

**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**Anabilim Dalı Başkanı**  
**Prof.Dr.Ali DEMİR**

**MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN**  
**RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE**  
**MAMOGRAFİDE MİKROKALSİFİKASYONLARIN**  
**PROGNOSTİK VE KEMİK METASTAZI GELİŞİMİNDE**  
**PREDİKTİF DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. Nilgün GÖVEÇ GIYNAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Melih Cem BÖRÜBAN**

**KONYA- 2010**

# İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
<b>KISALTMALAR</b>	<b>ii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1.Meme Anatomisi	3
2.2.Meme Histolojisi	3
2.3.Meme Kanseri	5
2.3.1.İnsidans	5
2.3.2.Epidemiyoloji	5
2.3.3.Risk Faktörleri	6
2.3.4.Etiyoloji ve Patogenez	9
2.3.5.Meme Kanser Progresyonunda Hücresel Değişiklikler	10
2.3.6.İnvaziv Duktal Karsinom	11
2.3.7.Meme Kanseri Prognostif Faktörleri	11
2.4.Kemik Yapısı, Kemik Hücrelerinin Kompozisyonu, Kemik Matriks ve Mineralizasyonu	17
2.5.Kemik Metastazı	19
2.6.Mamografi ve Mikrokalsifikasyon	20
2.7.Kemik Matriks Proteinleri,Kemik Metastazı ve Mikrokalsifikasyon Arasındaki İlişki	22
<b>3. AMAÇ</b>	<b>26</b>
<b>4. MATERYAL VE METOD</b>	<b>26</b>
<b>5. BULGULAR</b>	<b>27</b>
<b>6. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>31</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>36</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>38</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>40</b>
<b>10. TEŞEKKÜR</b>	<b>46</b>

## KISALTMALAR

<b>LOH:</b>	Heterozigozite kaybı
<b>DSÖ:</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>NOS:</b>	Başka bir ayrıntı belirtilmeyen
<b>ER:</b>	Östrojen reseptörü
<b>PR:</b>	Progesteron reseptörü
<b>CerbB2:</b>	İnsan epidermal growth faktör reseptörü
<b>OPN:</b>	Osteopontin
<b>ON:</b>	Osteonektin
<b>BSP:</b>	Kemik siyaloprotein
<b>PTHrP:</b>	Paratirioid hormon benzeri protein

## 1. GİRİŞ

Kadınlarda meme karsinomları en sık görülen malign tümördür, yıllık dünya çapında 1.000.000'dan fazla kadına meme karsinomu tanısı konmaktadır. Kadınlarda karsinomlardan ölümlerde en sık nedendir (1). Amerika'da yılda yaklaşık 182.460 kadın meme kanseri tanısı almakta ve bunların 40.480'i meme kanserinden ölmektedir (5).

Meme karsinomu tanısında bir artış gözlenmektedir. Bunun da mamografinin geniş kullanım alanı bulunmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (2). Böylece vakaların çoğu daha 2 cm'den küçük ve/veya in situ formda iken yakalanmaktadır (3). Tanı ve tedavideki ilerleme ile beraber meme kanserinden korunma stratejileri ve kanser gelişiminde artmış riskin belirleyicilerine ilgi artmıştır.

İki hastadan birinde yaş, ilk menarş ve doğurma tarihi, menopoz ve proliferatif meme hastalığı gibi bilinen risk faktörleri mevcuttur (4). Yine hastaların %10 unda pozitif aile öyküsü vardır (4). Meme kanserine tedavi ve prognozu etkileyen diğer faktörler arasında tümör çapı, lenf nodu tutulumu, tanı anında metastaz varlığı, hormon reseptörü, histolojik tip, patolojik greyd, lenfovasküler invazyon, Ki 67 indeksi gibi faktörler yer almaktadır (6).

Meme kanserine bağlı metastazlar arasında kemik metastazları sık görülmektedir. Meme kanserine bağlı kemik metastazında ağrı, hiperkalsemi, kırık ve sinir kompresyon sendromuna neden olan kemik yıkımları görülmektedir ve bu kemik yıkımlarından osteoklastların sorumlu olduğu düşünülmektedir (7). Paratirioid hormon benzeri protein (PTHrP) gibi tümörden de salınan mediatörlerin kemik resorpsiyonundan sorumlu olan osteoklastik aktiviteyi uyardığı varsayılmaktadır (7). Yine osteopontin ve osteonektin gibi kemik matriks proteinlerinin meme kanseri hücrelerinden de salındığı, metastatik meme kanserli hastalarda gerek kontrol gruplarına göre gerekse de sağlıklı kontrollere göre kan osteopontin düzeylerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (8).

Meme kanseri tanısında radyolojik olarak mamografi sıklıkla kullanılmaktadır (8). Hidroksiapat kristallerinin çökmesi ile oluşan mikrokalsifikasyon spesifik olmamasına rağmen, sıklıkla malign meme hastalıklarında görülmektedir (8). Mamografide mikrokalsifikasyon bulunması kemik metastazları ile ilişkili bulunmuş ve mikrokalsifikasyon olan vakalarda osteonektin ve osteopontin seviyeleri yüksek bulunmuştur (8).

Biz de çalışmamızda meme kanserli hastalarda, prognozu etkileyen faktörleri ve tanı anında mamografide mikrokalsifikasyon olmasının kemik metastazı ve diğer prognostik faktörlerle olan ilişkisini retrospektif olarak araştırmayı planladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Meme Anatomisi**

Meme göğüs ön duvarında, 2.-3. kosta ile 6.-7. kosta arasında, sternumun yan kenarı ile ön aksiller çizgi arasında bulunur. Meme dokusunu pektoral kasın fasiası çevreler ve bunun uzantısı olan fibröz bağlar “Cooper ligamentleri” meme dokusu lobları arasından dermaya doğru ilerler ve memeyi destekler. Boyutları ve ağırlığı oldukça değişkendir. 150-1500 gram ağırlıklarda (ortalama 200-300 gram), ortalama 10-12 cm genişlikte, 5-7 cm kalınlıktadır. Her bir meme; üst dış kadran, alt dış kadran, üst iç kadran, alt iç kadran ve areola olmak üzere bölümlere ayrılarak değerlendirilir. Üst dış kadran daha geniştir ve aksillaya doğru kuyruk biçiminde uzanır.

Meme; internal mammarian (torasik); interkostal, aksiller ve torakoakromial arterin pektoral dallarından beslenir. Venleri, interkostal, aksiller, internal mammarian (torasik) venlerdir. Bu damarlanmalar değişik varyasyonlar gösterir ve her iki memede simetrik değildir.

Meme lenfatiklerinin %75-97'si aksiller lenf düğümlerine, %3-25'i internal mammarian lenf düğümlerine, çok az bir kısmı ise kostavertebral ekleme yakın alandaki posterior interkostal lenf düğümlerine akar. İnternal mammarian lenf düğümleri: Parasternal bölgede, interkostal aralıkta, internal mammarian damarların medialinde uzanır. Lenfatik akımın %25 'ini sağlar (10).

### **2.2.Meme Histolojisi**

Meme dokusu, 6-10 ana duktus sisteminin dallanması ve bunların her birinin lobüllere ayrılmasından oluşan tübüloalveoler bez yapısındadır. Arada fibröz bağ dokusu, yağ dokusu, kan ve lenf damarları, periferik sinirler ve üzerinde deri, meme başı bulunur. Meme 10-20 lob içerir. Her bir lob, ana duktus ile meme ucuna açılır (10).

#### **Duktal Sistem:**

Meme ucundan sırası ile ana laktiferöz duktus, laktiferöz sinus, laktiferöz segmental duktus, subsegmental duktus, terminal duktus ve onun lobül içi dallarından oluşur. Ana

laktiferöz duktuslar, meme başının deri yüzeyine açılır, duktus orifisi ve duktusun küçük bir bölümü çok katlı yassı epitel ile döşelidir, daha sonraki bölümü, laktiferöz sinus iki tabakalı küboidal epitel ile devam eder. Tüm duktal sistemde, döşeyici epitelin bitişiğinde, miyoflament içeren kontraktıl, yassılaşımış miyoepiteliyal hücreler bulunur, en dışta bazal membran vardır. Ekstralobüler duktusların çevresinde elastik lifler bulunur, buna karşın intralobüler terminal duktus ve asinusların çevresinde bulunmaz (10).

### **Meme Lobülleri:**

Meme lobülü, her bir terminal duktusun küçük bir bölümü ve onun tomurcuklanması ile oluşan asinustan (duktüller) oluşur ve bu bölüm terminal duktüler lobüler ünit adını alır ve patolojik lezyonların çoğunun geliştiği bölgedir. Meme lobüllerinin boyutu ve lobül içindeki asinusların sayısı oldukça değişkendir. Asinuslar gebelik ve laktasyon dışında afonksiyoneldir. Endometriumda olduğu gibi, her menstrüel siklusda memede az da olsa değişiklikler görülür. Folliküler fazda, lobüller rölâtif olarak sakindir. Ovulasyondan sonra, progesteron düzeyindeki artışa bağlı olarak hücre proliferasyonu ve her bir lobüldeki asinus sayısı artar, sitoplazmada vakuolizasyon gelişir. Lobül stromasında ödem belirginleşir, lenfositler artar, genelde memede premenstrüel dönemde hissedilir büyümeye neden olur. Menstrüasyonda, östrojen ve progesteron düzeyinin düşmesini epitel hücre ölümü (apoptoz) izler, stromal ödem, lenfositik infiltrasyon kaybolur, lobülün boyutu küçülür (10).

Gebelikte, hem morfolojik hem de fonksiyonel aktivite birlikte dir. İlk 20 haftasında proliferatif aktivite, 2. yarısında ise sekretuar ve laktasyonel değişiklikler artar, hücrelerde lipid ve sekretuar materyal belirir, miyoepiteliyal hücreler azalır. Gebeliğin sonunda, meme dokusunun hemen hemen tümü, ince bağ dokusu stroma ile birbirinden ayrılmış lobüllerden oluşur. Doğumdan hemen sonra, prolaktin hormon etkisi ile süt sekresyonu başlar. Asinusların epiteli içinde ve lümende sekresyon birikir. Laktasyonun bitiminden sonra, meme lobüllerinde geri dönüş (involusyon) başlar, lobüller atrofiye olur (10).

