM tanısı alanlarda (%5,0) olduğu gözlenmiştir (Tablo 24).

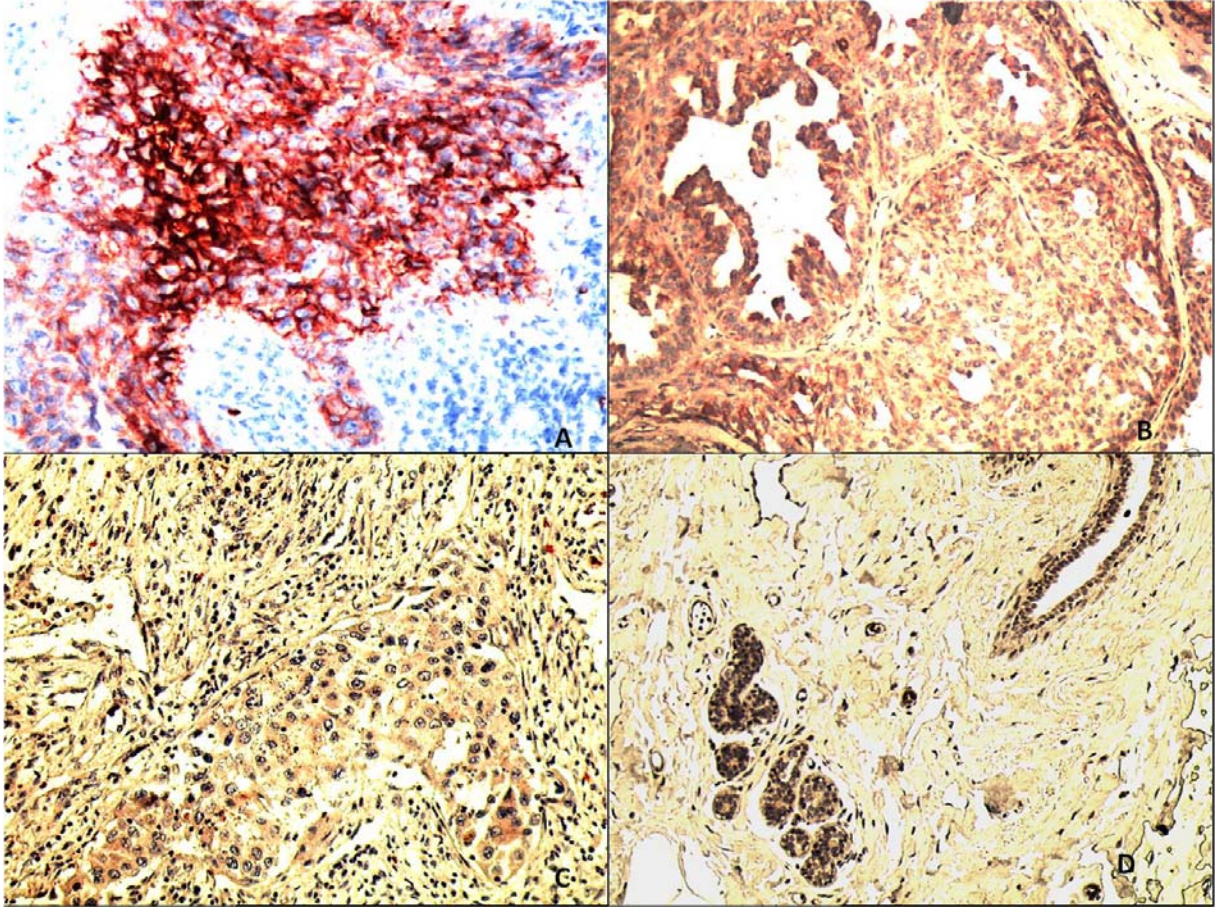
p-53 ile boyanma oranları açısından 4 grup arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. ( $\chi^2=37.50$ ,  $p<0,01$ )

**Tablo 24. p-53 ile boyanma yoğunluğunun olgu gruplarına göre karşılaştırılması**

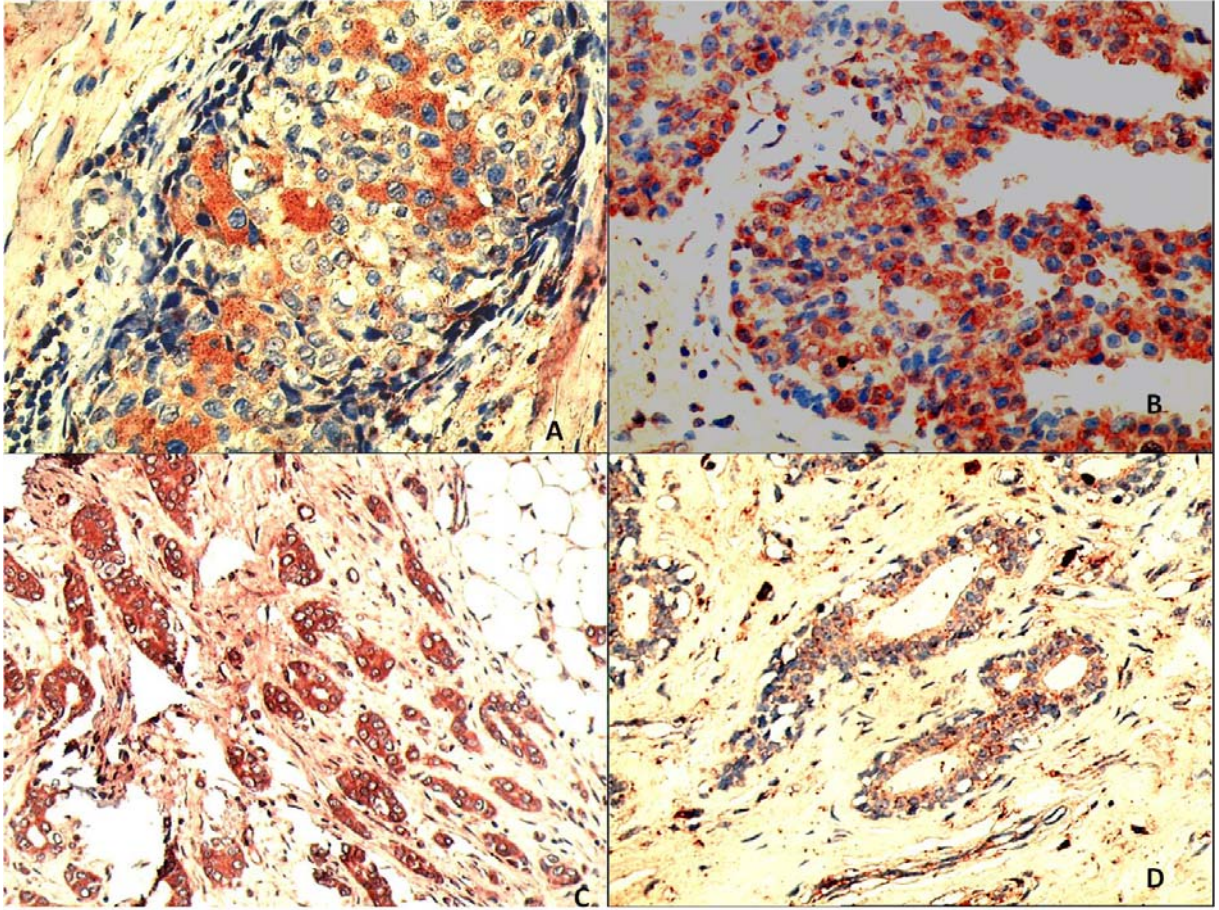
	p-53 (+)	p-53 (-)
<b>ADH</b>	%59,3(16)	%40,7(11)
<b>DCIS</b>	%87,5(21)	%12,5(3)
<b>İDK</b>	%20,0(4)	%80,0(16)
<b>BM</b>	%5,0(1)	%95,0(19)
<b>TOTAL</b>	%46,2(42)	%53,8(49)

**ADH:** Atipik duktal hiperplazi, **DCIS:** Duktal karsinoma insitu, **İDK:** İnvaziv duktal karsinom, **BM:** Benign meme.

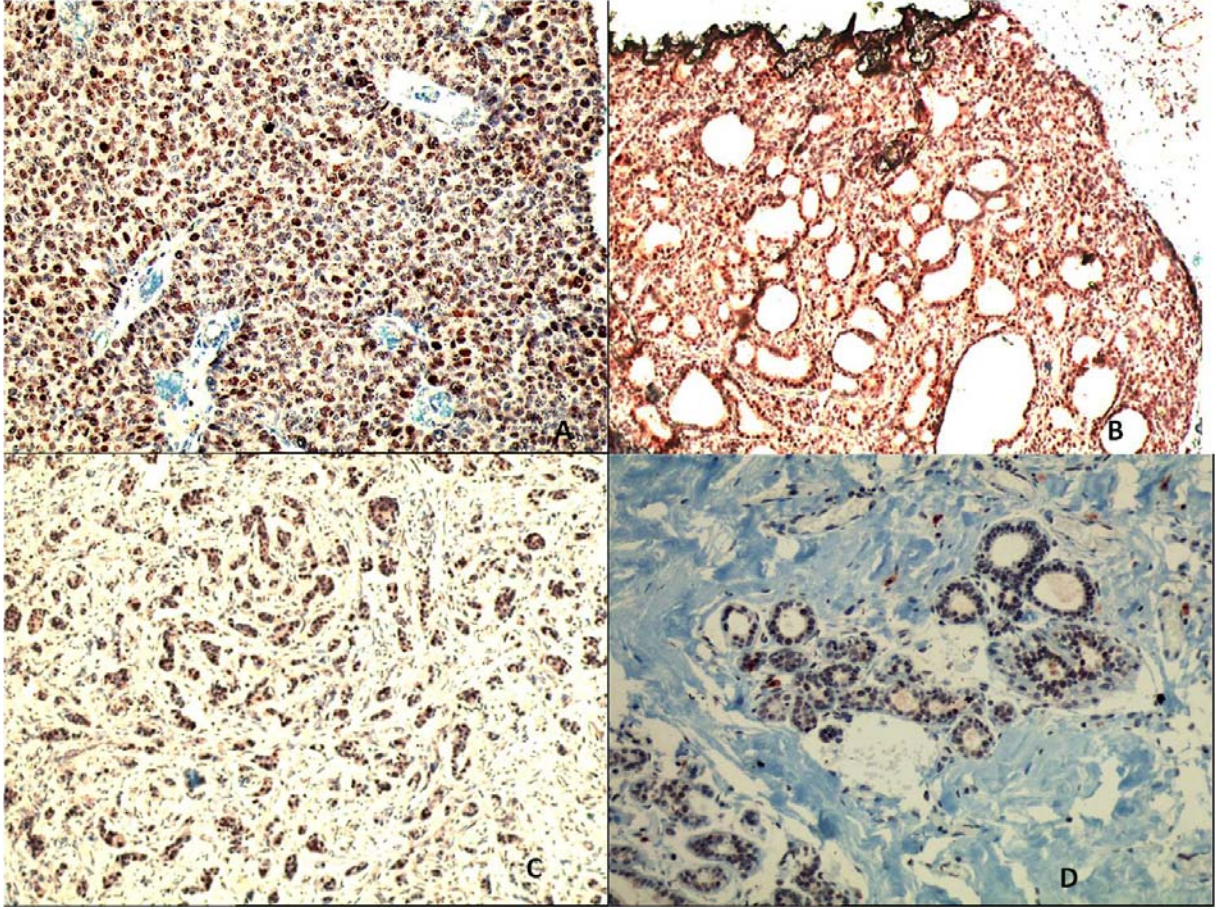
Olgularımızın bazılarında ait Glut-1 ile boyanma özellikleri Şekil 12'de, Glut-5 ile boyanma özellikleri Şekil 13'te, Cyclin D1 ile boyanma özellikleri Şekil 14'de, Bcl-2 ile boyanma özellikleri Şekil 15'de ve Ki-67 ile boyanma özellikleri Şekil 16'da, p-53 ile boyanma özellikleri Şekil 17'de sunulmuştur. Çalışmamızda yer alan olguların demografik özellikleri, histomorfolojik ve immunohistokimyasal boyanma sonuçları Tablo 25'te özetlenmiştir.