Meme dokusunda üçüncü dekattan sonra başlayan, menapozdan sonra daha da artan atrofi olur, lobüldeki asinusların epitel ve myoepitel hücreleri azalır, lümen daralır, bazal membran kalınlaşır, çevresinde kalın sklerotik, hiyalinize bağ dokusu bulunur, daha sonra lobül içi stroma hiyalinize nodüle dönüşür, memede yağ dokusu artar (10).

### **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 daha belirgin olmaya başlar, Montgomery tüberküleri adı verilen kabartılar yapar, meme başının yağlı olmasını sağlar. Meme başında ayrıca duktuslar çevresinde düz kaslar, sinir uçları, Meissner korpüskülleri, bazen meme asinusları bulunur (10).

## **2.3.Meme Kanseri**

### **2.3.1. İnsidans:**

Kadınlarda meme karsinomları en sık görülen malign tümördür, yıllık dünya çapında 1.000.000'dan fazla kadına tanı konmaktadır. Kadınlarda karsinomlardan ölümlerde en sık nedendir (1). Her 8-9 kadından birinde yaşamları boyunca, meme kanseri gelişmekte ve bu kadınların üçte biri saptanan hastalığa bağlı kaybedilmektedir (75). Amerika'da, yılda yaklaşık 182.460 kadın meme kanseri tanısı almakta ve bunların 40.480'i meme kanserinden ölmektedir (5, 76). Ülkemizde henüz düzenli bir meme kanseri kayıt programı olmadığından, kesin sıklığının belirlenmesi güçtür. TC. Sağlık Bakanlığı'nın 2004 yılı verilerine göre kadınlarda meme kanserinin %34.73'lük oran ile kadınlarda en sık görülen kanser türleri arasında ilk sırada yer aldığı bildirilmektedir (76). İzmir'de kanser kayıtlarını tutan ve Türkiye'de ilk ve tek nüfus tabanlı kayıt merkezi olan İzmir Kanser İzlem ve Denetim Merkezi 1996-2000 yılları arasında kadınlarda en sık görülen beş kanser türünü araştırmış, ilk sırada meme kanseri saptanmıştır (76). Ege Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada meme kanserinin kadınlarda en çok 45-54 yaşları arasında görüldüğü ve meme kanseri sıklığının %30,2 olduğu belirtilmektedir (76).

### **2.3.2. Epidemiyoloji:**

Meme kanseri çocukluk dönemi hariç, herhangi bir yaş grubunda görülse de, bazı ailesel olgular dışında 25 yaşın altında nadiren ortaya çıkar. İnsidans yaşla birlikte artış gösterir ve dördüncü dekatta 1/231 iken, yedinci dekatta 1/29 olur (10).

### 2.3.3. Risk faktörleri:

#### Genetik Yatkınlık:

Meme kanserleri üzerine yapılan çalışmalar sonucu iki gende meydana gelebilecek mutasyonların ailesel meme kanserlerinin 2/3'ü veya bütün vakaların kabaca %5'inden sorumlu olduğu bulunmuştur (11). Bunlar kromozom 17q üzerinde lokalize BRCA1 ve kromozom 13q-12-13 üzerinde lokalize BRCA2'dir (12). BRCA1 geninde oluşan mutasyonlar over ve tuba uterina karsinomlarına predispozisyon oluşturabilir (12). BRCA1 mutasyonu sonucu meme kanseri gelişme riski çeşitli çalışmalarda %56-90 arasında değişirken, BRCA2 mutasyonu için risk %37 - 84 olarak bildirilmektedir (13). BRCA1 mutasyonu gösteren meme kanserli vakaların analizinde yüksek oranda tümörler medüller özellik göstermektedir. Örneğin; tümörler yüksek greydli olma eğilimindedir, mitotik indeksi yüksektir, nekroz eşlik eder ve östrojen reseptörleri negatiftir (14).

Meme kanserlerinin büyük kısmı kazanılan mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanserlerinde de mutasyonlar onkogen ekspresyonunda artmakta ve tümör süpresör genlerin ise fonksiyonlarında kayıplara yol açmaktadır. Bunlar arasında en karakteristik olanlarından biri; cerbB2 geninin artmış ekspresyonudur. Bu gen epidermal büyüme faktör reseptör ailesindedir. Meme kanser patogeneğinde özellikle erken evrede ve progresyonunda önemli roller üstlendiği saptanmıştır. Aynı genin aşırı ekspresyonunun lenf nodu pozitif meme kanserlerinde kötü prognozu simgelediği belirtilmektedir. Bunun yanısıra, lokal rekürrensi belirlediğine ve tedaviyi yönlendirebileceğine ilişkin çalışmalar vardır. Aynı şekilde bazı meme kanserlerinde c-ras ve c-myc genlerinin amplifikasyonu gösterilmiştir (10). Birden çok sayıda meme kanserine yakalanan bireyler içeren aileler, meme kanserine erken yaşta yakalanan hastalar, bilateral meme kanserli kişiler, over ve meme kanseri birlikteliği gösteren hastalar, meme, over, endometrium ve kolon kanserlerinin ya da değişik sarkomların görüldüğü aileler genetik geçiş olasılığını yansıtan klinik özelliklerdir.

İnsan meme kanserlerinde en çok değişikliğe uğrayan p53'dür. Aslında bu gen siklin bağımlı kinazların inhibitörlerini aktive ederek hücre siklus progresyonunu inhibe eder. Buna karşın mutant şekilleri meme kanserlerinin genelinde, özellikle geç evrede önemli roller üstlenmiştir (10).

BRCA ilişkili meme kanserlerinin BRCA ilişkisiz meme kanserlerinden daha yüksek histolojik grade, östrojen ve progesteron reseptör negatifliği, cerbB2 negatifliği ve yüksek proliferasyon indeksi gibi olumsuz özelliklere sahip oldukları saptanmıştır (22).

### **Fibrokistik Hastalık ve Hiperplazi:**

Fibrokistik hastalıkta gözlenen epitel proliferasyonu geniş bir aralık göstermektedir. College of American Pathologists fibrokistik hastalığı olan vakaları gösterdikleri epitelyal proliferasyona göre dört gruba ayırmış olup gruplardaki kanser gelişme riski belirtilmiştir;

Grup 1: Hafif veya hiç hiperplazi göstermeyenlerde invaziv karsinom riski artmamaktadır

Grup 2: Orta derecede hiperplazi gösterenlerde risk 1,5-2 kat artmaktadır.

Grup 3: Atipik duktal veya lobüler hiperplazi gösterenlerde risk 4-5 kat artmaktadır.

Grup 4: Duktal veya lobüler karsinoma insitu olanlarda risk 8-10 kat artmaktadır (75).

### **Karşı Meme:**

İnvaziv meme kanseri olan hastalarda diğer memede karsinom görülme riski genel popülasyona oranla 5 kat daha fazladır, özellikle ailesel öyküsü olanlarda risk daha da yüksektir (16). Lobüler karsinomlu vakalarda bu risk %25 - %50'ye yükselmektedir.

### **Radyasyona Maruz Kalma:**

Radyasyon DNA hasarına neden olarak karsinogenezisin erken evrelerinde etkili olur. Radyasyona maruz kalma sonucu ortaya çıkan meme kanserlerinde 10-15 yıl gibi uzun bir latent dönem gerekir. Yaşın genç olması ve daha yüksek radyasyon riski arttırır (75).

### **Coğrafyanın Etkileri:**

Meme kanseri beyaz kadınlarda, Latin Amerika ve Afrikalı kadınlardan daha sık görülmektedir. Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'da erken tanı ve gelişmiş tedaviler sonucu meme karsinomu mortalitesi azalmıştır (17). Ancak Japonya, Kosta Rika ve Singapur'da mortalite artış göstermeye devam etmektedir (18).

**Aile Hikayesi:**

Birinci derece akrabasında (anne, kız kardeş ve kız) meme kanseri olan kadınların meme kanseri riski artmaktadır (31). İki veya daha fazla birinci derece akrabasında meme kanseri varsa bu risk çok daha fazla artar. Akrabalarında meme kanseri ne kadar erken ortaya çıkmış ise o kişide risk o kadar artar. Birinci derece akrabasında bilateral meme kanseri olması da riski artırır. Meme kanserinin genç yaşta ortaya çıkması genetik yatkınlığın en önemli göstergesidir (31).

**Menarş Yaşı:**

Menarş yaşının 12'nin altında olması meme kanseri riskini artırmaktadır. Genel olarak menarşın her bir yıl gecikmesi ile meme kanseri riskinin % 20 azaldığı kabul edilmektedir. Fakat meme kanseri riski yönünden mensturasyon başlama yaşı yanında ilk düzenli mensturasyon yaşı da önemlidir. Menarşı takiben düzenli mensturasyonların 1 yıl içinde başlaması, düzenli mensturasyonları 1 yıldan geç başlayanlara göre risk iki katına çıkmaktadır. Menarşı erken başlayan (12 yaş ve öncesi) ve kısa sürede düzenli menstural dönemlere geçen kişilerde kanser riskinin menarşı geç başlayan (13 yaş veya üzerinde) ve uzun süre düzensiz menstural dönemleri olan kişilere göre 4 kat fazla olduğu kabul edilmektedir (32).

**İlk Hamilelik ve İlk Doğum Yaşı:**

Geç yaşta çocuk sahibi olanlar da meme kanseri olma olasılığı daha fazladır. İlk doğumunu 30 yaşından sonra yapan bir kadında kanser riski, ilk doğumunu 20 yaşından önce yapan bir kadına göre 4 kat daha fazladır. Hiç doğum yapmamış kadınlarda ise 20 yaşından önce doğum yapanlara göre riskin 2 kat fazla olması paradoks bir şekilde; evli fakat geç doğum yapan kadınlarda meme kanseri riskinin hiç doğum yapmamış kadınlara göre daha fazla olduğunu ortaya çıkarmaktadır (33). İlk gebeliğin, yıllarca prolaktin düzeyinin düşük kalmasını sağladığı; doğum yapmış kadınlarda prolaktin düzeyinin, doğum yapmamış kadınlara göre daha düşük değerde olduğu ve düşük prolaktin düzeyinin de koruyucu bir etki meydana getirdiği belirtilmekte; bunun sonucu olarak da erken yaşta ilk doğumun koruyucu etkisi kısmen açıklanmaktadır (33).

**Menopoz Yaşı:**

Meme kanseri riski ile menopoz yaşı arasında da bir ilişki mevcuttur. Menopoza 45 yaşından önce giren kadınlarda meme kanseri riski, 55 yaşından sonra menopoza giren

kadınların yarısı kadardır. Yani aktif mensturasyon dönemi 40 yıl veya daha fazla süren kadınlarda risk aynı dönemi 30 yıl veya daha az olan kadınların iki katıdır (33). Erken menarş, çocuk sahibi olmama, ilk doğumun 30 yaşından sonra olması ve geç menapoz riski artırmaktadır (19).