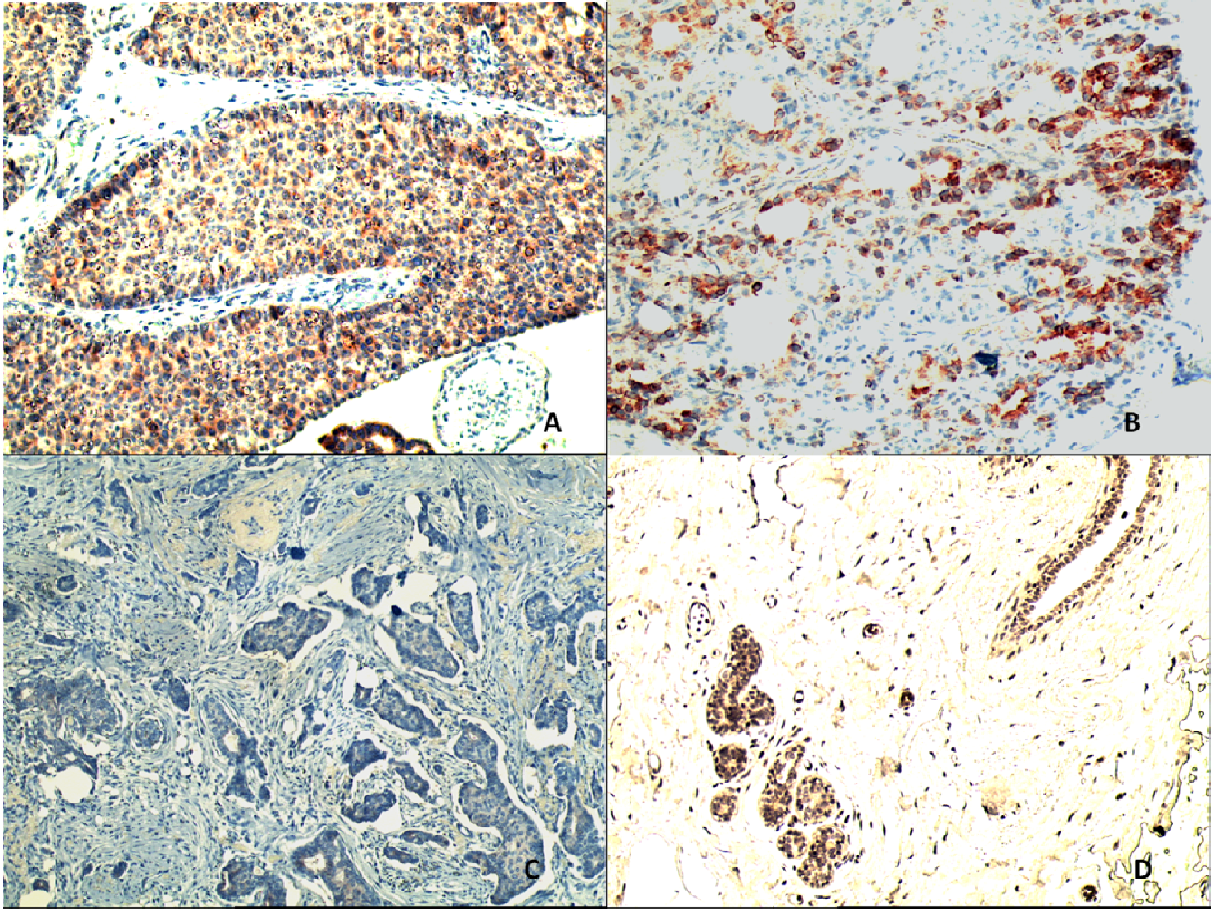
**Şekil 12. Glut-1'in dört farklı olgu grubunda boyanma paterni. A: DCIS'lı olgunun Glut-1 ile boyanma paterni (x100), B: ADH'lı olgunun Glut-1 ile boyanma paterni (x100), C: İDK'lı olgunun Glut-1 ile boyanma paterni (x100), D: BM'li olgunun Glut-1 ile boyanma paterni (x100)**



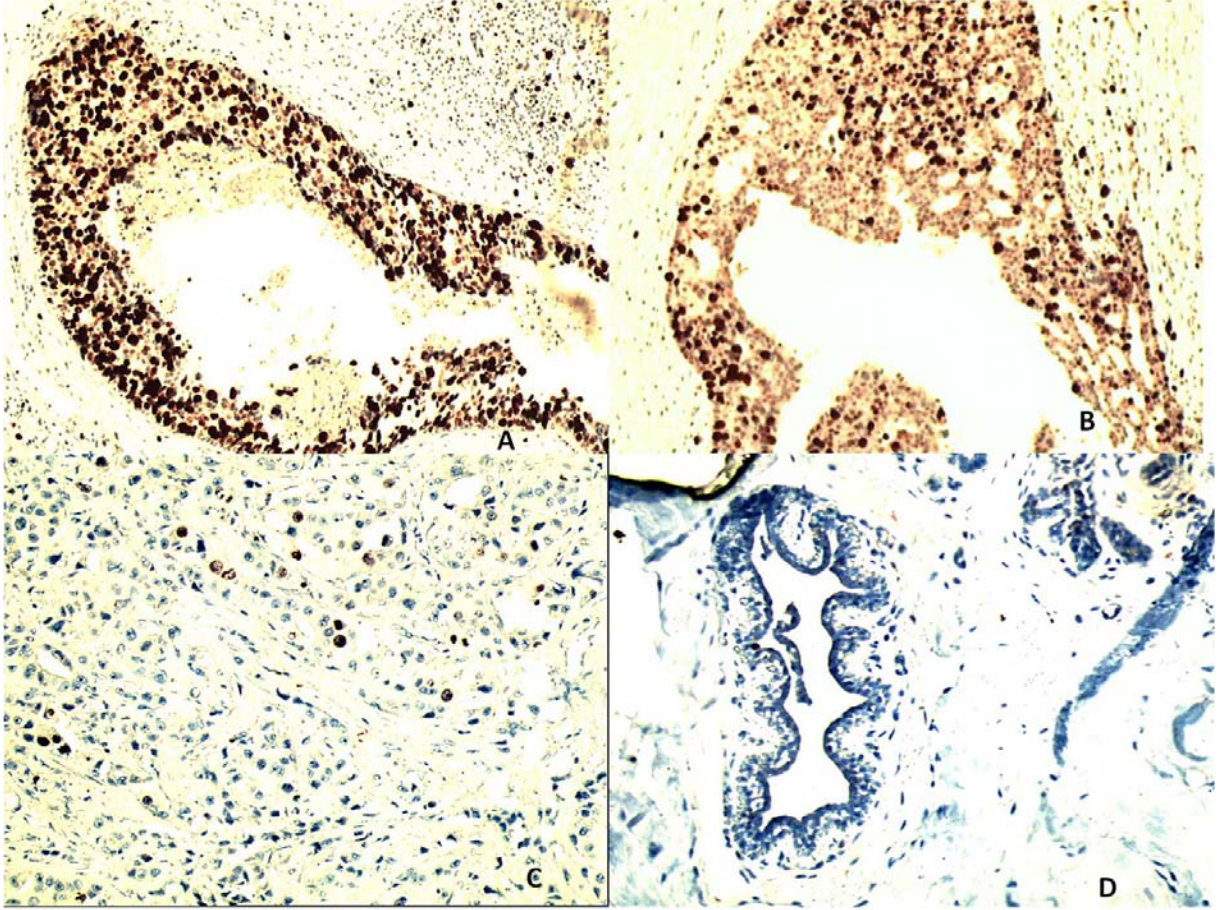
**Şekil 13. Glut-5'in dört farklı olgu grubunda boyanma paterni. A: DCIS'lı olgunun Glut-5 ile boyanma paterni (x100), B: ADH'lı olgunun Glut-5 ile boyanma paterni (x100), C: İDK'lı olgunun Glut-5 ile boyanma paterni (x100), D: BM'li olgunun Glut-5 ile boyanma paterni (x100)**



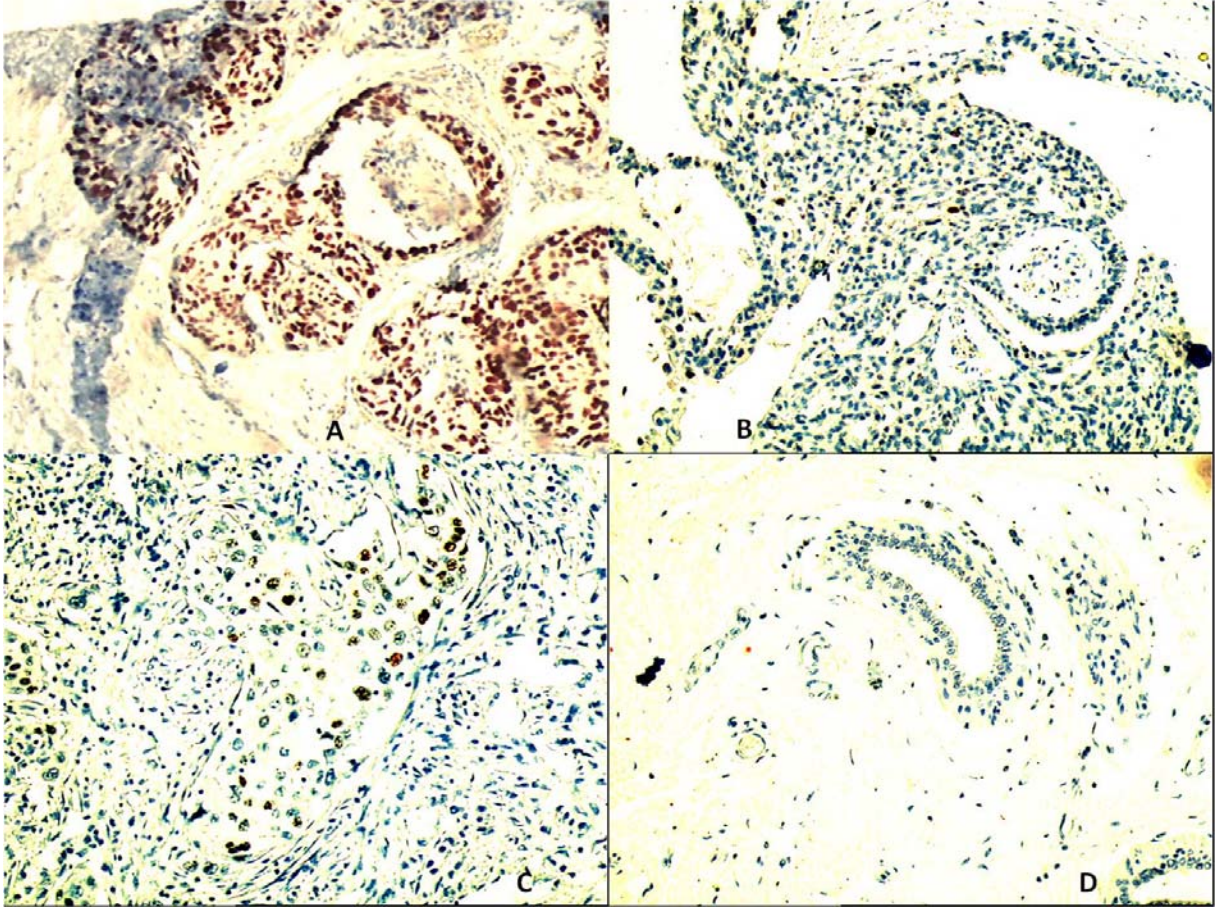
**Şekil 14. Cyclin D1'in dört farklı olgu grubunda boyanma paterni. A: DCIS'lı olgunun Cyclin D1 ile boyanma paterni (x100), B: ADH'lı olgunun Cyclin D1 ile boyanma paterni (x100), C: İDK'lı olgunun Cyclin D1 ile boyanma paterni (x100), D: BM'li olgunun Cyclin D1 ile boyanma paterni (x100)**



**Şekil 15. Bcl-2'nin dört farklı olgu grubunda boyanma paterni. A: DCIS'lı olgunun Bcl-2 ile boyanma paterni (x100), B: ADH'lı olgunun Bcl-2 ile boyanma paterni (x100), C: İDK'lı olgunun Bcl-2 ile boyanma paterni (x100), D: BM'li olgunun Bcl-2 ile boyanma paterni (x100)**



**Şekil 16. Ki-67'nin dört farklı olgu grubunda boyanma paterni. A: DCIS'lı olgunun Ki-67 ile boyanma paterni (x100), B: ADH'lı olgunun Ki-67 ile boyanma paterni (x100), C: İDK'lı olgunun Ki-67 ile boyanma paterni (x100), D: BM'li olgunun Ki-67 ile boyanma paterni (x100)**



**Şekil 17. p-53'ün dört farklı olgu grubunda boyanma paterni. A: DCIS'lı olgunun .p-53 ile boyanma paterni (x100), B: ADH'lı olgunun p-53 ile boyanma paterni (x100), C: İDK'lı olgunun p-53 ile boyanma paterni (x100), D: BM'li olgunun p-53 ile boyanma paterni (x100)**



**Tablo 25. Olgu gruplarında immunohistokimyasal boyanma özellikleri, ADH ve DCIS tanılı olgularda boyut ölçümü**

Sıra	Biyopsi No	Ad	Protokol No	Operasyon tarihi	Spesmen tipi	Yaş	Cinsiyet	Taraf	Boyut	Histolojik Tanı	Glut-1 yoğunluk	Glut-1 yaygınlık	Glut-5 yoğunluk	Glut-5 yaygınlık	Cyclin D1	Bcl-2	P-53	Ki-67
1	6124	ŞD	42679	2000	Eks	45	K	Sağ	0,48	DCIS	0	0	0	0	19	0	90	62
2	1380	MÖ		2001	Mast	38	K	Sol	0,52	DCIS	2	7	2	67	17	0	3	21
3	655	NK	104641	2003	Eks	63	K	Sol	0,75	DCIS	3	42	0	0	20	0	42	0
4	2993	ND	21866	2003	Eks	47	K	Sol	0,51	DCIS	3	8	0	0	21	46	11	8
5	7863	CÖ	122521	2003	Mast	51	K	Sağ	0,51	DCIS	1	25	2	45	43	38	7	38
6	2814	ZÖ	196908	2005	Mast	53	K	-	0,97	DCIS	2	65	3	95	45	0	2	21
7	6407	NA	211110	2005	Mast	55	K	Sol	0,79	DCIS	2	38	2	95	50	0	0	70
8	2020	HK	219545	2006	Eks	37	K	Sağ	0,58	DCIS	2	28	3	82	49	55	10	48
9	2618	RG	46298	2006	İns	63	K	Sağ	1,16	DCIS	1	18	2	42	70	19	0	21
10	6700	HE	259933	2006	Hb	70	K	Sağ	0,84	DCIS	1	2	2	90	52	0	58	49
11	9295	SA	253985	2006	Mast	32	K	Sol	0,83	DCIS	1	15	2	58	52	62	14	56
12	686	HK	22215	2007	Eks	50	K	Sağ	2,24	DCIS	1	16	1	62	41	48	2	18
13	3790	HA	151958	2007	Eks	37	K	Sağ	0,56	DCIS	1	2	0	0	44	31	2	72
14	4163	KÇ	277813	2007	Mast	48	K	Sağ	0,77	DCIS	1	7	2	90	25	0	8	35
15	7151	SK	8560	2007	Eks	72	K	Sol	2,75	DCIS	2	18	3	95	45	0	1	58
16	7701	LU	60342	2007	Mast	42	K	Bil	0,53	DCIS	1	13	2	58	28	0	4	36
17	7950	HC	160422	2008	Eks	69	K	Sol	0,32	DCIS	2	5	2	17	55	3	2	29
18	7961	SÇ	352917	2008	Eks	53	K	Sol	1,00	DCIS	0	0	1	6	0	38	2	43
19	1012	NT	91340	2009	İns	49	K	Sağ	0,89	DCIS	2	3	2	85	48	7	19	75

**Yaş:** Hastanın yaşı, **Taraf:** Spesmen tarafı, **BY:** Boyut, ADH ve DCIS tanılı olgulardaki lezyonun en büyük boyutunun çapı **Histolojik Tanı:**, ADH: Atipik duktal hiperplazi DCIS: Duktal karsinoma insitu İDK: İnvaziv duktal karsinom BM: Benign meme Eks: Eksizyonel biyopsi Lum: Lumpektomi Mast: Mastektomi MK: Meme küçültme MP: Mamoplasti VB: Vakum biyopsi Hb: Hazır blok İns: İnsizyonel biyopsi Byb: Biyopsi **Glut-1 boyanma yoğunluğu:** (0=boyanma yok,1=+ /+++boyanma, 2=++/+++boyanma. 3=+++ /+++boyanma), **Glut-1 boyanma yaygınlığı:** Glut-1 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Glut-5 boyanma yoğunluğu:** (0=boyanma yok,1=+ /+++boyanma,2=++/+++boyanma.3=+++ /+++boyanma), **Glut-5 boyanma yaygınlığı:** Glut-5 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Cyclin D1:**Cyclin D1 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Bcl-2:** Bcl-2 ile boyanan hücre sayısı(yüzde) **Ki-67:** Ki-67 ile boyanan hücre sayısı (yüzde).

**Tablo 25.(devamı) Olgu gruplarında immunohistokimyasal boyanma özellikleri, ADH ve DCIS tanılı olgularda boyut ölçümü**

Sıra	Biyopsi No	Ad	Protokol No	Operasyon tarihi	Spesmen tipi	Yaş	Cinsiyet	Taraf	Boyut	Histolojik Tanı	Glut-1 yoğunluk	Glut-1 yaygınlık	Glut-5 yoğunluk	Glut-5 yaygınlık	Cyclin D1	Bcl-2
20	2730	KK	358469	2009	Eks	51	K	Sol	0,09	DCIS	0	0	0	0	35	3
21	3478	ŞA	137665	2009	Eks	46	K	Sağ	1,75	DCIS	2	90	2	95	61	1
22	4176	GÖ	54084	2009	Eks	58	K	Sol	1,86	DCIS	0	0	1	7	0	0
23	8132	NB	26019	2009	Eks	51	K	Sağ	0,40	DCIS	1	35	1	42	46	0
24	10075	NM	37257	2009	Eks	53	K	Sağ	4,22	DCIS	1	16	2	28	42	32
25	5174	VB		2000	Eks	34	K	Sağ	0,29	ADH	1	6	1	20	22	0
26	341	GY		2001	Eks	65	K	Sol	0,22	ADH	1	7	1	12	12	48
27	523	ŞT		2001	Eks	49	K	Sol	0,37	ADH	2	24	1	6	21	15
28	7117	GÖ		2001	Eks	57	K	Sağ	0,44	ADH	1	8	0	0	15	22
29	7262	SH		2001	Eks	46	K	Sağ	0,74	ADH	1	6	0	0	41	18
30	6980	SR	114367	2003	Eks	51	K	Sağ	1,17	ADH	1	7	1	15	11	15
31	2928	ZÖ	215190	2006	Eks	50	K	Sol	0,55	ADH	2	15	1	9	21	0
32	3865	HK	219545	2006	Mast	37	K	Sağ	0,43	ADH	2	6	2	95	35	19
33	9182	SY	269736	2006	Eks	31	K	Sol	0,37	ADH	1	12	1	15	20	8
34	9825	BB	262843	2006	Eks	41	K	Sağ	0,27	ADH	1	18	1	15	9	22
35	4673	NT	290203	2007	Eka	46	K	Sağ	0,29	ADH	0	0	0	0	3	0
36	4733	HK	294569	2007	Mast	48	K	Sol	0,37	ADH	3	8	0	0	42	45
37	5382	AT	304431	2007	Byb	42	K	Sol	0,29	ADH	2	21	3	19	21	28
38	7018	FP	12662	2007	Eks	49	K	Sol	1,03	ADH	2	5	1	48	68	48
39	7542	ND	287844	2007	Eks	38	K	Sol	0,14	ADH	1	3	0	0	25	35
40	7717	Sİ	140316	2007	Hb	50	K	Sağ	0,15	ADH	1	20	2	18	22	24

**Yaş:** Hastanın yaşı, **Taraf:** Spesmen tarafı, **BY:** Boyut, ADH ve DCIS tanılı olgulardaki lezyonun en büyük boyutunun çapı **Histolojik Tanı:**, ADH: Atipik duktal hiperplazi DCIS: Duktal karsinoma insitu İDK: İnvaziv duktal karsinom BM: Benign meme Eks: Eksizyonel biyopsi Lum: Lumpektomi Mast: Mastektomi MK: Meme küçültme MP: Mamoplasti VB: Vakum biyopsi Hb: Hazır blok İns: İnsizyonel biyopsi Byb: Biyopsi **Glut-1 boyanma yoğunluğu:** (0=boyanma yok,1=+ /+++boyanma, 2=++/+++boyanma. 3=+++ /+++boyanma), **Glut-1 boyanma yaygınlığı:** Glut-1 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Glut-5 boyanma yoğunluğu:** (0=boyanma yok,1=+ /+++boyanma,2=++/+++boyanma.3=+++ /+++boyanma), **Glut-5 boyanma yaygınlığı:** Glut-5 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Cyclin D1:**Cyclin D1 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Bcl-2:** Bcl-2 ile boyanan hücre sayısı(yüzde) **Ki-67:** Ki-67 ile boyanan hücre sayısı (yüzde).

**Tablo 25. (devamı) Olgu gruplarında immunohistokimyasal boyanma özellikleri, ADH ve DCIS tanılı olgularda boyut ölçümü**

Sıra	Biyopsi No	Ad	Protokol No	Operasyon tarihi	Spesmen tipi	Yaş	Cinsiyet	Taraf	Boyut	Histolojik Tanı	Glut-1 yoğunluk	Glut-1 yaygınlık	Glut-5 yoğunluk	Glut-5 yaygınlık	Cyclin D1	Bcl-2
41	1020	ŞB	85652	2008	Eks	53	K	Sağ	0,16	ADH	1	15	1	20	13	25
42	2739	GD	61070	2009	Eks	43	K	Sol	0,29	ADH	1	5	0	0	16	0
43	4381	ŞP	379496	2009	Mast	28	K	Sağ	0,26	ADH	1	4	1	12	12	0
44	5787	MO	6579	2009	Eks	69	K	Sol	0,27	ADH	1	6	1	13	11	0
45	6477	MK	121843	2009	Eks	63	K	Sağ	0,22	ADH	1	2	1	11	16	52
46	7288	SS	403533	2009	HB	39	K	Sağ	0,27	ADH	2	13	1	32	13	31
47	7868	FM	392027	2009	Eks	31	K	Sol	1,76	ADH	2	35	1	52	30	60
48	8993	YS	223635	2009	Mast	47	K	Sağ	0,20	ADH	2	8	1	6	16	62
49	653	NM	37257	2010	Eks	53	K	Sağ	0,30	ADH	2	21	1	14	17	62
50	677	SŞ	354845	2010	Eks	43	K	Bil	0,95	ADH	2	32	0	0	6	7
51	1406	ŞK	327169	2010	Eks	43	K	Sol	0,42	ADH	2	22	2	90	14	62
52	5523	EO	1543777	2004	Mast	75	K	sağ	-	İDK	1	20	1	52	62	21
53	6188	GT	170646	2004	Mast	37	K	sağ	-	İDK	1	28	2	35	32	0
54	2176	ND	2303	2007	Eks	76	K	sol	-	İDK	1	32	1	2	36	6
55	2431	BU	29949	2007	Mast	70	K	sağ	-	İDK	1	43	2	63	38	0
56	4165	EA	183196	2007	Mast	44	K	sağ	-	İDK	1	25	2	75	29	0
57	6420	HÖ	263736	2007	Mast	65	K	sağ	-	İDK	1	18	2	79	28	0
58	7062	ZY	3177	2008	Lum	64	K	sol	-	İDK	2	3	2	89	56	17
59	967	FŞ	122402	2009	Mast	61	K	sol	-	İDK	1	3	3	95	62	18
60	2097	GD	61070	2009	Eks	42	K	sol	-	İDK	1	7	2	95	19	7
61	2253	GÖ	108313	2009	Eks	51	K	sağ	-	İDK	2	6	2	82	43	0