### **Obesite:**

Anovulatuvar siklusu ve siklusun geç döneminde düşük progesteron seviyelerine sahip 40 yaş altı şişman kadınlarda düşük risk vardır. Postmenapozal şişman kadınlarda ise risk artmıştır bundan yağ depolarındaki östrojen sentezi sorumlu tutulmaktadır (10).

### **Eksojen Östrojen:**

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda hormon replasman tedavisinin meme karsinomu risk artışı ile ilişkili olduğu, özellikle de lobüler tip karsinomla, gösterilmiştir (20). 2002 Aralık ayında National Toxicology Program tarafından östrojen hormonu bilinen insan karsinojenlerinden biri olarak bildirmiştir.

### **Diet Alışkanlığı:**

Et kaynaklı yağ ve kafeinin şiddetli atipi ve insitu kanser riskini arttırdığı bildirilmektedir (21, 75). Dietin lifden zengin olması ile de memede epitelial proliferasyon arasında ters ilişki olduğu savunulmaktadır. Bunun mekanizması tam bilinmemekle beraber intestinal östrojen metabolizması ya da fitoöstrojenlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (21, 75).

## **2.3.4. Etyoloji ve Patogenez**

### **Hormonal Etkiler:**

Meme kanserlerinin gelişiminde hormonlar önemli bir role sahiptir. Endojen östrojen fazlalığı meme kanser gelişiminde üzerinde durulan konulardan biridir. Doğurganlık döneminin uzun sürmesi, hiç doğum yapmama, ilk çocuğun geç yaşlarda doğması, menstrüel siklus sırasında östrojen piklerine maruz kalmayı artıran özelliklerdir. Ayrıca östrojen salgılayan over tümörlerinin, postmenopozal kadınların meme kanserleriyle birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak, meme kanseri oluşumu ile ilgili bilinen hormonal risk faktörlerinin, memenin östrojen ve muhtemelen progestinlere kümülatif maruz kalması ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Normal meme epiteli östrojen ve progesteron reseptörlerine

sahiptir, ayrıca meme kanserlerinin bir bölümünde de aynı reseptörler bulunmaktadır. Büyüme promotorları (transforme edici büyüme faktörü-a / epidermal büyüme faktörü, trombositen derive büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü) ve büyüme faktörü inhibitörleri (transforme edici büyüme faktörü-b) insan meme kanser hücreleri tarafından salgılanır ve de yapılan pek çok çalışma bunların tümör progresyonunun otokrin mekanizmasında görev aldığını düşündürmektedir. Bu büyüme faktörlerinin oluşumu östrojene bağımlıdır ve de dolaşan hormonlar, kanser hücreleri tarafından oluşturulan otokrin büyüme faktörleri arasındaki interaksiyonların meme kanser progresyonunda görev aldığını düşündürmektedir (10).

### **2.3. 5. Meme Kanseri Progresyonunda Hücresel Değişiklikler**

Meme kanseri progresyonunda ortaya çıkan spesifik hücresel değişikliklere ilişkin oldukça fazla bilgi mevcuttur ve hatta bu bilgilerden bir kısmı kanser progresyonunun güncel yaklaşımlarına temel teşkil eder niteliktedir. İlk belirlenen değişikliklerden birisi, meme dokusunda epitelial hiperplazi ya da sklerozan adenozis ile sonuçlanan hücre sayısının normal regülasyonunun kaybıdır. Bunu histolojik olarak atipik hiperplazi ile sonuçlanan hücrelerin klonal popülasyonunda ortaya çıkan genetik instabilite izler. Karsinomun progresyonundan sonra, çok sayıda sellüler değişiklikler ortaya çıkabilir ve bu sellüler değişiklikler içerisinde onkogen ekspresyonunda artma (örneğin cerbB2 (Her2/neu) INT2, c-ras, c-myc), tümör süpresör genlerinin fonksiyonları ya da ekspresyonunda kayıp (örneğin NM23, p53, RB), hücre yapısındaki değişiklikler (örneğin vimentin ekspresyonunda artma, fodrin ekspresyonunda azalma), hücre adezyon kaybı (örneğin lobüler karsinomlarda izlenen E-kaderin kaybı, az diferansiye karsinomlarda görülen integrinlerdeki kayıp), hücre siklus proteinlerinin ekspresyonundaki artma (örneğin siklinler, Ki-67, proliferasyon sağlayan hücre nükleer antijeni), anjiyogenetik faktörlerin ekspresyonunda artma (örneğin vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü) ve proteaz ekspresyonunda artma (örneğin katepsin D, stromelisinler) vardır. Tüm meme kanserlerinde olmasa da bazılarında ortaya çıkan bu değişikliklerin tümü, malign fenotipin multiple değişikliklerinin bir birikimine bağlı olduğunu düşündürmektedir (10).

### 2.3.6. İnvaziv Duktal Karsinom

Meme karsinomunun morfolojik çalışmasında iki konu öne çıkmaktadır. Bunlardan birincisi, tümörün organın glandüler komponentine sınırlı olduğu ( in situ karsinom ) ya da stromaya invazyon gösterdiği ( invaziv karsinom ) durumdur. İkincisi ise, duktal ya da lobüler tip olmasıdır. İn situ lezyonlar basit mastektomi ile tamamen tedavi edilebilirken, invaziv tümörlerde ise prognoz birçok faktöre bağlıdır ve tedavi şekli değişebilir.

İnvaziv duktal karsinom, invaziv meme karsinomlarının en geniş grubunu oluşturur. Sinonimi infiltratif duktal karsinomdur. Lobüler veya tübüler karsinoma gibi spesifik bir klasifikasyona girecek yeterli karakteristik özellikleri göstermeyen heterojen bir tümör grubudur. Makroskobik olarak, tümör sert, kötü sınırlı ve kesilmeye karşı dirençlidir. Kesit yüzeyi gri-sarı renklidir, çevre parankim ve yağ dokusuna doğru uzanan trabekül yapıları tümöre yengeç benzeri bir görünüm kazandırır. Nekroz, kanama ve kistik dejenerasyon görülebilir. Mikroskobik olarak, tümör hücreleri geniş stoplazmalı, veziküler nükleusludur. Atipi ve mitoz tümörden tümöre değişir. Vakaların % 60 ında nekroz, % 90 ında elastoz, % 60 ında kalsifikasyon görülür. Perinöral lenfatik invazyon %28, lenfatik invazyon %33 ve kan damarı invazyonu %5 olarak izlenir (10, 75)

### 2.3.7. Meme Kanseri Prognostik faktörleri:

Meme kanseri prognozu pek çok klinik ve patolojik faktör tarafından etkilenmektedir.

**1. Hasta Yaşı:** Ege Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada meme kanserinin kadınlarda en çok 45-54 yaşları arasında görüldüğü ve meme kanseri sıklığının %30,2 olduğu belirtilmektedir (76). Meme kanserinin % 99'u kadınlarda ve bu kadınların %78'inin 50 yaş ve üzerinde olduğu görülmektedir. Menapoz öncesi dönemde daha az, menopoz sonrası dönemde ise daha fazla görülen meme kanseri sıklığının yaşla birlikte arttığı belirtilmektedir. Meme kanserinin %78'i 50 yaş üzeri kadınlarda, sadece %22'si 50 yaş altındaki kadınlarda görülmektedir (29). İlk tanı 50 yaş altında konulan bayanlar en iyi prognoza sahiptir. Ayrıca 50 yaş üzerinde yaş arttıkça prognoz kötüleşmektedir (23). 35 yaş altı bayanlar değerlendirildiğinde, bazı çalışmalarda yaşlı hastalardaki prognoza benzer özellikleri olduğu gösterilmiş ve bu grup hastalarda daha yüksek greydli tümör görülme eğilimi vardır (25).

**2. Cinsiyet:** Meme kanserinde majör risk faktörlerinden biriside cinsiyettir. Meme kanseri vakalarının %99'unu kadınlar oluşturmakta erkeklerde ise %1 ya da daha az oranda görülmektedir (27). Dünyada erkek meme kanseri insidansı coğrafik lokalizasyona göre farklılık göstermekle birlikte, bazı Afrika ülkelerinde daha yüksek orandadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007'de yapılan bir araştırmada, 2,030 erkek meme kanseri tanısı alırken, bunların 450'sinin bu hastalıktan öldüğü saptanmıştır (26). Erkeklerde meme kanseri kadınlara göre daha geç yaşta saptanmış (ortalama 60 yaş) ve bütün histopatolojik tipleri görülebilmesine rağmen, erkek meme kanserinin %70'ini infiltratif duktal karsinom oluşturmaktadır (26). Yapılan bir araştırmada erken evre meme kanserinde kadınlara göre erkeklerin daha kötü prognoza sahip oldukları saptanmıştır (28).

**3. BRCA1 Durumu:** BRCA1 mutasyonu taşıyan meme karsinomlu hastalar eğer adjuvan terapi almazsa daha kötü prognoza sahiptir (30). BRCA2 mutasyonu taşıyıcıları için karşılaştırılabilecek yeterli veri yoktur.

**4. Gebelik ve Oral Kontraseptifler:** Gebelik ve laktasyon sırasında ortaya çıkan meme karsinomları, düşük hormon reseptörü ekspresyonu ve yüksek Cerb-B2 ekspresyonu ile birlikte; bu nedenle agresif bir tümör olduğuna dair yaygın bir kanı vardır (34). Çalışmalarda gebelikte meme karsinomların daha kötü prognoza sahip olduğu öne sürülmüş; pek çok seride 5 yıllık yaşam oranının %15 ile 35 arasında olduğu belirtilmiştir. Buna rağmen aşama aşama değerlendirildiğinde bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ortaya konmuştur (35). Oral kontraseptif kullanımının meme karsinomu gelişimi ve prognoz üzerine herhangi bir etkisi olduğuna dair kanıt bulunamamıştır (36).

**5. Erken Tanı:** Asemptomatik meme karsinomunu inceleyen bir çalışmada sırasıyla 5, 8, 10 yıllık sağkalım oranları %88, 83, 79 olarak bulunmuştur (37). Bu oranlar klinik olarak tanı konabilen hastaların sonuçlarıyla karşılaştırıldığında daha iyidir ve bu da pek çok vakada tümörlerin küçük olması, genellikle aksiller metastaz yapmaması ile ilişkilidir.

**6. İnvazivitenin Varlığı veya Yokluğu:** Meme karsinomunda en önemli prognostik faktördür. Pratikte insitu karsinomlar mastektomi ile %100 tedavi edilebilir. Duktal tip tümörlerin hem insitu hem de invaziv komponenti vardır, invaziv komponent oranı ile nodal metastaz oluşumu arasında korelasyon vardır. İnsitu komponentin miktarı, multisentrisite ve

indirekt olarak okült invazyon olasılığı ile metastaz arasında ilişki vardır. Komedo-karsinomun insitu duktal tipinde invazyon gözlenmese bile metastaz olabilir (38).

**7. Tümör Boyutu:** Primer tümörün boyutu ile nodal metastaz insidansı ve yaşam oranı arasında iyi bir korelasyon vardır (39). Lenf nodu negatif meme karsinomlarında relaps oranı ve yaygınlığında bu ucuz, çabuk ve kolay parametre en önemli belirteçlerdendir (40). İnsitu ve invaziv komponenti olan tümörlerde, invaziv komponentin büyüklüğü total tümör boyutundan daha önemli bir belirteçtir (41). Tümör büyüklüğünün makroskobik yerine mikroskopik olarak değerlendirilmesinin daha büyük bir prognostik değeri vardır (42). Boyut minimal meme karsinomlarının tanımlanmasındaki iki kriterden biridir, bu büyüklükten bağımsız olarak bütün insitu karsinomlar ve  $\leq 1$  cm çaplı invaziv karsinomları kapsamaktadır. Saigo ve Rosen'in negatif lenf nodlu,  $\leq 1$  cm çaplı invaziv karsinomlu ve modifiye radikal mastektomili 111 hastanın en az 10 yıllık takip oranlarını belirttikleri çalışmalarında: hastaların %75'i hiçbir hastalık belirtisi vermeden yaşamış, %4'ü rekürren karsinomu olup yaşamış, %6'sı hastalıktan ve %15'i de diğer sebeplerden kaybedilmiştir (43).

**8. Yerleşim Yeri:** Yapılan pek çok çalışmada primer tümör kadran lokalizasyonu ile prognoz arasında bir bağlantı bulunmamıştır. Buna rağmen, yakın zamanda yapılan geniş bir çalışmada medial yerleşimli tümörlerin lateral yerleşimlilere göre sistemik relaps ve tümörden ölümlerde riskinin %50 daha fazla olduğu bildirilmiştir (44).

**9. Hücresel Mimari Tipi:** İnvaziv duktal ve invaziv lobüler karsinom arasında belirgin bir prognostik farklılık yoktur. İnvaziv duktal karsinom morfolojik varyantlarının daha iyi prognoza sahip olanları; tubuler karsinom, kribriform karsinom, medüller karsinom, pür müsinöz karsinom, papiller karsinom, adenoid kistik karsinoma ve juvenil (sekretuar) karsinomadır. Lobüler (bazen duktal) karsinomun bir varyantı olan taşlı yüzük hücreli karsinoma ileri derece kötü prognozludur. İnflamatuvar karsinom da kötü prognoza sahiptir. Duktal karsinomdan daha agresif olduğu söylenen ancak yaşam süresi açısından küçük farklılık gösteren tümörler; skuamöz hücreli karsinom, metaplastik karsinom ve nöroendokrin özelliği olan karsinomlardır (karsinoid tümör) (75).

**10. Mikroskopik Greyd:** Meme karsinomunun mikroskopik gradelemesinde en geniş kullanıma sahip iki sistem; Bloom ve Richardson ve Black'dir (75). Bunlar ilk planda hücresel mimari ve ikinci olarak nükleer atipi derecesine dayanmaktaydı ve rutin olarak

boyanan parçaların görsel mikroskopik olarak değerlendirilmesi yapılmaktaydı. Ancak bu değişikliklerin bilgisayar destekli olarak değerlendirilmesine yönelik çeşitli girişimlerde olmuştur (75). Hem hücre mimarisi hem de sitolojinin prognozla ilişkili bulunmasından sonra bunların birlikte kullanılmasına yönelik bir yaklaşım kabul görmüştür (75). Elston bu yaklaşımın en önde gelen savunucularındandır, Bloom ve Richardson sisteminin Nottingham modifikasyonu ile mitotik aktivite değerlendirilmesinin kombinasyonunu kullanmaktadır (75). Burada gradeleme tubül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik sayının her birinin 1, 2, 3 gibi skorlarla değerlendirildiği bir sistemle yapılmaktadır. Bu sonuçlar totalde 3-9 skorları arasında değişiklik göstermektedir; 3-5 puan: Grade I, 6-7 puan: Grade 2 ve 8-9 puan: Grade 3 şeklinde değerlendirilmektedir.

**11. Tümör Sınırları:** Sınırları itici tümörler sınırları infiltre edici tümörlere göre daha iyi prognoza sahiptir. Bu uygulama sadece medüller karsinom için değil, diğer iyi sınırlı neoplazmlar için de kullanılabilir (75).

**12. Tümör Nekrozu:** Tümör nekrozu artmış lenf nodu nekrozu insidansı ve azalmış yaşam süresi ile ilişkilidir (75). Bu nitelik özellikle yüksek histolojik greydli tümörlerle ilişkilidir (75).

**13. Mikrodamar Yoğunluğu:** Yapılan çalışmalarda tümörü çevreleyen stromada belirgin vasküler yapıları olan invaziv meme karsinomları diğerlerine göre daha agresif seyretmektedir (75).

**14. Elastozis:** Elastozis bulunmayan meme karsinomları büyük oranda elastozis bulunduranlarla karşılaştırıldığında endokrin terapiye daha az yanıt verdiği gözlenmiştir. Yaşam süresi açısından bakıldığında ise elastozis bulunduran ve bulundurmayanlar arasında bir fark bulunmamıştır (75).

**15. Keratin Boyalı Örnek:** Bir çalışmada, CK17 ve CK5 eksprese eden karsinomların daha kötü klinik sonuçlara neden olduğu belirtilmiştir (75).

**16. CEA Boyalı Örnek:** Bu immünohistokimyasal belirteçin prognozla bağlantısı bulunamamıştır (75).

**17. Vimentin Boyalı Örnek:** Vimentin ekspresyonunun lenf nodu-negatif duktal karsinomlarda kötü prognozla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (75).

**18. Katepsin D:** Karşı yargılara rağmen, ne tümördeki Katepsin D immünoaktivite ne de enzimin serum düzeylerinin bağımsız prognostik değeri olduğu gösterilebilmiştir (75).

**19. HER2/neu:** Daha önce de belirtildiği gibi, bu onkogenin immünohistokimyasal veya FISH yöntemi ile belirlenen overekspresyonu, Herceptine yanıtın mükemmel belirteciyken, kemoterapiye yanıtın zayıf bir belirteçidir (46). Özellikle lenf nodu metastazı bulunan karsinomlarda kötü prognozu göstermekte, tümör grade ile yakın korelasyon göstermektedir (47).

**20. p53 ve nm23:** p53 proteinin akümüasyonu (muhtemelen gen mutasyonu sonucu) ve nm23 proteinin düşük ekspresyonun azalmış hasta yaşam süresi ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (48). p53 heterozigotluğunun kaybolmasının yüksek histolojik greyd ve nükleer greyd ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (49).

**21. Bcl-2:** Meme karsinomunda Bcl-2 protein ekspresyonu ile uzun yaşam süresi arasındaki bağlantı gösterilmiştir (50). Bcl-2 aynı zamanda östrojen reseptör durumu ile bağlantılıdır.

**22. Deri İnvazyonu:** Yüzeyindeki deri invazyonu olan meme karsinomu azalmış yaşam süresi ile ilişkilidir (75). İnflamatuar karsinomun belirleyicisi olarak deri lenf damarları invazyonu özellikle kötü prognoz işaretidir.

**23. Meme Başı İnvazyonu:** Karsinoma meme başı tutulmasının eşlik etmesi, yüksek aksiller lenf nodu tutulumu ile birlikte (51).

**24. Lenfatik Tümör Embolisi:** Memedeki lenfatik damarlarda tümör embolisinin olması, yüksek tümör rekürrensi ile birlikte (75).

**25. Kan Damar Embolisi:** Bulgular tümör boyutu, histolojik grade, tümör tipi, lenf nodu durumu, uzak metastaz gelişimi ve kötü prognoz arasında yüksek korelasyon göstermektedir (75).

**26. Paget Hastalığı:** Paget hastalığının varlığı ya da yokluğunun invaziv duktal karsinomda prognoza etkisi olmadığı bildirilmektedir.

**27. Östrojen Reseptörleri:** Pek çok yazar östrojen reseptör pozitif tümörleri olan hastaların, biokimyasal ya da immünohistokimyasal belirlenmiş olsun, diğerlerine göre daha uzun hastalısız yaşam süresine sahip olduklarını belirtmişlerdir. Buna rağmen, uzun dönem prognozda minimal değişikliğe sebep olmakta ve muhtemelen istatistiksel olarak anlamlı olmamaktadır (52)

**28. DNA Ploidy:** Flow sitometri ile DNA ploidy değerlendiren pek çok çalışmaya rağmen, tümör boyutu, mikroskopik gradeleme, lenf nodu durumu ve hormon reseptör durumu hakkında prognostik ve terapötik bağımsız bilgiler veren parametre değildir (75).

**29. Aksiller Lenf Nodu Metastazı:** Bu en önemli prognostik faktörlerden biridir. Sadece lenf nodu pozitif veya negatif olması yaşam süresi için tek kriter değildir. Yaşam süresi aynı zamanda aksiller lenf nodu tutulum düzeyi (düşük, orta, yüksek) , tam sayı (dörtten az veya dört ve üzeri), metastatik tümörün miktarı, ektranodal yayılımın varlığı veya yokluğu, götürücü damarlarda tümör hücrelerinin varlığı veya yokluğu ile ilişkilidir (75). Mikrometastazların ve izole tümör hücrelerin (sentinel lenf nodlarına yayılan) prognostik belirleyiciliği vardır (56). Prognostik değerlendirme için en iyi gruplandırma; negatif lenf nodları N0, bir-üç pozitif lenf nodu N1, dört ile dokuz pozitif lenf nodu N2 ve on veya üzeri pozitif lenf nodu N3 şeklindedir.