**Yaş:** Hastanın yaşı, **Taraf:** Spesmen tarafı, **BY:** Boyut, ADH ve DCIS tanılı olgulardaki lezyonun en büyük boyutunun çapı **Histolojik Tanı:**, ADH: Atipik duktal hiperplazi DCIS: Duktal karsinoma insitu İDK: İnvaziv duktal karsinom BM: Benign meme Eks: Eksizyonel biyopsi Lum: Lumpektomi Mast: Mastektomi MK: Meme küçültme MP: Mamoplasti VB: Vakum biyopsi Hb: Hazır blok İns: İnsizyonel biyopsi Byb: Biyopsi **Glut-1 boyanma yoğunluğu:** (0=boyanma yok,1=+ /+++boyanma, 2=++/+++boyanma. 3=+++ /+++boyanma), **Glut-1 boyanma yaygınlığı:** Glut-1 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Glut-5 boyanma yoğunluğu:** (0=boyanma yok,1=+ /+++boyanma,2=++/+++boyanma.3=+++ /+++boyanma), **Glut-5 boyanma yaygınlığı:** Glut-5 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Cyclin D1:**Cyclin D1 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Bcl-2:** Bcl-2 ile boyanan hücre sayısı(yüzde) **Ki-67:** Ki-67 ile boyanan hücre sayısı (yüzde).

**Tablo 25. (devamı) Olgu gruplarında immunohistokimyasal boyanma özellikleri, ADH ve DCIS tanılı olgularda boyut ölçümü**

Sıra	Biyopsi No	Ad	Protokol No	Operasyon tarihi	Spesmen tipi	Yaş	Cinsiyet	Taraf	Boyut	Histolojik Tanı	Glut-1 yoğunluk	Glut-1 yaygınlık	Glut-5 yoğunluk	Glut-5 yaygınlık	Cyclin D1	Bcl-2
62	2806	HB	381934	2009	Eks	74	K	sağ	-	İDK	1	9	1	32	49	2
63	3308	FA	134928	2009	Eks	64	K	sağ	-	İDK	1	16	1	32	54	3
64	4101	CU	120543	2009	Lum	48	K	sol	-	İDK	1	31	1	72	52	0
65	4289	HG	388882	2009	Lum	45	K	sol	-	İDK	0	0	1	22	62	0
66	4382	RB	381549	2009	Eks	43	K	sol	-	İDK	1	12	1	25	11	0
67	4529	TB	47170	2009	Lum	46	K	sol	-	İDK	1	15	3	90	22	22
68	5860	ND	396195	2009	Eks	33	K	sol	-	İDK	1	14	3	90	28	0
69	6311	HB	392256	2009	Eks	61	K	sağ	-	İDK	1	5	2	89	0	0
70	6399	TS	374348	2009	Mast	68	K	sağ	-	İDK	3	25	3	95	21	0
71	9655	EÇ	180823	2009	Mast	69	K	sağ	-	İDK	1	12	2	65	42	8
72	778	İA	98962	2007	Eks	36	K	sol	-	BM	1	14	1	20	0	2
73	2116	NA	281101	2007	Eks	27	K	bil	-	BM	1	11	1	5	0	2
74	2653	BA	284114	2007	Mast	49	K	sol	-	BM	2	16	2	15	3	65
75	4760	GK	17730	2007	Eks	53	K	bil	-	BM	0	0	0	0	0	17
76	7553	MA	89691	2007	Eks	53	K	sol	-	BM	2	41	2	12	0	61
77	4031	ES	387420	2009	MP	49	K	bil	-	BM	0	0	0	0	0	60

**Yaş:** Hastanın yaşı, **Taraf:** Spesmen tarafı, **BY:** Boyut, ADH ve DCIS tanılı olgulardaki lezyonun en büyük boyutunun çapı **Histolojik Tanı:**, ADH: Atipik duktal hiperplazi DCIS: Duktal karsinoma insitu İDK: İnvaziv duktal karsinom BM: Benign meme Eks: Eksizyonel biyopsi Lum: Lumpektomi Mast: Mastektomi MK: Meme küçültme MP: Mamoplasti VB: Vakum biyopsi Hb: Hazır blok İns: İnsizyonel biyopsi Byb: Biyopsi **Glut-1 boyanma yoğunluğu:** (0=boyanma yok,1=+ /+++boyanma, 2=++/+++boyanma. 3=+++ /+++boyanma), **Glut-1 boyanma yaygınlığı:** Glut-1 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Glut-5 boyanma yoğunluğu:** (0=boyanma yok,1=+ /+++boyanma,2=++/+++boyanma.3=+++ /+++boyanma), **Glut-5 boyanma yaygınlığı:** Glut-5 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Cyclin D1:**Cyclin D1 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Bcl-2:** Bcl-2 ile boyanan hücre sayısı(yüzde) **Ki-67:** Ki-67 ile boyanan hücre sayısı (yüzde).

**Tablo 25. (devamı) Olgu gruplarında immunohistokimyasal boyanma özellikleri, ADH ve DCIS tanılı olgularda boyut ölçümü**

Sıra	Biyopsi	Ad	Protokol	Operasyon	Spesmen tipi	Yaş	Cinsiyet	Taraf	Boyut	Histolojik	Glut-1	Glut-1	Glut-5	Glut-5	Cyclin	Bcl-2
78	4230	GB	384472	2009	Eks	53	K	sağ	-	BM	1	2	0	0	0	82
79	5921	SY	44827	2009	Eks	36	K	sol	-	BM	0	0	0	0	8	46
80	5991	MA	396868	2009	MK	44	K	bil	-	BM	0	0	0	0	0	65
81	6331	AK	395213	2009	Eks	54	K	sağ	-	BM	1	8	1	5	2	21
82	6921	DA	401827	2009	Eks	20	K	bil	-	BM	1	10	0	0	2	15
83	6971	BÖ	238606	2009	Eks	47	K	bil	-	BM	0	0	0	0	0	75
84	7233	Nİ	402275	2009	Eks	27	K	bil	-	BM	0	0	0	0	0	13
85	8211	SH	401349	2009	Eks	47	K	sol	-	BM	2	10	2	70	2	41
86	8756	ÖG	407545	2009	MK	36	K	bil	-	BM	1	7	2	45	0	6
87	8962	SD	39339	2009	VB	52	K	sol	-	BM	2	18	0	0	28	49
88	9369	GG	335414	2009	Lum	48	K	sol	-	BM	0	0	1	3	0	72
89	9547	SA	3136	2009	Eks	57	K	sağ	-	BM	0	0	2	5	6	80
90	10052	HG	412656	2009	Eks	25	K	sağ	-	BM	2	18	2	10	0	40
91	10058	GD	85797	2009	Eks	40	K	sol	-	BM	1	9	0	0	3	98

**Yaş:** Hastanın yaşı, **Taraf:** Spesmen tarafı, **BY:** Boyut, ADH ve DCIS tanılı olgulardaki lezyonun en büyük boyutunun çapı **Histolojik Tanı:**, ADH: Atipik duktal hiperplazi DCIS: Duktal karsinoma insitu İDK: İnvaziv duktal karsinom BM: Benign meme Eks: Eksizyonel biyopsi Lum: Lumppektomi Mast: Mastektomi MK: Meme küçültme MP: Mamoplasti VB: Vakum biyopsi Hb: Hazır blok İns: İnsizyonel biyopsi Byb: Biyopsi **Glut-1 boyanma yoğunluğu:** (0=boyanma yok,1=+ /+++boyanma, 2=++/+++boyanma. 3=+++ /+++boyanma), **Glut-1 boyanma yaygınlığı:** Glut-1 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Glut-5 boyanma yoğunluğu:** (0=boyanma yok,1=+ /+++boyanma,2=++/+++boyanma.3=+++ /+++boyanma), **Glut-5 boyanma yaygınlığı:** Glut-5 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Cyclin D1:**Cyclin D1 ile boyanan hücre sayısı(yüzde), **Bcl-2:** Bcl-2 ile boyanan hücre sayısı(yüzde) **Ki-67:** Ki-67 ile boyanan hücre sayısı (yüzde).

## TARTIŞMA

İnvaziv meme kanserlerinin gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olarak duktus ve lobülüslerin içindeki epitel hiperplazileri düşünülmektedir (1-3). Epitelyal hiperplazinin şiddeti ve atipisi ile orantılı olarak invaziv karsinom gelişme riski de artmaktadır (3). Hiperplazik değişikliklerden ADH bazen 'low grade' insitu duktal karsinom ile karışabilir (3-5).

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na, 01.09.2000-25.02.2010 tarihleri arasında histopatolojik tetkik amacıyla gönderilmiş 91 meme biyopsisinin 27'si ADH, 24'ü DCIS tanıli olgulardır. Ayrıca kontrol amacıyla 20 BM dokusu, 20 İDK tanıli olgu çalışılmıştır.

Atipik duktal hiperplazi tanıli olgularda yaş ortalaması 28-69 (ort. 41 SD±10,11) olup, DCIS grubunda 37-70 (ort. 40 SD±10,59) dir. ADH tanıli olgu grubunda yaş dağılımı literatür ile uyumluluk göstermekte olup, DCIS grubunda literatürde bildirilenlere göre daha geniş yaş dağılımı izlenmektedir (30).

Atipik duktal hiperplazi tanıli olgularda 27 olgunun 15'inde lezyon sağ memede olup (%56), 12'sinde sol memededir (%44). Literatürlerde ise daha çok sol memede olduğu bildirilmiştir. Bu uyumsuzluk olgu sayımızın sınırlı sayıda olup tüm toplumu temsil etmemesine bağlı olabilir (31).

Duktal karsinoma insitu tanıli 24 olgunun 12'sinde tümör sağ memededir (%50), 10'unda da sol memededir (%42). Bu dağılım da bildirilenler ile uyumluluk göstermemektedir (31). Bu farklılık olgularımızın sınırlı sayıda olup tüm toplumu temsil etmemesine bağlı olabilir.

Atipik duktal hiperplazi ve DCIS tanılı olgularda lezyonun tuttuğu bir veya daha fazla duktus ya da duktülüs seviyesinde enine kesitte 2 mm çapında total ölçüm tanıda önemlidir. Bazı otörler bir veya daha fazla tam tutulum izlenen duktus/duktusların çapraz kesitlerinin toplamda 2 mm veya daha düşük olmasıyla ADH tanısı vermektedir. Kanalların longitudinal segmentlerine 2 mm kuralı uygulanmamaktadır. Bu düşünceye göre TDLU'de tutulan en geniş duktus dikkate alınmayıp lezyonun maksimum total çapı ölçülmektedir (30). Biz bu savunulan düşünceden farklı olarak ADH ve nekrozsuz DCIS lezyonlarında TDLU'da lezyonlu duktuslardan maksimum en geniş tutulum gösteren duktusun transvers çapını ölçtük. DCIS olgu gruplarında nekroz içermeyen duktusda lezyonun minimum çapı 0,09 mm olarak ölçülmüştür. Ancak bizim olgularda 2 mm' den küçük çapa sahip olanlar belirgin nükleer atipi ve nükleole sahipti. ADH tanılı olgular içinde lezyonun tuttuğu duktusun en geniş çapı 1,76 mm ölçüldü. ADH tanılı olgularda tutulan duktuslardan en büyük çapa sahip olanlar ortalama (0,45±0,37mm) DCIS tanılı olgularda ise ortalama (1,05±0,92mm) ölçülmüş olup, iki tanı grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0.01). Bu tarzda morfometrik değerlendirme yapan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bazı yazarlar bu 2 mm gerekliliğini desteklemesi için tümör hücrelerinin in vivo şartlarda 2 mm, in-vitroda ise 4 mm 'ye kadar avasküler bir küre olarak büyüyebildiklerini göstermiştir (33). Bu büyüklükler beslenme için pasif difüzyonun ve atık ürünlerin uzaklaştırılması için fiziksel limit olarak bahsedilmektedir. Bu büyüklüğün ötesine geçmek için, tümör hücreleri malign proliferasyon için önemli bir özellik olan anjiyogenezi uyarma yeteneğine sahip olmalıdır. Bu literatür bilgisine (34) dayanarak çalışmamızdaki ölçümlerde DCIS tanılı olguların nekrozsuz duktusları seçilmiştir.