**30. Internal Mammarian Lenf Nodu Metastazı:** Bu lenf nodu grubunun tutulumu olan hastalarda yaşam süresi özellikle 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda, tutulum olmayan hastalara göre daha azdır (57).

**31. Lokal Rekürrens:** Bu kötü prognoz göstergesidir. İpsilateral göğüs duvarı rekürrensi ve uzak metastaz olmayan 60 hastayı kapsayan bir seride, bütün hastalar metastatik meme karsinomu nedeniyle kaybedilmiştir (58).

**32. Terapi Tipi:** Mevcut bilgiler göstermektedir ki, meme karsinomunda klinik gidişi tümörün doğası uygulanan tedaviden daha çok etkilemektedir. Farklı tedavi metodları

uygulanan pek çok merkezden alınan sonuçlar yaşam süresi açısından benzerlikler göstermektedir (59). Terapötik sonuçları değerlendirmeyi komplike hale getiren faktör, dikkatli randomize çalışmaların kullanılmasını olanaksız hale getiren, hastalığın kişiye göre varyans gösteren tabiatıdır.

### **2.3.8. Meme Kanseri Evrelemesi**

Günümüzde meme kanseri evrelemesinde TNM sistemi (Primer tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, metastaz varlığı ) kullanılmaktadır (26).

### **2.4.Kemik Yapısı, Kemik Hücrelerinin Kompozisyonu, Kemik Matriks ve Mineralizasyonu**

Kemik morfoljik olarak birbirinden farklı hücreler içerir; osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar. Osteoprogenitör hücreler morfoljik olarak fibroblastlara benzerler ve endosteal ve periosteal yüzeylerde çok sayıda bulunan, kemik oluşumunu sağlayan hücrelere dönüşürler. Osteoblastlar, osteoprogenitör hücreler ya da preosteoblastlardan köken alırlar ve kemik matriksin sentezinden primer olarak sorumlu olan hücrelerdir. Büyüme ve yeniden şekillenme gösteren kemik yüzeylerde bulunurlar. Bu hücreler kollajeni ve bazı kollajenöz olmayan proteinleri sentezleyebilirler. Osteositler osteoblastlardan köken alırlar. Mineralize kemik matriks içerisinde bulunurlar ve kemiğin beslenmesinden sorumlu oldukları kabul edilir. Osteoklastlar genel olarak diğer kemik hücrelerinden daha büyüktürler ve çok çekirdekli hücrelerin heterojen bir topluluğunu temsil ederler. Kemik rezorpsiyon alanlarında bulunurlar ve asit fosfataz gibi lizozomal enzimler içerirler. Osteoklastlar hematopoetik kök hücrenin türevleri olan mononükleer prekürsörlerin birleşmesi ile oluşurlar (71).

Kemik, ağırlığının yaklaşık %65'ini oluşturan inorganik mineraller ve yaklaşık %35'ini oluşturan organik matriks içermektedir. Kalsiyum fosfat minerali bir zayıf kristalli hidroksiapatit bileşimidir. Kemiğin organik matriksi kollajen ve kollajen dışı proteinlerden oluşur. Organik matriksin %90'ını özellikle tip 1 olmak üzere kollajen oluşturur. Kollajen dışı proteinler organik kemik matriksin küçük bir bölümünü kapsamakla beraber kemik metabolizmasında önemli bir rol oynarlar. Kemik hücreleri tarafından sentezlenen en önemli

kollajen dışı proteinler osteokalsin, osteonektin, fosfoprotein, proteoglikan, siyaloprotein ve proteolipitlerdir. Osteokalsin, kollajen dışı proteinlerin %20'sini oluşturur. Serum osteokalsin düzeyleri kemik metabolizmasının göstergesidir ve mineral dengesi açısından önemlidir (71).

Kemik mineralizasyonunda dört ayrı fakat birbirine bağlı aşama mevcuttur. İlk aşama mineralizasyon için gerekli ortamın sağlanmasıdır. Mineral kristalleri oluşmadan önce hücre dışı kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarında artış görülür. Kalsifikasyon için matriks hazırlamak üzere fosfoproteinler, glikoproteinler ve siyaloproteinlerin oranı artar. Alkalen fosfataz ve diğer enzimlerin aktivitesinde artış başlar. Alkalen fosfataz içeren hücre dışı matriks kesecikleri kondrositler ya da osteoblastlardan tomurcuklanarak kemik ve kıkırdaktaki mineral depolanmasında başlangıç aşaması için gerekli ortamı sağlarlar.

İkinci aşama artmış bölgesel kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu içeren ortamda ilk mineral kristallerinin oluşmasıdır. Osteonektin, fosfoprotein ve proteolipitler hidroksiapatit depolanmasını kolaylaştırmaktadır.

Üçüncü aşama kemik apatit kristallerinin gelişimidir. Hidroksiapatit ya da diğer kalsiyum fosfatlar mevcut kristallerin yüzeyinde yerleşirler. Kollajen matriks organizasyonu kemik mineral kristallerinin yerleşimini belirler.

Dördüncü aşama matriks yeniden yapılanmasıdır. Mineral birikimi yıkım takip eder ve kalsifiye kıkırdak matriks kemikle yer değiştirir. Gelişmekte olan iskelette endosteal yıkım ve periosteal yapım kemik şaftının büyümesini sağlar.

Epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, platelet kaynaklı büyüme faktörü ve somatomedinler gibi büyüme faktörleri kemik gelişimi üzerinde etki gösterirler. Bu büyüme faktörlerinden bazıları kemik üzerinde direkt etkiye sahiptir ancak fizyolojik önemleri tam olarak bilinmemektedir. Yeniden yapılanmayı etkileyen bölgesel faktörler prostoglandinler, osteoklast aktivite edici faktör ve kemik kökenli büyüme faktörüdür. Prostoglandinler, özellikle E serisi kemik yıkımının uyarıcılarıdır ve kemik gelişiminde lokal

düzenleyiciler olarak önemlidirler. Prostaglandinler aynı zamanda kemik hücreleri tarafından üretilirler ve kemik yapımını doğrudan uyarırlar (71).

## 2.5. Kemik Metastazı

Kemik, hücreler ve bu hücreler arasında yerleşen ekstraselüler organik matriksin kombinasyonundan oluşan yaşayan bir dokudur. Kemik metastazları, malign hastalıkların sık rastalanan bir komplikasyonu olup iskelet sistemi dışındaki primer malignitelerin %20 - %35 inde görülür. Metastazlar primer kemik tümörüne oranla 25 kat daha sıktır. Erişkinlerde kemik metastazlarının yaklaşık %80'i primer meme, prostat, akciğer, tiroid ya da böbrek kanserlerinden kaynaklanır (60, 70). Postmortem çalışmalarda iskelet sistemi tutulumu olan hastaların üçte birinden fazlasını oluşturan meme ve prostat kanseri en sık kemik metastazı yapan solid tümörlerdir. Kemik metastazlarının varlığı ağrı, azalmış mobilite ve kemikte meydana gelen zayıflama ile patolojik kırık, epidural kompresyon ve kemik iliği yetmezliğine predispozisyon yaratarak yaşam kalitesini düşürür (61). İskelet sistemi metastazlarının yaklaşık %80'i vertebralara, pelvis, kafatası, kostalar, femur ve humerus proksimalini içeren aksiyal iskelet sisteminde görülür (61).

Metastatik hücrelerin iskelet sistemine ulaşmasında en sık izlenen yol hematojen yayılımdır. Metastatik lezyonların çoğu birden fazladır çünkü primer tümörden çok sayıda hücre kana geçiş göstermektedir. Tek bir kemik lezyonu saptandığında bu lezyonun metastatik olma olasılığı sadece %10'dur. İskelet sistemindeki hemotopoetik dokuların zengin damarsal beslenmesi, neden kanser hastalarının yaklaşık 1/3'ünde kemik metastazı geliştiğini açıklar. Kemik iliği kapillerlerindeki zengin sinüzoidal yataklar ve endotelyal hücreler arasındaki geniş boşluklar tümör hücreleri için oldukça uygun ortam sağlamaktadır. Bu nedenle metastatik lezyonlar kemikte sık olmasına karşın kemiği çevreleyen kas, tendon, ligaman ve yağ gibi yumuşak dokularda daha az görülmektedir.

Meme kanserinin tedavi sonrası takibinde kemiğe metastaz sık karşılaşılan bir bulgudur. Hareket sisteminin temelini teşkil eden kemikteki metastazlar ağrı, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık, kord kompresyonu gibi komplikasyonlara neden olurlar. Bu açıdan erken tanı ve tedavi gerektirirler. Kemik metastazı gelişen kadınların çoğu, erken evre meme

kanseri tanısı almış, küratif tedavi edilmiş ve takipte metastaz ile rekürrens olmuşlardır. Bunlardan sadece %10 kadarında tanı esnasında metastaz mevcuttur (26). İnfiltratif duktal karsinom kemik, akciğer parankimi, karaciğer ve beyne uzak metastaz yaparken, infiltratif lobüler karsinom meningeal ve serozal yüzeylere metastaz yapma eğilimindedir (26, 62, 63). Kemik metastazlarının sıklığı primer tümörün büyüklüğü, pozitif lenf nodu ve evre gibi değişkenlere göre farklılık gösterir (64). Aksilla negatif olgularda kemik metastazı %9 iken, pozitif olgularda %30 kadardır. Aksilla lenf nodu 5 veya daha fazla sayıda pozitif olgularda, uzak metastaz gelişme riski daha yüksektir (65, 66, 67). Tümör nükleer diferansiyasyon derecesi kemik metastaz sıklığını etkileyen faktörlerden biridir. Nükleer diferansiyasyon derecesi artıkça kemik metastaz sıklığı azalırken, organ metastaz sıklığı artar. Tüm meme kanserli olguların ortalama 2/3'sinde östrojen reseptörü pozitifdir. Her ne kadar meme kanser hücreleri tüm organlara metastaz yapabiliyor olsa da, hormon reseptörü pozitif olan tümörler daha çok kemiğe, hormon reseptörü negatif veya HER-2 pozitif tümörler daha çok diğer viseral organlara metastaz yapma eğilimindedirler (26, 68, 69).