Çok yakın benzerlikler görünen durumlarda (ADH ve DCIS gibi) morfolojik kriterler yetersiz kalabilir. Karsinoma dönüşme oranları ve tedavi protokolleri farklı olan lezyonların ayrımı önemlidir (1,3,6,7). Sınırdaki meme lezyonlarının yorumlanmasında gözlemciler arası değişkenlik tanıda sorunlar yaratmaktadır. Bu lezyonların ayrımında morfolojik kriterler dışında objektif ve somut kanıtlara ihtiyaç vardır. İmmunohistokimyasal çalışmalar bu yöntemlerden biridir (78).

Düşük grade DCIS tanısı için minimal morfolojik kriterler üzerine bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bir DCIS'ı UDH ya da ADH'den ayıran, morfolojik bir fark mıdır, ya da herhangi bir immun belirleyici ile ADH ve DCIS'ı ayırmak mümkün müdür? Biz bu amaçla immunohistokimyasal belirleyicilerden Glut-1, Glut-5, Cyclin D1, Bcl-2, Ki-67, p-53 ve

lamininden faydalandık. Antikorlarımızı boyanma yaygınlığı ve yoğunluğuna göre ayrı ayrı değerlendirdik.

Glut-1 ile yapılan çalışmalarda en yüksek boyanma yaygınlığı DCIS tanılı olgularda gözlenirken, azalan sırayla İDK ve ADH grubunda olmuştur. En düşük yaygınlık ise BM dokusunda izlenmiştir. Boyanma yaygınlığı açısından 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0.087$ ). ROC eğrisi ile yapılan analizlerde Glut-1 ile boyanma yaygınlığının ADH'ı benign meme dokusundan ( $p=0,093$ ), ayrıca ADH'ı DCIS'tan ayırmada kullanımının anlamlı olmadığı bulunmuştur( $p=0,706$ ). Grover-Mc Kay ve ark'nın (42) çalışmasında meme kanser hücresinde invazivlik arttıkça Glut-1 boyanmasının arttığı ifade edilmektedir. Bizim çalışmamızda ise böyle bir uyumluluk gözlenmemiştir. Li J, Yang SJ ve ark.'ları ise Glut-1' i normal meme dokusunda saptamayıp İDK'da ekspresyonun arttığını ve meme malignitelerinin erken tanısında kullanılabileceğini söylemektedir (79). Diğer bir çalışmada ise Younes M. ve ark.'ları Glut1 ekspresyonunun meme kanserlerinde yüksek derece ve proliferatif aktivite ile arttığını söylemektedir (80). Bu bulgular bizim sonuçlarımızla uyumluluk göstermemektedir. Grover-Mc Kay ve arkadaşları ise Glut-1 in meme kanser hücrelerinde yüksek oranda boyandığını ifade etmektedir (42). Diğer bir çalışmada ise Glut-1 ekspresyonundaki değişikliklerin glukoz transportu, büyüme oranı, transformasyon ve malignite ile ilişkili olarak arttığı belirtilmektedir. Buna göre Glut-1 ile sağlıklı meme dokusunda ya hafifçe pozitif ya da negatif boyanma vardır (79). Younes M. ve ark.'nın çalışmasında ise normal memede duktal epitelde zayıf Glut-1, İDK' da ise artmış Glut-1 ekspresyonu vardır (80).

Bazı yazarlar endometriyumun premalign ve malign lezyonlarında Glut-1' i çalışmış olup, Glut-1'in birçok tümörde glukozun hücre içine geçişinden sorumlu olduğu ve daha agresif tümörlerde daha fazla glukoz ihtiyacı bulunduğundan Glut-1 pozitifliğinin kötü prognozu gösterdiği sonucuna varmıştır. Ayrıca aynı yazarlar Glut-1'in bizim bulgularımızdan farklı olarak endometriyumun premalign ve malign lezyonlarının ayırımında yardımcı olduğu sonucuna varmışlardır (81). Bizim çalışmamızda memenin premalign ve malign lezyonlarının ayırıcı tanısında faydalı olmamıştır. Yasufumi Kato ve ark.'nın çalışmasında ise, Glut-1 reaktif mezotel hücreleri ile malign mezotelyoma ayırımında kullanılmış olup benign ve malign ayırımında sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bulunmuştur (82).

Glut-1 boyanma yoğunluğu açısından en yüksek pozitiflik ADH'lı olgularda izlenmiş olup, sırasıyla İDK, DCIS ve BM'de görülmüştür. Bu fark istatistiki olarak kimi gözlerde sayı çok düşük olduğu için anlamlı olmamakla birlikte, ADH, DCIS ve İDK'da BM'ye göre artmış



boyanma yoğunluğu izlenmesi nedeniyle hücre atipisi ve malignite potansiyeli ile boyanma yaygınlığı arasında direkt bir ilişki kurulamamıştır. Bu konuda literatür sınırlıdır.

Glut-5 ile çalışmamızda boyanma yaygınlığı en yüksek İDK ve azalan sırayla DCIS ve ADH'da görülmüştür. En düşük boyanma yaygınlığı BM'de saptanmıştır. Glut-5 ile boyanmada DCIS ve İDK daki boyanma yaygınlığı, BM dokusu ve ADH olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Veriler ROC eğrisiyle analiz edildiğinde Glut-5 ile boyanma yaygınlığının, %3.5 kesim noktası alındığında 0,75 duyarlık ve 0,70 özgüllük ile BM'i ADH'dan ( $p = 0,032$ ), %16.0 kesim noktası alındığında 0,70 duyarlık ve 0,77 özgüllük ile ADH'yı DCIS'dan ayırabileceği bulunmuştur ( $p = 0,017$ ). Bu konuda literatüre rastlanmadığından bulgularımız literatür bilgisiyle karşılaştırılamamıştır. Ancak bizim çalışmamızda normal meme epiteli ve İDK' daki boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu Alejandro G. ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzerdir. Bu çalışmada 12 normal meme dokusu +++ boyanma yoğunluğu üzerinden değerlendirilmiş 5'inde ++ boyanma izlenmiş, İDK tanılı 33 vakanın 28'inde +/+++ boyanma izlenmiştir (72). Bizim çalışmamızda benign meme dokularının %9,5'inde boyanma izlenmiş olup İDK tanılı olguların %63,95'inde boyanma görülmüştür. Ancak S.Pılar ve ark.'nın hücre kültürleriyle yaptığı çalışmada Glut-5'in normal memede boyanmadığı, meme kanserlerinde boyandığı bulunmuştur. Bulgular normal meme epitelinin boyanması ile ilgili olarak bizim çalışma sonuçlarıyla uyumluluk göstermemekte iken meme kanser hücrelerindeki boyanması uyumluluk göstermektedir (48).

Glut-5 ile boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında en büyük pozitif boyanma oranı İDK tanısı alanlarda, en küçük pozitif boyanma oranının BM dokusunda olduğu gözlenmiştir. Glut-5 ile boyanma yoğunluğu açısından tanı grupları arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur ( $\chi^2 = 13,84$ ,  $p = 0,003$ ). Sonuçlarımız Alejandro G. ve ark.'nın bulgularıyla uyumluluk göstermektedir (72).

Cyclin D1 ile çalışmamızda boyanma yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde en yüksek DCIS ve sırasıyla İDK, ADH takip etmektedir. En düşük boyanma yaygınlığı BM grubunda saptanmıştır. Cyclin D1 ile DCIS ve İDK' daki boyanma yaygınlığı BM ve ADH'lı olgulardan istatistiki açıdan anlamlı olarak farklıdır ( $p < 0,01$ ). Cyclin D1 boyanma yaygınlığı ROC eğrisiyle analiz edildiğinde %4,5 kesim noktası alındığında 0,96 duyarlık, 0,85 özgüllük ile BM dokusu ile ADH ( $p < 0,01$ ) ve %23 kesim noktası alındığında 0,75 duyarlık, 0,78 özgüllük ile ADH ile DCIS ayırımında anlamlı olduğu bulunmuştur. ( $p < 0,01$ )

Cyclin D1 boyanma yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde ise en yüksek pozitif boyanma oranı ADH grubunda gözlenirken bunu İDK ve DCIS grupları takip etmektedir. En

düşük pozitif boyanma oranı BM'de gözlenmiştir. Cyclin D1 ile boyanma yoğunluğu açısından kimi gözlerde sayı çok küçük olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır, ancak bulgular literatür bilgisiyle karşılaştırılmıştır.

Bazı kaynaklar Cyclin D1'in ADH olgularının %27-57'inde ekspresyon artışı gösterdiğini, orta gradeli DCIS'larda amplifikasyon oranının %20 oranında olduğunu belirtmektedir. İnvaziv meme kanserlerinde ise düşük histolojik grade ile ilişkilidir (26). Heffelfinger ve ark.'nın bir çalışmasında Cyclin D1'in preinvaziv meme lezyonlarında mikrodamar yoğunluğunu düzenlediği ve bu lezyonlarda eksprese edildiği belirtilmektedir (83). Bunlar bizim bulgularımızla uyumluluk göstermektedir. Kim HJ, ve ark.'nın çalışmasında UDH, ADH ve DCIS tanılı olgular içinde en yüksek pozitif boyanma oranı DCIS tanılı olgularda görülmüş olup bizim sonuçlarımızla benzerdir (84). Yoshihisa Umekita ve ark.'nın çalışmasında bizim sonuçlarımızla benzer şekilde en yüksek oranda boyanma yüzdesi DCIS tanılı olgularda görülmüş olup, İDK'da DCIS'dan daha düşük oranda boyanma izlenmiştir. Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak ADH ve BM dokusunda hiçbir olguda boyanma izlenmemiştir. Oysa bizim çalışmamızda ADH ve BM grubunda düşükte olsa boyanma izlenmiştir, ancak yine de ROC eğrisiyle analiz edildiğinde ADH ve DCIS arasında ayırıcı değeri olduğu bulunmuştur. Yoshihisa ve ark.'nın çalışmalarının sonucunda karsinogenezin erken evresinde Cyclin D1 ekspresyonunun önemli olabileceğini ve immunohistokimyasal olarak Cyclin D1 ekspresyonunun saptanmasının belki de 'low grade' DCIS' ları ADH'dan ayırt etmekte yardımcı olabileceği düşünülmektedir (71). Biz çalışmamızda boyanma yaygınlığı açısından Cyclin D1'in ADH ve DCIS ayırımında faydalı olabileceğini düşündük.

Bcl- 2 ile boyanma yaygınlığı açısından değerlendirdiğimizde en yüksek boyanma BM'de izlenmiş olup bunu ADH ve DCIS takip etmektedir. En düşük oranda boyanma İDK'da görülmüştür. Boyanma yaygınlığı olgu grupları arasında karşılaştırıldığında BM dokusuyla diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Ancak ROC eğrisiyle analiz edildiğinde %4,0 kesim noktası alındığında 0,78 duyarlık ve 0,10 özgüllük ile BM'yi ADH'dan ayırabileceği ancak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $p=0,026$ ). ADH ve DCIS ayırıcı tanısı için yapılan ROC analizinde Bcl-2 ile boyanma yaygınlığının ADH'ı DCIS'dan ayırmada kullanımının anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Bcl-2 boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında ise en yüksek pozitif boyanma oranının BM grubunda, takiben ADH ve DCIS'ta görülmüş olup en düşük boyanma

yoğunluğu İDK grubunda görülmüştür. Bcl-2 ile boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında 4 grup arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. ( $\chi^2=17,884$ ,  $p<0,01$ )

Bu bulgularımız literatür bilgisiyle karşılaştırıldığında, Paolo V. ve ark'nın (67) yaptığı çalışmada normal meme dokularının %90'ı Bcl-2 ile pozitif boyanmış olup bizim bulgularımızla uyumluluk göstermektedir. Aynı çalışmada ADH tanılı olguların tamamında, DCIS tanılı (intermediate) olguların %70'inde boyanma izlenmiş olup bizim bulgularımızla uyumluluk göstermektedir. Otörler DCIS'ları gradeleyerek incelemiş olup bizim çalışmamızda DCIS'lar gradelenmemiştir. Otörler İDK tanılı vakaları çalışmaya almamıştır. Bir başka çalışmada ise İDK'da Bcl-2 kaybı olduğu belirtilmektedir ve bu bulgu bizim sonuçlarımızla uyumludur (85).

Ki-67 ile boyanma yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde en yüksek oranda boyanma yaygınlığı DCIS tanılı olgularda izlenirken, sırasıyla ADH ve İDK tanılı olgularda izlenmiş olup, en düşük boyanma yaygınlığı BM dokularında izlenmektedir. Ki-67 ile boyanma yaygınlığı açısından DCIS'lı olgularda diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı fark görülmüştür ( $p<0,01$ ). ROC analizi ile boyanma yaygınlığı açısından %0,5 kesim noktası alındığında 0,89 duyarlık ve 0,70 özgüllük ile BM ve ADH ( $p<0,01$ ), %20,05 kesim noktası alındığında 0,79 duyarlık ve 0,70 özgüllük ile ADH ve DCIS ayırıcı tanısında Ki-67 ile değerlendirme yapılabileceği bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Bazı yazarlar normal duktus hücre ve lobüllerinde %10'dan az oranda Ki-67/mib-1 ekspresyonu görüldüğünü belirtmektedir. Uyumlu olarak bizim çalışmamızda da BM dokusunda %6 oranında boyanma görülmüştür. Bu çalışmada ADH ve DCIS'ların hepsinde, Ki-67 ve mib-1 ile düşük proliferatif indeks bulunmuştur (67). Çalışmamızda ise en yüksek oranda boyanma DCIS ve ADH tanılı olgularda görülmüş olup bu bulgu literatür bilgisi ile uyumluluk göstermemektedir. Diğer bir çalışmada, Ki-67'nin İDK da yüksek oranda boyandığı belirtilmekte olup, bu bulgu bizim sonuçlarımızla uyumluluk göstermemektedir (86). Çalışmamızdaki İDK tanılı olguların Ki-67 ile yüksek oranda boyanmaması parafin bloklardaki dokuların antijenite kaybına bağlı olabilir.

Ki-67 ile boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında en yüksek DCIS tanılı olgularda izlenirken, bunu takiben ADH ve BM tanılı olgularda izlenmektedir. En düşük boyanma yoğunluğu İDK'lı olgularda izlenmektedir. Ki-67 ile boyanma yoğunluğu açısından olgu grupları arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur ( $\chi^2=40,92$ ,  $p<0,01$ ). Ki-67 ile boyanma yoğunluğunu değerlendiren bir literatür bilgisine rastlanmamıştır.

p-53 ile boyanma yaygınlığı açısından değerlendirdiğimizde en yüksek boyanma yaygınlığı DCIS tanılı olgularda izlenmekte olup, takiben İDK ve ADH tanılı olgularda görülmektedir. En düşük boyanma yaygınlığı BM tanılı olgularda izlenmektedir. Boyanma yaygınlığı açısından DCIS tanılı grup ile diğer gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı fark gözlenmiştir ( $p<0.01$ ). ROC eğrisi ile %0.5 kesim noktası alındığında 0.60 duyarlık ve 0,95 özgüllük ile BM ve ADH ( $p=0,003$ ), ayrıca %1,5 kesim noktası alındığında 0,83 duyarlık ve 0,52 özgüllük ADH ve DCIS ayırıcı tanısında istatistiki açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur. ( $p=0,017$ )

Bazı yazarlar BM ve ADH'da p-53 boyanması izlenmediğini ve p-53' ün sporadik meme kanserlerinde agresif klinik gidiş ile ilişkili tümör supresor gen olduğunu söyler (31), bizim çalışmamızda ise BM dokusunda %0,95 boyanma, ADH' da %5,074, IDK da %5,1 oranında boyanma saptanmıştır. Bu bulgular literatür ile boyanma oranları açısından uyumluluk göstermemektedir. Paola V. ve ark.'nın çalışmasında p-53 ile BM dokusunda ve ADH'da hiç boyanma izlenmezken, İDK'da boyanma yüzdesi yüksek bulunmuş olup (67), bizim bulgularımızla uyumluluk göstermemektedir. Ayrıca Kang JH ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada p-53 mutasyonunun ADH aşamasında ortaya çıktığını söylemektedir. Bu bulgu bizim bulgularımızla uyumluluk göstermektedir (87). Heffelfinger ve ark.' nin çalışmasında (83) p-53'ün preinvaziv meme lezyonlarında mikrodamar yoğunluğunu düzenlediğini ve bu lezyonlarda eksprese edildiğini söyler. Bunlar bizim sonuçlarımızla uyumluluk göstermektedir. Diğer bir çalışmada ise BM dokusu da dahil olmak üzere tüm benign ve malign lezyonlarda p-53 pozitifliği görülmüştür (88). Yazarlar p-53 pozitifliğinin çalışmalar arasında farklılıklar göstermesinin dokuların taze veya formalin fikse olup olmamasına, kullanılan antikör tipine, tespit yönteminde ve boyanma yöntemlerindeki farklılıklara bağlı olabileceğini düşünmektedirler (88,89). Çalışmamızdaki İDK tanılı olgularda p-53 ile DCIS tanılı olgulara göre daha düşük boyanma boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu görülmesi parafin bloklardaki dokuların antijenite kaybına bağlı olabilir.

p-53 ile boyanma yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde en yüksek boyanma yoğunluğu DCIS tanılı olgularda izlenmekte olup, takiben ADH ve İDK tanılı olgularda görülmektedir. En düşük boyanma yoğunluğu BM dokularında izlenmektedir. p-53 ile boyanma yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde en yüksek boyanma yoğunluğu DCIS, en düşük boyanma yoğunluğu BM dokularında izlenmektedir. p-53 ile boyanma oranları açısından 4 grup arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. ( $\chi^2=37,50$ ,  $p<0.01$ )

Örneklememiz tüm toplumu temsil eden bir örneklem olmadığı için tüm immunohistokimyasal belirteçlerin boyanma yüzdeleri ile ilgili verdiğimiz kesim noktalarının kullanılması doğru olmayacaktır. Tanı koydurucu değeri olduğunu söylediğimiz antikorlarla boyanma ile morfolojik değerlendirme birlikte yapılmalıdır.

## SONUÇLAR

“Sınırdaki” meme lezyonlarının tanısındaki fikir birliği eksikliği yarım yüzyıldan fazla süredir bir problem olarak tanımlanmaktadır. Sınırdaki meme lezyonlarının yorumlanmasında gözlemciler arası değişkenlik meme kanseri üzerine epidemiyolojik ve klinik çalışmalar ve bunların sonuçları açasından önemli anlamlar taşır.

İnvaziv meme karsinomu geliştirmesi için risk altında bir kadını tanımlayabilecek morfolojik bir faktör arayışında, patoloğlar geçmiş yıllarda birçok lezyonu gözden geçirmiştir. İnvaziv meme karsinomlarının gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olarak duktus ve lobulüslerin içindeki epitel hiperplazileri düşünölmektedir.

İnvaziv meme karsinomu gelişimi için çeşitli risk faktörleri arasında, ADH varolan en yüksek rölatif risklerden biri olarak görölmektedir. ADH'nın düşük grade DCIS'dan ayırımında gözlemciler arası farklılığın büyüklüğü sebebiyle, ADH meme patolojilerinde en tartışmalı durum olarak kalmaktadır.

Kanser gelişim riski sırasıyla UDH'da 1,5-2 kat, ADH'da 4-5 kat, DCIS'da 8-10 kattır.

Duktal karsinoma insitu' nun tanı kriterleri farklı merkezlerde geniş ölçüde değişiklik göstermektedir. Bu amaçla yapılmış ve gittikçe artan çalışmaların amacı bu lezyonların ayırıcı tanısına yardımcı olmaktır. Lezyonların ayırımı ve erken tanısı önemlidir, çünkü invaziv karsinoma ilerleme açasından farklı risk oranları ve farklı tedavi protokolleri vardır.

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda ADH ve DCIS tanısı almış olgular, kontrol olarak BM ve İDK tanısı almış olgularla birlikte yeniden değerlendirilip, immunohistokimyasal belirleyiciler eşliğinde morfometrik olarak incelenerek yeni kriterlerle ADH ve DCIS ayırıcı tanısını yapabilmeyi amaçladık.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz temel sonuçlar şunlardır;

- 1) ADH ve DCIS tanılı olgu gruplarında lezyonun izlendiği TDLU'da lezyonun maksimum en geniş tutulum gösterdiği duktusun transvers çapı ölçülmüş olup, DCIS'li olgularda ölçülen maksimum lezyon çapı ADH'li olgulardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- 2) Glut-1 ile boyanma yaygınlığı açısından 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Glut-1' in BM, ADH ve DCIS ayırıcı tanısında kullanımı anlamlı bulunmamıştır. Glut-1 ile boyanma yoğunluğu açısından baktığımızda gruplar arasındaki fark istatistiki olarak kimi gözlerde sayı çok düşük olduğu için anlamlı değildir. Glut-1 ile ilgili çalışmamızda ADH ile DCIS ayırımına yönelik sonuç alamadık.
- 3) Glut-5 ile boyanmada İDK ve DCIS'daki boyanma yaygınlığı, BM dokusu ve ADH olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Glut-5'in BM, ADH ve DCIS gruplarının ayırıcı tanısında kullanımının anlamlı olduğu bulunmuştur. Glut-5 ile boyanma yoğunluğu açısından tanı grupları arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür.
- 4) Cyclin D1 ile boyanmada DCIS ve İDK' daki boyanma yaygınlığı BM dokuları ve ADH olgularından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Cyclin D1'in BM, ADH ve DCIS gruplarının ayırıcı tanısında kullanımının anlamlı olduğu bulunmuştur. Cyclin D1 ile boyanma yoğunluğu açısından kimi gözlerde sayı çok küçük olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.
- 5) Bcl-2 ile boyanma yaygınlığı açısından BM dokusuyla diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. BM'yi ADH'dan ayırabileceği ancak oranın çok düşük olduğu bulunmuştur ADH ve DCIS ayırıcı tanısında Bcl-2'nin ADH'yı DCIS'dan ayırmada kullanımının anlamlı olmadığı bulunmuştur. Bcl-2 ile boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında 4 grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür.
- 6) Ki-67 ile boyanma yaygınlığı açısından DCIS tanılı olgularda diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı fark görüldü. Ki-67' nin BM, ADH ve DCIS gruplarının ayırıcı tanısında kullanımının anlamlı olduğu bulunmuştur. Ki-67 ile boyanma yoğunluğu açısından 4 grup arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur.
- 7) p-53 ile boyanma yaygınlığı açısından DCIS ile diğer gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı fark gözlenmiştir. p-53'ün BM, ADH ve DCIS gruplarının ayırıcı

tanısında kullanımının anlamlı olduğu bulunmuştur. p-53 ile boyanma yoğunluğu açısından 4 grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür.