## **2.6.Mamografi ve Mikrokalsifikasyon**

Meme kanseri tanısında radyolojik olarak mamografi sıklıkla kullanılmaktadır (8). Mamografik tarama ile sağlanan erken tanı mortaliteyi %20-70 oranında azaltmaktadır (83). Bu nedenle mamografi meme kanserinin tanısında altın standart olarak kabul edilir. Tarama amaçlı mamografinin 40-49 yaşlar arasında 1-2 yılda bir, daha sonra yılda bir uygulanması önerilir (83). Mamografinin kullanım alanları iki ana grup altında özetlenebilir:

1) Tarama mamografisi: Asemptomatik kadınlarda klinik olarak gizli olan meme kanserinin tanınabilmesi amacıyla kullanılır. Bu amaçla kabul görmüş tek modalitedir (72). Meme kanseri mortalitesinin azaltılmasında, özellikle 50 yaş üzerindeki kadınlarda, tarama mamografisinin etkinliği randomize klinik çalışmalarda ispatlanmıştır (73). Son yıllarda yaş sınırını 40-49 yaşa indirmenin, bu yaş grubunda da mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (74).

2) Tanısal mamografi: Meme ile ilişkili klinik şikayetleri (palpabl kitle, lokalize ağrı, meme başı akıntısı) bulunan hastalarda, çok genç (30 yaşın altında) hastalar hariç, ilk kullanılması gereken modalitedir.

Mamografinin sensitivite ve spesifitesini belirleyebilmek güçtür. Çünkü görüntü kalitesi ve değerlendirmeyi yapan kişinin deneyiminin yanı sıra değerlendirilen hasta grubu ve radyoloğun tanısal eşik değerleri gibi birçok faktöre bağlıdır. Malignitenin tanısında mamografinin sensitivitesi, özellikle lipomatö meme paterninde, %90'lara ulaşmaktadır. Ayrıca mikrokalsifikasyonların saptanmasında da yüksek sensitivite bildirilmiştir. Ancak mamografinin spesifitesi düşük olup sadece belirli bazı olgularda yüksek spesifisite mevcuttur (72).

Tarama mamografilerinde sık rastlanan bulgulardan birisi mikrokalsifikasyonlardır. Mikrokalsifikasyonlar benign klinik durumlarla birlikte izlenebilecekleri gibi malignitenin erken veya ileri dönem bulgusu olarak da karşımıza çıkabilirler. Radyolojik açıdan mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde kullanılan ana modalite mamografi olmakla birlikte birçok olguda kararsız kalınabilmekte ve yardımcı modalitelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Mikrokalsifikasyonların varlığı meme kanseri tanısı için çok önemli olmakla birlikte her mikrokalsifikasyon meme karsinomu anlamını taşımamaktadır. Eksizyonu yapılan mikrokalsifikasyonların %80 'ine yakın bir kısmı benign sonuç almaktadır. Bu sebeple benign ve malign mikrokalsifikasyonların birbirlerinden ayırt edilmesi önemlidir. Resim 1'de mamografide tipik benign olarak kabul edilen kalsifikasyonlar izlenmektedir.

**Resim-1: Mamografide tipik benign kalsifikasyonlar**



Meme patolojilerinde karşılaşılan mamografik bulgular arasında; kitle, yapısal distorsiyon, asimetrik dansite, kalsifikasyon, deri, meme başı ve trabekülasyonda izlenen değişiklikler, aksiler lenf nodu patolojileri yer almaktadır (83).

Mamografide en sık saptanan iyi sınırlı kitle lezyonları kist ve fibroadenomdur. Kistler genellikle kırk yaşından sonra görülür ve menopozla birlikte gerileme gösterebilir. Mamografik olarak oval ya da yuvarlak, iyi sınırlı lezyonlardır. Sıklıkla bilateral ve multipl olup boyutları değişkendir. Kistlerde yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyon izlenebilir. Memenin en sık karşılaşılan solid, benign tümörü olan fibroadenomda, menopoz sonrasında dejenerasyona bağlı olarak patlamış mısır tarzında kaba kalsifikasyonlar saptanabilir (83). Mamografide lezyon kenarından çevreye ışınal tarzda uzanan ince opasitelerle karakterize olan spiküler lezyonlar, meme karsinomu yanında postoperatif skar, yağ nekrozu gibi benign patolojilerde de izlenebilir.

Memede kalsifikasyonlar sıkça saptanır. Deri kalsifikasyonları, vasküler kalsifikasyonlar, fibroadenomlarda görülen kaba kalsifikasyonlar, yağ nekrozu ya da kistlerde görülebilen çevresel kalsifikasyonlar benign tiptedir. Enflamasyonlar, travma gibi benign nedenlerle de kalsifikasyon oluşabilir. Erken dönem kanseri haber veren küme yapmış kalsifikasyonlar araştırılmalıdır. Kitle görülmezsizin meme dokusunda küçük bir bölgeyi (1cm<sup>3</sup>) kaplayan, irregüler, heterojen morfoloji gösteren, genellikle 0.5 mm'nin altındaki, sayıca dörtten fazla , küme yapmış kalsifikasyonlar kuşku uyandırmalıdır (83)

## **2.7.Kemik matriks proteinleri, kemik metastazı ve mikrokalsifikasyon arasındaki ilişki**

Kemik siyaloproteini, glukozilasyon, fosforilasyon ve sülfatazdan sorumlu, doku spesifik non-kollojen mineralizasyon yapan proteindir. Kemik ekstraselüler matriksinde bulunur ve hidroksiapat kristali formasyonu oluşturabilir, kemik mineralizasyonu yanında dental, sementum gibi farklı bölgelerde mineralizasyonun oluşmasında önemli rol oynar. Kemik siyaloproteini aynı zamanda meme, akciğer, tiroid ve prostat kanserinde de salgılanır (77). 2008 de Ogata Y., osteoblast benzer hücre, meme ve prostat kanser hücresi kullanarak kemik siyaloproteinlerinin transkripsiyonun düzenlenmesini araştırmıştı. Kemik siyaloprotein transkripsiyonu, tirozin kinaz, c-AMP bağımlı yollar, mitojen aktive eden proteinler kullanılarak hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Çoğunlukla meme kanserinde olan memenin mikrokalsifikasyonu da bununla ilişkili

bulunmuştur. Kemik siyaloproteinlerinin kanser hücrelerinden salgılanması, mineral depolanmasında ve meme kanser hücrelerinin öncelikle kemiği tercih etmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Kemik siyaloproteini, hücreleri kompleman bağımlı hücresel yıkımdan ve matriks metalloproteinaz aktivasyonundan korumaktadır, aynı zamanda anjiogenetik kapasitesi mevcuttur. Kemik siyaloprotein gen regülasyonu, osteoblast farklılaşmasında, kemik mineralizasyonunda ve kemik metastazında önemli rol oynamaktadır (77).

Meme kanserinde kemik metastazları sık görülmekte ve uzun dönemde hayat kalitesini bozmakta ve mortaliteyi artırmaktadır. Osteonektin (SPARC,BM-40), bir kemik matriks proteindir. Malign meme tümörlerinde osteonektinin salgılanmasında artma saptanmıştır. Osteonektin salgılayan adenovirüs ile infekte edilmiş meme kanser hücreleri ile yapılan bir çalışmada, hücre proliferasyonunda, migrasyonda, apoptozis ve hücre agregasyonunda farklılık saptanmamıştır. Ancak kolonizasyonda azalma saptanmıştır. İlginç olan, yüksek seviyede osteonektin salgılayan meme kanser hücrelerinde, doza bağımlı olarak birçok organ metastazını inhibe ettiği saptanmıştır. Bu çalışmada, meme kanser hücrelerinin yüksek seviyede endojen osteonektin salgılaması, invaziv aktiviteyi azaltarak metastazları azalttığı bulunmuştur (78)

Osteopontin ve Osteonektin ( ON ) gibi kemik matriks proteinleri, integrin aracılı sinyal transdüksiyonu ile tümör invazyonu ve metastazında rol oynadıkları düşünülmektedir (80). 1998 de Kim ve arkadaşları tarafından, infiltratif duktal karsinomlu 253 hasta ile yapılan bir çalışmada, OPN ve ON seviyesinin yüksek olduğu immunohistokimyasal yöntemlerle gösterilmiş, ancak yaş, lenf nodu tutulumu, tümör çapı, histolojik greyd ve östrojen reseptörü gibi klinik patolojik parametrelerle ilişkisi saptanamamıştır (80). Uzun dönemde, meme kanserli hastaların 5 yıllık sağ kalımında, osteonektin pozitif olanlar ve olmayanlar arasında fark saptanmamıştır (80).

Ancak yapılan diğer çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. ON, hücre ve tümör tipine spesifik olarak kompleks biyolojik etkileri olan, malignite ve hücre büyümesinde önemli olan bir düzenleyicidir. Meme kanseri, kemiğe metastazda yüksek potansiyele sahiptir çünkü in vivo ortamda yapılan çalışmalarda, ON nin kemikten türeyen bir kemotaktik faktör olduğu ve meme kanser hücrelerinden ON salgılandığı gösterilmiştir (8).

Meme ve prostat kanserinde sıklıkla kemik metastazı gelişmektedir. İlginç olan ,bu iki kanser tipinde farklı histopatolojik karaktere sahip kemik lezyonları meydana gelmektedir. Meme tümörlerinde litik ve sklerotik paternde karışık iskelet metastazı oluşurken, prostat kanserinde daha çok sklerotik paternde kemik metastazı oluşmaktadır. Osteopontin (OPN) ve kemik siyaloprotein (BSP), kanser hücrelerinin özellikle kemik için selektif affinite içeren kemik matriks proteinleridir. Yapılan bir çalışmada, kemik metastazı olan 21 hastanın ( 12 si meme kanseri, 9 u prostat kanseri) OPN ve BSP seviyeleri immunohistokimyasal yöntemlerle ölçülmüş, meme kanserli hastaların % 42 sinde, prostat kanserli hastaların % 56 sında OPN seviyesi yüksek bulunmuştur. Kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda OPN seviyesi , kemik metastazlı prostat kanserli hastalara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Buna karşın BSP seviyesi prostat kanserli hastalarda meme kanserli hastalara göre çok daha yüksek saptanmıştır. Kemik lezyonlarında, metastatik meme kanserinin sadece % 33 ünde BSP gösterilirken, metastatik prostat kanserinde BSP salgılanması % 100 olduğu gösterilmiştir. Carlinfante ve arkadaşları, yapılan bu çalışmadan yola çıkarak, meme kanseri ve prostat kanserinde kemik metastaz karakterlerinin (litik, sklerotik...) farklı olmasında, OPN ve BSP salgılanmasının önemli bir rol oyandığına ve OPN nin osteoklastların farklılaşmasında ve aktivasyonunda daha çok rol alırken, BSP nin ise kemik mineralizasyon uyarıcı olduğu sonucuna varmışlardır (79).