- 8) İmmunohistokimyasal belirleyicilerle yapılan çalışmalarda ADH ve DCIS' in karşılaştırılmasında Cyclin D1, Glut-5, Ki-67 ve p-53' ün ayırıcı değeri olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). BM ve ADH ayırıcı tanısında Cyclin D1, Ki-67, Glut-5, p-53 ve Bcl-2 nin ayırıcı değeri olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ancak örneklememiz tüm toplumu temsil eden bir örneklem olmadığı için ROC analizinde boyanma yüzdeleri ile ilgili verdiğimiz kesim noktalarının kullanılması doğru olmayacaktır. Tanı koydurucu değeri söylediğimiz antikorlarla boyanma ile morfolojik değerlendirme birlikte yapılmalıdır
- 9) Bu çalışmanın sonucunda morfolojinin immunohistokimyadan daha ön planda olduğunu düşünürüz. Önerimiz ADH ve DCIS gibi ayırıcı tanısı problemlili olan intraduktal proliferatif lezyonlarda histomorfoloji, morfometrik inceleme ile birlikte Glut-5, Cyclin D1, Ki-67 ve p-53' ün kombine kullanımınıdır.



## ÖZET

Memenin sınırdaki duktal neoplastik lezyonları olarak bilinen atipik duktal hiperplaziler ve duktal karsinoma insitu memenin intraduktal proliferatif lezyonları içinde yer almaktadır. Memenin intraduktal proliferasyonları terminal duktal lobuler ünitelerden kaynaklanır ve benign lezyonlarla başlayıp malignite ile sona eren geniş bir spektrumu yansıtır.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na 2000-2010 tarihleri arasında gönderilen, 27 atipik duktal hiperplazi, 24 duktal karsinoma insitu, 20 invaziv duktal karsinom ve 20 benign meme dokusu tanımlı olgu çalışmaya dahil edildi. Her bir olguya ait doku örneğinin immunohistokimyasal belirteçlerle boyanma özellikleri ve KS-300 yazılımı için görüntü analizi yöntemiyle atipik duktal hiperplazi ve duktal karsinoma insitu' lu olgularda lezyonun en geniş tutulum gösterdiği duktusun transvers çapı morfometrik olarak ölçüldü.

Glut-5, Cyclin D1, Ki-67 ve p-53 ile boyanmanın atipik duktal hiperplazi' de benign meme dokusundan anlamlı olarak daha yaygın olduğu bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Boyanma yaygınlığına göre, Glut-5, Cyclin D1, Ki-67 ve p-53' ün duktal karsinoma insitu ve atipik duktal hiperplazi' ayırıcı tanısında kullanımının anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Glut-1 ile boyanma yaygınlığı benign meme, atipik duktal hiperplazi ve duktal karsinoma insitu ayırıcı tanısında anlamlı bulunmamıştır. Bcl-2 ile benign meme dokusunda diğer gruplara göre daha yüksek oranda boyanma yaygınlığı olduğu gözlemlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Ancak Bcl-2 ile boyanma benign meme grubunda atipik duktal hiperplaziye göre daha yaygın olmakla

beraber, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bcl-2'nin ADH'yı DCIS'dan ayırmada kullanımının anlamlı olmadığı bulunmuştur. Glut-5, Bcl-2, Ki-67, p-53 ile boyanma yoğunluklarının hasta grupları arasında anlamlı fark gösterdiği izlenmiştir ( $p<0,01$ ). Glut-1 ve Cyclin D1 ile kimi gözlerde sayı çok küçük olduğu değerlendirme yapılamamıştır.

Duktal karsinoma insitu'lu olgularda ölçülen maksimum lezyon çapı atipik duktal hiperplazi'li olgulardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. ( $1,05\pm0,92$ ,  $0,45\pm0,37$ ,  $p<0,01$ )

Sonuç olarak, atipik duktal hiperplazi ile duktal karsinoma insitu' lu olguların ayırıcı tanısında morfometrik analizin immunohistokimyasal incelemeden daha ayırdettirici olduğu görülmüştür. Bununla birlikte ayırıcı tanı sorunları olan intraduktal proliferatif lezyonların değerlendirilmesinde, morfometrik incelemeye ek olarak Glut-5, Cyclin D1, Ki-67 ve p-53 ile immunohistokimyasal incelemenin kombine kullanımının yarar sağlayacağı düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Atipik duktal hiperplazi, insitu duktal karsinom, ayırıcı tanı, immunohistokimya, morfometri.

## **DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE PRENEOPLASTIC- NEOPLASTIC DUCTAL LESIONS OF BREAST**

### **SUMMARY**

Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as borderline ductal neoplasias of breast have been classified as intraductal proliferative lesions of breast arise from terminale ductal lobular unit and reflects a wide pathological spectrum from benign to malign lesions.

The study grup was composed of 27 atypical ductal hyperplasia, 24 ductal carcinoma in situ and 20 invasive ductal carcinoma specimens and 20 benign breast tissues from University of Trakya, Faculty of Medicine, Department of Pathology , between 2000-2010.

Immunohistochemical staining characteristics by using spesific markers and morphometric features by using KS-300 software image analyser were investigated for each tissue specimen. Transvers diameter of ductus having the maximum infiltration in terminale ductal lobular unit was compared by KS-300 software image analyser for each patients with atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ.

Glut- 5, Cyclin D1, Ki- 67 and p-53 staining were significantly diffuse in atypical ductal hyperplasia patients in comparison to benign breast tissues. (p<0.05)

Staining reaction of Glut-5, Cyclin D1, Ki-67 and p-53 were significantly diffuse in ductal carcinoma in situ patients in comparison atypical ductal hyperplasia. (p<0.05)

Staining pattern of Glut-1 was found to be insignificant to differentiate ADH, ductal carcinoma insitu and benign breast tissues.

Bcl-2 staining was significantly higher in benign breast in comparison to other patient groups ( $p<0,05$ ). Staining pattern of Bcl-2 was found to be more diffuse in benign breast tissues comparing to atypical ductal hyperplasia, but not statistically significant

We demonstrated significant difference in Glut-5, Bcl-2, Ki-67, p-53 staining intensity between all patient groups ( $p<0,01$ ). Glut-1 and Cyclin D1 staining intensity could not be evaluated statistically because of the small number of patients

The maximum diameter of lesion was significantly higher in patients with ductal carcinoma insitu in comparison to atypical ductal hyperplasia, patients ( $1,05\pm0,92$ ,  $0,45\pm0,37$ ,  $p<0.01$ ).

In conclusion, morphometric analyses was found to be able to differentiate the patients with atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma insitu more than immunohistochemical analysis. However, combined evaluation with immunostaining antibodies such as Glut-5, Cyclin D1, Ki-67 and p-53 was thought to be helpful in the evaluation of intraductal proliferative lesions that have differential diagnostic difficulties.

There is need to the further reports from large patient cohorts and multicentric studies that could minimize the interobserver variabilities and statistical problems.

**Keywords:** Atypical ductal hyperplasia, ductal carcinoma insitu, differential diagnosis, morphometry

## KAYNAKLAR

- 1) Sharma S, Hill AD, McDermott EW, O'Higgins NJ. Ductal carcinoma insitu of the breast – current menagement. Eur J Surg Oncol 1997;23(3):191-7.
- 2) Tavassoli FA. General Consideration. In: Tavassoli FA (Ed.). Pathology of the B reast. 2<sup>nd</sup> ed. Stamfordd, Connecticut: Appleton and Lange; 1999.p.27-75.
- 3) Tavassoli FA. Pathology of the B reast. In: Tavassoli FA (Ed.). Ductal Intraepithelial Neoplasia. Pathology of the Breast. 2<sup>nd</sup> ed. Stamfordd, Connecticut: Appleton and Lange; 1999. p.205-23.
- 4) Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA et al. Breast cancer associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. Cancer 1993;71(4):1258-65.
- 5) Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, Fechner RE, Kempson RL, Gelman R et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using stantardized criteria. Am J Surg Pathol 1992;161(2):1133-43.
- 6) Fisher ER, Sass R, Fisher B, Wickerham L, Paik SM. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol 6) I. Intraductal carcinoma (DCIS). Cancer 1986; 57(9):197-208.
- 7) Wetzels HW, Kuijpers HJ, Lane EB, Leigh IM, Troyanovsky SM et all. Basal Cell-specific and hyperproliferation-related keratins in human breast cancer. Am J Pathol 1991;138(3):751-63.
- 8) Donegan WL. History of Breast Cancer . In: Winchester DJ, Winchester DP, Hudis CA, Norton L. (Eds.). In Breast Cancer. Ontario: DC Decker Inc; 2006. p.1-14.
- 9- Beenken SW, Wanger FB, Bland K<. History of the therapy of breast cancer in The Breast. St.Louis: KI Bland and EM Copeland III. Saunders – Elsevier; 2004, p.3-18.

- 10) Stenberg SS. Histology for Pathologists. New York: Raven Pres; 1992. p.71-82.
- 11) Ünal H, Ünal G. Meme Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. s.703-10.
- 12) Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS (Eds.). Cancer of the breast. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, London; 1995. p.22-42.
- 13) Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel cerrahi cilt 1.Türkiye, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. s.537-42.
- 14) Ünal G. Memenin cerrahi anatomisi. Ünal G, Ünal H. Meme hastalıkları. İstanbul: Nobel; 2001.s.11.
- 15) Cooper sir AP. The anatomy and disease of the breast. Philadelphia: Lea and Blanchard; 1999. p.1845.
- 16) Haagensen CD. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD (Eds.). Disease of the breast. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, London: W. B. Saunders; 1986. p.516-76.
- 17) Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Helleman S, Henderson IC, Kinve DW (Eds.). Breast disease. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: J. B Lippincott; 1991. p.1-13.
- 18) Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM (Eds.). The breast comprehensive management of benign and malignant disease. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, London: W. B. Saunders; 1995. p.16-21.
- 19) Ünal G. Memenin cerrahi anatomisi. Ünal G, Ünal H. Meme hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. s.15.
- 20) Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS (Eds.). Cancer of the breast. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, London: W.B.Saunders; 1995. p.16-21.
- 21) Ünal G. Memenin cerrahi anatomisi. Ünal G, Ünal H. Meme hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. s.19-23.
- 22) Sadlier MA, Arnold DH. The anatomy and physiology of the lymphatics of the breast. In: Cody H (Eds.). Sentinel node biopsy. 1<sup>st</sup> ed. London: Martin Dunitz Ltd; 2002.p.11-19.
- 23) Laura C. Collins, Stuart J.Schnitt Breast. In: Stacey E.M (Eds.). Histology for Pathologist. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p.57-69.
- 24) Owen DA. Alimentary tract. In: Mills ES(Ed.). Histology For Pathologists. 3th Ed. Philadelphia:Lippincott William and Wilkins; 2007. Ch 2,p. 57–71.
- 25) Sharkley FS, Allred DC, Valente Ph T. Breast. In: Damjanov J, Linder J,Mosby (Eds.). Anderson's Pathology Year Book. 10<sup>th</sup> ed. St . Louis; 1996. p.2354-85.
- 26- Tavassoli FA, Hoefler H, Rosai J, Holland R, Ellis IO. Intraductal proliferative lesions. In: Tavassoli FA,Devilee P (Eds.). World Health Organization Classifikasyon of tumours. Pathology and genetik of tumors of the breast and Female genital organs. Lyon: IARC Pres; 2003. p.63-73.