2010 yılında Wang ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, 141 meme kanserli hastanın klinik hikayesi, histopatolojik bulguları, mamografik özellikleri ve OPN seviyesi karşılaştırılmıştır. Ortalama yaş 53 bulunurken, tümör OPN seviyesi ile mamografik özellikler ve histopatolojik özellikler arasında ilişki saptanmıştır. Mamografide kalsifikasyon olanlar, triple negatif ( ER, PR ve cerbB2 negatif) olanlar ve lenf nodu metastazı olanlarda OPN seviyesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu veriler, OPN nin kalsifikasyon gelişiminde rol oynadığı ve sıklıkla meme kanseri ile ilişkili olabileceği düşündürmektedir (81).

Yeni tanımlanmış bir peptid olan, Paratiroid hormon ilişkili protein ( PTHrP ), malignitelerde gelişen humoral hiperkalsemiden sorumludur (9). Meme kanserli hastalar öldüğünde, yaklaşık %70 inde kemik metastazı mevcuttur (9). Maligniteye bağlı hiperkalsemi, sıklıkla paraneoplastik sendrom olarak gelişmekte ve kemik metastazı olan meme kanserli hastaların %10-20 sinde hiperkalsemi ile karşılaşılmaktadır. Meme kanserinde,

lokal parakrin etki ile osteoklastik aktivite uyarılmakta ve kemik resoabsiyonu ile litik kemik metastazları oluşabilmektedir. Buna karşın, humoral hiperkalsemi, primer tümör hücresinden salgılanan değişik mediyatörlerle kemik ve böbrek üzerinde farklı etkilerle hiperkalsemi oluşabilmektedir. Örneğin, renal tübüllerden kalsiyumun geri emilimi artmakta, renal tübüler fosfat geri emilimi azalmakta ve nefrojenik c AMP salınımı artırmakta, böylece kan kalsiyum düzeyi artmaktadır. Bu mediyatörlerden biride, hayvana enjekte edildiği zaman paratiroid hormon gibi etki göstermesi nedeni ile paratiroid hormon bezeri protein olarak adlandırılan PTHrP dir. Meme kanserinin %40 ında mamografide mikrokalsifikasyon saptanabilmektedir. Kuşlarda, PTHrP salgılanması, yumurtanın, yumurta kanalını geçerken kabuğunda kalsifikasyon oluşturduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı PTHrP nın kalsifikasyonda rol oynadığı düşünülmektedir. Bundred ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, meme kanser hücrelerinde PTHrP yüksek saptanmıştır ve PTHrP pozitif olan meme tümörlerinde, PTHrP negatif olanlara göre mamografide mikrokalsifikasyonun çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9). Aynı çalışmada, PTHrP pozitif olanlarda kemik metastazı ve hiperkalsemi gelişmesi daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Mikrokalsifikasyon sıklıkla meme kanseri ile ilişkili bir fenomendir. Mikrokalsifikasyon maliniteye spesifik olmayıp, benign meme hastalıklarında da görülebilir. Mikrokalsifikasyon, hidroksiapat kristallerinin çökmesi ile oluşur (8). Hidroksiapat kristalleri, osteoblastik hücrelerden sentez edilen ON,OPN gibi çeşitli moleküllerin koordinasyonu ile oluşan, kemik ile ilişkili fosfokalsik kristallerin birikmesi ile oluşur. Primer meme kanserinde hidroksiapat kristallerinin neden depolandığı ve kemik metastazının meme kanserinde neden sık olduğu henüz tam olarak açıklanamamıştır ancak kemik metastazının meme kanseri için kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir (8). Yeni yapılan çalışmalarda, kemik mineralizasyonunda görev alan kemik siyaloprotein, meme kanser hücrelerinden de salgılandığı bulunmuştur (82). Kemik matriksin biyomineralizasyonu henüz tam olarak anlaşılamamıştır. BSP, ON, OPN en iyi bilinen kemik fosfoproteinleridir. Bu glukoproteinlerin kalsiyum bağlama özellikleri ve hidroksiapat afiniteleri vardır, kemik mineralizasyonunda rol oynamaktadırlar. Meme kanser hücrelerinin BSP salgıladığı bulunduktan sonra ON, OPN gibi diğer kemik matriks proteinlerinin de kanser hücrelerinden salgılanabileceği ve bunların mikrokalsifikasyon ile ilişki olabileceği düşünölmeye başlanmıştır (8). Bellahcene ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 28 benign 51 malign meme lezyonu olan toplam 79 hastada, spesifik antikolar kullanılarak ON ve OPN düzeyleri ölçölmüştür ve malign meme lezyonlarında çok daha yüksek saptanmıştır (8). Aynı

çalışmada, kemik matriks proteinleri ile mikrokalsifikasyon ve kemik metastazı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

### **3.AMAÇ**

Meme karsinomu tanısında bir artış gözlenmektedir. Bunun da mamografinin geniş kullanım alanı bulunmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (2). Hidroksiapat kristallerinin çökmesi ile oluşan mikrokalsifikasyon spesifik olmamasına rağmen, sıklıkla malign meme hastalıklarında görülmektedir. Meme kanserine bağlı metastazlar arasında kemik metastazları sık görülmektedir. Meme kanserine bağlı kemik metastazları ağrı, hiperkalsemi, kırık ve sinir kompresyon sendromuna neden olarak hayat kalitesini bozmakta ve mortaliteyi artırmaktadır. Kemik matriks proteinlerinden olan siyaloprotein, osteonektin ve osteopontinin, yine tümör hücreleri tarafından salınan PTHrP nin mikrokalsifikasyon gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir (8, 9, 77-82). Bu proteinlerin meme kanser hücrelerinde de yüksek olduğu kanıtlanmıştır (8, 9, 77-82). Daha önce yapılan çalışmalardan, bu proteinlerin aynı zamanda osteoklastik aktiviteyi uyararak kemik resorpsiyonu yaptığı ve kemik metastazıyla da ilişkili olduğu bilinmektedir (8, 9, 77-82). Mikrokalsifikasyonun kemik metastazı ile doğrudan ilişkili olabileceğini hipotez olarak ortaya koyduk. Bu çalışmada, meme kanseri risk ve prognostik faktörlerinin belirlenmesi, tanı anında mamografide mikrokalsifikasyonun, tanı ve tedavi sırasında kemik metastazı ile diğer prognostik faktörlerle olan ilişkisini göstermeyi planladık.

### **4. MATERYAL VE METOD**

Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Çalışmamız 2004 - 2010 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran ve takip edilen, meme kanseri tanısı alan 630 hasta üzerinde yapıldı. Yaş, cinsiyet, menopoz durumu, eşlik eden hastalık varlığı, sigara kullanımı, çocuk sayısı, ikinci kanser öyküsü, ailede kanser öyküsü, tümör lokalizasyonu, histolojik tipi, lenfovasküler invazyon varlığı, grade, hormon reseptör pozitifliği (ER, PR) ve cerbB2, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, tanı anında ve takipte metastaz varlığı, kemik metastaz varlığı, tanı anında ve takipte kemik metastazı gelişmesi, yaygınlığı, tanı ile metastaz arasında geçen

süre ve tanı anında mamografide mikrokalsifikasyon varlığı bilgilerine SÜMTF Tıbbi Onkoloji Kliniği arşiv dosyalarından ve hastane arşiv sisteminden retrospektif olarak ulaşıldı. Dosya bilgisine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 630 meme kanserli hastadan 339 hastanın arşiv dosyalarından mamografi sonucuna ulaşıldı. Mamografi sonucuna ulaşılamayan 291 hasta, mikrokalsifikasyonun diğer prognostik faktörlerle olan ilişkisinin değerlendirilmesine alınmadı.