- 27- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. Prognostic factors in breast cancer college of american pathologists consensus statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124(7):966-78.
- 28- Nagle RB, Böcker W, Davis JR, Heid HW, Kaufmann M, Lucas DO, Jarasch ED. Characterization of breast carcinomas by two monoclonal antibodies distinguishing myoepithelial from luminal epithelial cells. J Histocem Cytochem 1986;34(7):869-81.
- 29- Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilki H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. Arch Intern Med 2001;160(7):953-8.
- 30- Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ, consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ the consensus conference com. Philadelphia (April 25–28, 1997).
- 31- Tavassoli FA. Ductal Intraepithelial Neoplasia: In Risk Factors for subsequent Development of Invasive Carcinoma. In: Tavassoli FA (Eds.). Pathology of the Breast. 2nd ed. Stamford: Appleton-Lange; 1999. P.205-325.
- 32- F.A Tavassoli. Ductal carcinoma insitu: Introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. Mod Pathol 1998;11(2):140-154)
- 33- Gimbrone MA, Leapman SB, Cotran RS, Folkman J. Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularization. J Exp Med 1972;136(2):261-76.
- 34- Weidner N. Intratumor Microvessel Density as a Prognostic Factor in Cancer. Am J Pathol 1995;147(1):9-19.
- 35- Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. Cancer 1985;55(11):2698-708.
- 36- Rosen. P.P. Ductal Hyperplasia: Usual and Atypical, Intraductal Carcinoma, Invasive Duct Carcinoma Assessment of prognosis, morfologic prognostic markers, and Tumor Growth rate In: Rosen's Breast Pathology 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins;2009.p.230-264, p.285-351, p.358-616.
- 37- Tavasolli FA, Devilee P. Invasive breast carcinoma In:World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.p.10-48
- 38- Parkin DW, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000 [mini review] . Int. J Cancer 2001;94:153–156.
- 39- Zimman R, Burke M, Young N, Solomides C, Bibbo M. Diagnostic utility of Glut 1 and CA 15-3 in discriminating adenocarcinoma from hepatocellular carcinoma in liver tumors biopsied by fine-needle aspiration. Cancer 2002;96(1):53-57.
- 40- Froehner SC, Davies A, Baldwin SA, Lienhard GE. The bloodnerve barrier is rich in glucose transporter. J Neurocytol 1998;17(2):173-78.

- 41- Cantuaria G, Magalhaes A, Penalver M, Angioli R, Braunschweiger P, Gomez-Martin O et al. Expression of GLUT-1 glucose transporter in borderline and malignant epithelial tumors of ovary. *Gynecol Oncol* 2000;79(1):33-37.
- 42- Grover-McKay M, Walsh AS, Seftor AE, Thomas AP, Hendrix JCM. Role for glucose transporter 1 protein in human breast cancer. *Pathol Oncol Res* 1998;4(2):115-120.
- 43- Concha II, Velasquez FV, Martinez JM, Angulo C, Droppelmann A, Reyes AM, Slebe JC, Vera JC, Golde DW. Human erythrocytes express GLUT5 and transport fructose. *Blood* 1997;89(11):4190-5.
- 44- Medina RA, Owen GI. Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biol Res* 2002;35(1):9-26.
- 45- Funari VA, Crandall JE, Tolan DR. Fructose metabolism in the cerebellum. *Cerebellum* 2007;6(2):130-40.
- 46- Gonzales GF. Function of seminal vesicles and their role on male fertility. *Asian J Androl* 2001;3(4):251-8.
- 47- Gonzales GF, Villena A. True corrected seminal fructose level: a better marker of the function of seminal vesicles in infertile men. *Int J Androl* 2001;24(5):55-60.
- 48- Zamora-León S P, Golde DW, Concha II, Rivas CI, Delgado-López F, Baselga J, Nualart F, Vera J C. Expression of the fructose transporter GLUT5 in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93(5):1847-52.
- 49- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 2005. p.739-41.
- 50- Fu M, Wang C, Li Z, Sakamaki T, Pestell RG. Cyclin D1: Normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004;145(12):5439-47.
- 51- Donnellan R, Chetty R. Cyclin D1 and human neoplasia [review]. *J Clin Pathol* 1998;51(1): 1-7.
- 52- Pines J. Cyclins and cyclin dependent kinase: theme and variations. *Advances in Cancer Research* 1995;66:185-213)
- 53- Kumar V, Cotran R S, Robbins S L (Çevikbaş U çeviri). *Temel Patoloji*. 7. Baskı, İstanbul: Nobel; 2003.s.191.
- 54- Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: Regulators of cell death. *Blood* 1992;80(4):879-86.
- 55- Lu QL, Poulson R, Wong L, Hanby AM. Bcl-2 expression in adult and embryonic non-hematopoietic tissues. *J Pathol* 1993;169(4):431-37.
- 56- Saborin JC, Martin A, Baruch J, Truc JB, Gompel A, Poitout P. Bcl-2 expression in normal breast tissue during the menstrual cycle. *Int J Cancer* 1994;59(1):1-6.



- 57- Eissa S, Labib R, Khalifa A, Swelam N, Khalil F, El-Shenawy MA. Regulator of apoptosis in human breast cancer. *Clin Biochem* 1999;32(5):321-26.
- 58- Gasparini G, Barbarechi M, Doglioni C, Palma PD, Mauri FA, Boracchi P et al. Exp of bcl-2 protein predicts efficacy of adjuvant treatments in operable node-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 1995;1(2):189-98.
- 59- Quinn CM, Ostrowski JL, Harlun L, Rice AJ, Loney DP. Loss of bcl-2 expression in ductal carcinoma in situ of the breast relates to poor histological differentiation and to expression of p53 c-erbB2 proteins. *Histopathology* 1998;33(6):531-36.
- 60- Holmquist P, Lundstrom M, Stal O. Apoptosis and bcl-2 expression in relation to age, tumor characteristics and prognosis in breast cancer. *Int J Biol Markers* 1999;14(2):84-91.
- 61- Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. Bcl-2 protein expression and lung term survival in breast cancer. *Am J Pathol* 1994;145(5):1191-98.
- 62- Nakopolou L, Michalopoulou A, Giannopoulou I, Tzonou A, Keramopoulos A, Lazaris AC. Bcl-2 protein expression is associated with a prognostically favorable phenotype in breast cancer irrespective of p53 immunostaining. *Histopathology* 1999;34(4):310-19.
- 63- Zhang L, Yu D, Hu M, Xiong S, Lang A, Ellis LM, Pollock RE. Wild-type p53 suppresses angiogenesis in human leiomyosarcoma and synovial sarcoma by transcriptional suppression of vascular endothelial growth factor expression. *Cancer Res* 2000;60(4):3655-61.
- 64- Mighell A J, Robinson P A, Hume W J. PCNA and Ki-67 Immunoreactivity in giant cell fibroma and peripheral giant cell granuloma. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 1996;25(5):193-99.
- 65- Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker H, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984;133(4):1710-15.
- 66-. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182(3):311-22.
- 67- Viacava P, Naccarato AG, Bevilacqua G. Different proliferative patterns characterize different preinvasive breast lesions. *J Pathol* 1999;188(3):245-51.
- 68- Vogel PM, Gorgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS Jr. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981;104(1):23-34.
- 69- Hanby AW, Millis RR, Oberman HA. The breast. In: Stenberg S, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA (Eds.). *Diagnostic Surgical Pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p.319-89.
- 70- Celasun B. Nicel patoloji ve Telepatoloji üzerine, [www. patoloji.gen.tr](http://www.patoloji.gen.tr).

- 71- Umekita Y, Yoshida H. Cyclin D1 expression in ductal carcinoma insitu, atypical ductal hyperplasia and usual ductal hyperplasia: An immunohistochemical study. *Pathol Int* 2000;50(7): 527-30.
- 72- Godoy A, Ulloa V, Rodriguez F, Reinicke K, Yanez AJ, Garcia MA, et al. Differential subcellular distribution of glucose transporter 1-6 and GLUT9 in human cancer ultrastructural localization of GLUT1 and GLUT5 in breast tumor tissues. *J Cell Physiol* 2006;207(3):614-27.
- 73- Brown RS, Wahl RL. Overexpression of Glut- 1 glucose transporter in human breast cancer . *Cancer* 1993;72(10):2979-85.
- 74- Bose S, DeRosa CM, Ozello L. Immunostaining of type IV collagen and smooth muscle actin as an aid in the diagnosis of breast. *Breast Journal* 1999;5(3):194-01.
- 75- Ozello L, Speer FD. The mukopolysaccharides in the normal and diseased breast: Their distribution and significance. *Am J Pathol.*1958; 34(5):993-09.
- 76- Ozello L. The behavior of basement membranes in intraductal carcinoma of the breast. *Am J Pathol* 1959;35(4):887-9.
- 77- Ozello L, Sanpitak P. Epithelial-stromal junction of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1970;26(6):1186-98.
- 78- Gültekin SE, Tuzlalı AP, İğdem AA, Şahan E, Tetikkurt S, Erdoğan N. Memenin intraduktal hiperplazileri (IDH), atipik intraduktal hiperplazileri (AİDH) ve insitu duktal karsinomlarının (DCIS) ayırıcı tanısında LMW-CK ve HMW-CK (CK-BetaE12) kullanımının önemi. *Turkish J Pathol* 2003;19(1-2):7-10.
- 79- Li J, Yang SJ, Zhang YQ, Li KN, Li J. Significant increase of glucose transport activity in breast cancer. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.*2008; 37(2):103-8.
- 80- Younes M, Brown RW, Mody DR, Fernandez L, Lauciria R. GLUT1 expression in human breast carcinoma: correlation with known prognostic markers. *Anticancer Res* 1995; 15(6B):2895-98.
- 81- Dağlı FA, Özercaan MR. Endometriumun benign, premalign ve malign lezyonlarda Glut1 ile KI-67'nin ayırıcı tanıdaki yeri. *Fırat Tıp Derg* 2006;11(2):93-97.
- 82- Kato Y, Tsuta K, Seki K, Maeshima AM, Watanabe S, Suzuki K et al. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Modern Pathol* 2007;20(2):215-20.
- 83- Heffelfinger SC, Yassin R, Miller MA, Lower EE. Cyclin D1, retinoblastoma, p53, and Her2/neu protein expression in preinvasive breast pathologies: correlation with vascularity. *Pathobiology* 2000;68(3):129-36.
- 84- Kim HJ, Jung WH, Kim DY, Lee HD. Expression of cyclins in ductal hyperplasia, atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ of the breast. *Yonsei Med J* 2000;41(3):345-53.

- 85- Slooten HJ, Vijver MJ, Velde CJ, Dierendonck JH. Loss of Bcl-2 in invasive breast cancer is associated with high rates of cell death, but also with increased proliferative activity. *Br J Cancer* 1998;77(5):789-96.
- 86- Tan PH, Bay BH, Yip G, Selvarajan S, Tan P, Wu J, Lee CH, Li KB. Immunohistochemical detection of Ki67 in breast cancer correlates with transcriptional regulation of genes related to apoptosis and cell death. *Mod Pathol* 2005;18(3):374-81.
- 87- Kang JH, Kim SJ, Noh DY, Choe KJ, Lee ES, Kang HS. The timing and characterization of p53 mutations in progression from atypical ductal hyperplasia to invasive lesions in the breast cancer. *Mol Med* 2001;79(11):648-55.
- 88- Yaunes M, Lebovitz RM, Bommer KE, Cagle PT, Morton D, Khan S, Laucirica R. p53 accumulation in benign breast biopsy specimens. *Hum Pathol* 1995;26(2):155-8.
- 89- Eriksson ET, Schimmelpenning H, Aspenblad U, Zetterberg A, Auer GU. Immunohistochemical expression of the mutant p53 protein and nuclear DNA content during the transition from benign to malignant breast disease. *Hum Pathol* 1994;25(11):1228-33.

## **EKLER**

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
YEREL ETİK KURULU  
ARAŞTIRMA

İLTESİ DEKANLIĞI  
ne, Türkiye  
:U ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2009/155
	PROTOKOL ADI	Meme'nin Sınır Duktal Neoplastik Lezyonlarında Ayırıcı Tanı
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Ömer YALÇIN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TUBAP)
	FAZİ	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input checked="" type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslararası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05.06.2009		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	05.06.2009		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 12 / 15	Tarih: 25.06.2009
	<p>Üniversitemiz Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ömer YALÇIN'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Zeynep PEHLİVANOĞLU'nun tezinin araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TUBAP) tarafından karşılanması ve TUBAP onay yazısının Kurulumuza gönderilmesinden sonra çalışmanın başlatılmasına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.</p>	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI		Hesinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu				
ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	izinli
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	izinli
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	izinli
Avukat Banış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı

\* Araştırma ile İlişki  
\*\* Toplantıda Bulunma

Mustafa Yılmaz  
Fakülte Sekreteri

Prof. Dr. Murat DİKMENGİL  
Dekan