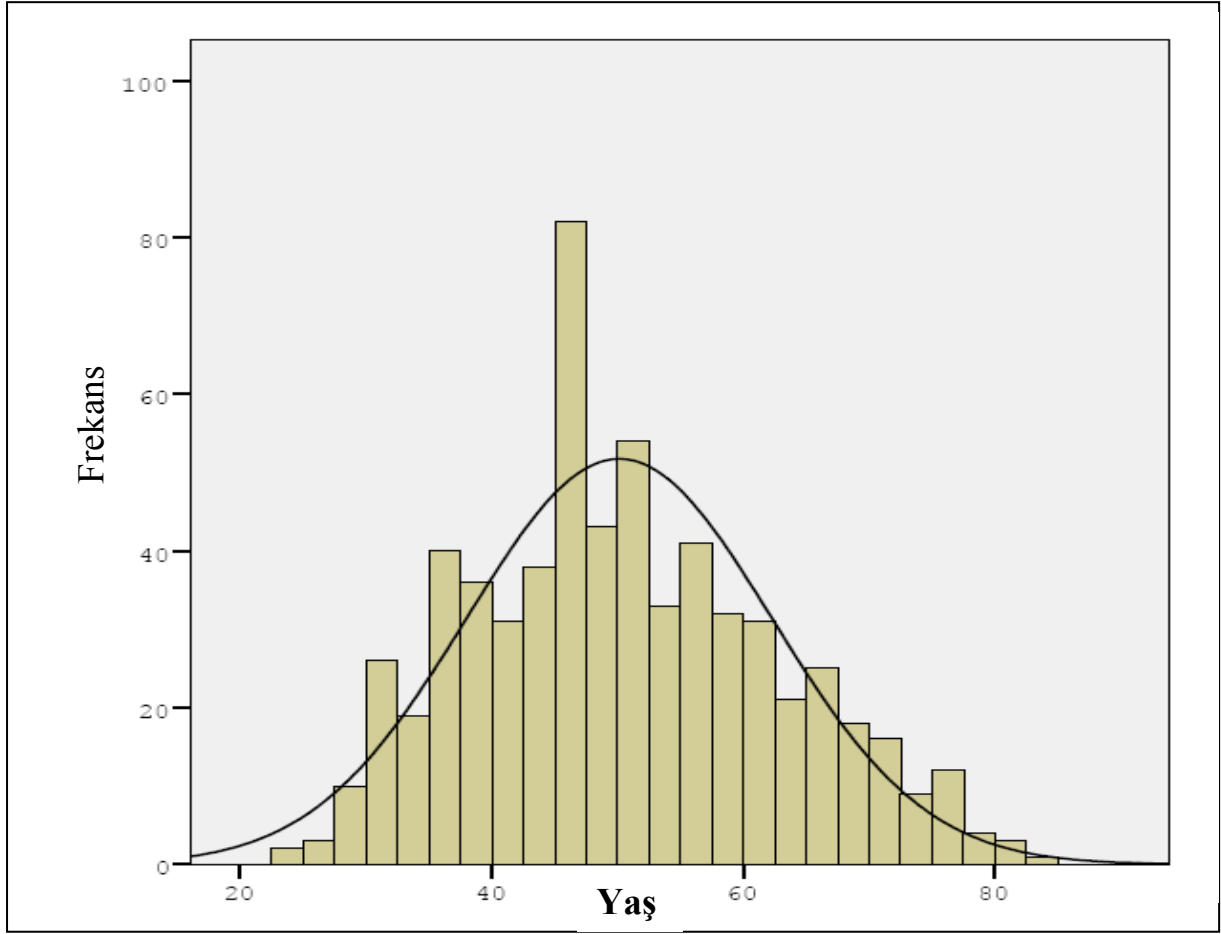
### **İstatistiksel Analiz:**

Çalışmanın istatistiği Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi İstatistik Bölümü'nde yapılmıştır. Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analiz için Excel 2003 ve SPSS 15 programı kullanıldı. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi yapılırken ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzde (%) değer bulundu. Betimleyici istatistiklerde; ortalama standart sapma, ortalama min, max, yüzde; analitik istatistikler de, katagorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare, numerik verilerin karşılaştırılmasında t testi ve U testi kullanıldı. Prognostik faktörleri belirlemek için tek değişkenli analizlerde anlamlı sonuçlar bulunması halinde çok değişkenli lojistik regresyondan yararlandı. Gruplar arasındaki değişkenlerin karşılaştırılmasında değişkenlerin dağılımının normal olması durumunda Student T testi, dağılımın normal olmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **5. BULGULAR**

2004 - 2010 yılları arasında SÜMTF Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran ve dosya bilgilerine arşivden ulaşılan meme kanserli 630 hastanın yaş ortalaması 50 +/- 12 idi ve bunlardan 621 hasta kadın, 9 hasta erkekti (Grafik-1). Kadınların %37,6'sı premenopozal, %62,4'ü postmenopozal bulundu. Vakaların %3,7'sinde karşı meme, over, endometrium, kolon kanseri gibi ikinci maligniteler mevcuttu. 119 hastanın (%19,1) ailesinde herhangi bir kanser öyküsü mevcut olup, bunlardan 41'inde (%34,2) ailede meme kanseri öyküsü vardı. Meme kanseri olan hastaların %48'inde kanser sağ memede saptanırken, %51,5'inde kanser sol memede, %0,5 inde hem sağ hem sol memede saptandı. Kanser lokalizasyonu olarak en çok üst dış kadranda bulundu (%51,2). %13,2'sinde multifokal tutulum mevcuttu.

**Grafik-1.Ortalama tanı anındaki yaş dağılımı**



630 meme kanserli hastadan 339 hastanın arşiv doyasından mamografi sonucuna ulaşıldı. Mamografi sonucuna ulaşamayan 291 hasta, mikrokalsifikasyonun diğer prognostik faktörlerle olan ilişkisinin değerlendirilmesine alınmadı. Çalışmaya dahil edilen 339 hastanın, 234'ünde (%69) tanı anında mamografisinde mikrokalsifikasyon yok iken, 105 hastada (%31) tanı anında mamografide mikrokalsifikasyon vardı. Her iki grupta yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak fark olmayıp, yaş ortalaması 50-51 yıl idi.

Tanıda mamografide mikrokalsifikasyon olan ve olmayan gruplar arasında menopoz durumu, çocuk sayısı, emzirme, sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, eşlik eden hastalıklar ve ikinci kanser öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Tanı anında mamografide mikrokalsifikasyon ile ailede kanser öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,046$ ).

Mikrokalsifikasyonu olmayan grupta dört hastanın ailede kanser öyküsü bilgisine ulaşılamadığı için istatistiksel analize alınmadı (Tablo-1).

**Tablo 1. Mikrokalsifikasyon ile ailede kanser öyküsü arasındaki ilişki**

		<u>MİKROKALSİFİKASYON</u>			
			<b>YOK</b>	<b>VAR</b>	<b>TOPLAM</b>
<b>AİLEDE KANSER ÖYKÜSÜ</b>	<b>YOK</b>	N %	175 76,1%	89 84,8%	264 78,8%
	<b>VAR</b>	N %	55 23,9%	16 15,2%	71 21,2%
<b>TOPLAM</b>		N %	230 100,0%	105 100,0%	335 100,0%

( p=0,046 )

Tümör lokalizasyonu (tümörün hangi memede ve hangi kadranda yerleştiği) ile mikrokalsifikasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Meme kanserinin önemli prognostik faktörlerinden olan multifokal tutulum, lenfovasküler invazyon, tümörün histolojik tipi ve grade ile mikrokalsifikasyon arasında bir ilişki saptanmazken, tümör çapı, özellikle T4 evresi ile, mikrokalsifikasyon arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve tanı anında mamografide mikrokalsifikasyon olanların, tümör boyutlarının daha büyük olduğu saptandı (p=0,002). Mikrokalsifikasyon olan grupta 10 hastanın, mikrokalsifikasyon olmayan grupta 16 hastanın tümör boyutu bilgisine ulaşılamadığı için toplam 26 hasta istatistik analize alınmadı (Tablo-2).

Tümör boyutları TNM evresine göre sınıflandırıldı;

- T1 tümör en geniş çapı 2 cm den küçük,
- T2 tümör en geniş çapı 2 cm büyük, 5 cm küçük,
- T3 tümör en geniş çapı 5 cm büyük,
- T4 Tümör herhangi bir boyutta fakat göğüs duvarına veya cilde yayılım olarak kabul edildi.

**Tablo 2. Tümör boyutu ve mikrokalsifikasyon arasındaki ilişki**

		MİKROKALSİFİKASYON			
		YOK	VAR	TOPLAM	
TÜMÖR BOYUTU	T1	N %	31 14,2%	9 9,5%	40 12,8%
	T2	N %	135 61,9%	46 48,4%	181 57,8%
	T3	N %	39 17,9%	23 24,2%	62 19,8%
	T4	N %	13 6,0%	17* 17,9%	30 9,6%
TOPLAM		N %	218 100,0%	95 100,0%	313 100,0%

(\* p= 0,002)

Çalışmada lenf nodu pozitifliği TNM evresine göre sınıflandırıldı. Buna göre; lenf nodu metastazı olmayanlar N0, bir ile üç aksiller lenf nodu pozitif olanlar N1, dört ile dokuz aksiller lenf nodu pozitif olanlar N2, on ve daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olanlar N3 olarak kabul edildi. Mamografide mikrokalsifikasyon olanların, TNM evresine göre lenf nodu pozitifliği ve lenf nodu evresi, özellikle N3 evresinde, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,005). Mikrokalsifikasyonu olan grupta 19 hastanın, mikrokalsifikasyon olmayan grupta 19 hastanın lenf nodu evresi bilgisine ulaşamadığı için toplam 38 hasta istatistiksel analize alınmadı (Tablo 3).

**Tablo 3. Lenf nodu pozitifliği ve mikrokalsifikasyon arasındaki ilişki**

		MİKROKALSİFİKASYON			
		YOK	VAR	TOPLAM	
POZİTİF LENF NODU	N0	N %	97 45,1%	28 32,6%	125 41,5%
	N1	N %	64 29,8%	28 32,6%	92 30,6%
	N2	N %	34 15,8%	9 10,5%	43 14,3%
	N3	N %	20 9,3%	21* 24,4%	41 13,6%
TOPLAM		N %	215 100,0%	86 100,0%	301 100,0%

(\* p=0,005)

Çalışmada, mikrokalsifikasyon olan ve olmayan her iki grup arasında ER ve PR pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, cerbB2 pozitifliği mikrokalsifikasyon olan grupta daha fazla olma eğilimindeydi (p=0,075).

Tanı anında mamografide mikrokalsifikasyon olan grupta, hem tanı anında kemik metastazı bulunması (p=0,006), hem de tedavi altında takipte iken kemik metastazı gelişmesi (p=0,002), mamografide mikrokalsifikasyon olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4). Ancak kemik metastazı gelişme süresi ve iskelet sisteminin hangi bölgesine (vertebra, ekstremiteler, yaygın) metastaz geliştiği ile mikrokalsifikasyon arasında ilişki bulunmadı (p>0,05).

**Tablo 4. Mikrokalsifikasyon ve tanı anında kemik metastazı arasındaki ilişki**

		MİKROKALSİFİKASYON			
		YOK	VAR	TOPLAM	
KEMİK METASTAZI	YOK	N %	208 89,7%	80 78,4%	288 86,2%
	VAR	N %	24 10,3%	22 21,6%	46 13,8%
TOPLAM		N %	232 100,0%	102 100,0%	334 100,0%

( p= 0,006)

## 6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada da yaş ortalaması  $50 \pm 12$  olarak ve kadınların %37,6'sı premenopozal, %62,4'ü postmenopozal olarak bulundu ve bu dünya meme kanseri verileri ile uyumluydu. Meme kanserinin %99'u kadınlarda ve bu kadınların %78'inin 50 yaş ve üzerinde olduğu görülmektedir. Menapoz öncesi dönemde daha az, menopoz sonrası dönemde ise daha fazla görülen meme kanseri sıklığının yaşla birlikte arttığı belirtilmektedir. Meme kanserinin %78'i 50 yaş üzeri kadınlarda, sadece %22'si 50 yaş altındaki kadınlarda görülmektedir (29).

Meme kanserinde majör risk faktörlerinden birisi de cinsiyettir. Meme kanseri vakalarının %99'unu kadınlar oluşturmakta erkeklerde ise %1 ya da daha az oranda görülmektedir (27). Bizim çalışmamızda ise 630 hastanın 621'i kadın, 9'u erkekti ve erkek meme kanseri %1,4 ile normal insidansdan daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda hastaların %80,9'unda ailede kanser öyküsü yokken, %19,1'inde ailesinde herhangi bir kanser öyküsü mevcutu. Ailesinde herhangi bir kanser öyküsü olan 119 hastadan 41'inde (%34,2) ailede meme kanseri öyküsü vardı. Bizim vakalarımızın %96,3'ünde ikinci malignite öyküsü yokken, %3,7'sinde karşı meme, over, endometrium, kolon kanseri gibi ikinci malignite mevcuttu. Birinci derece akrabasında (anne, kız kardeş ve kız) meme kanseri olan kadınların meme kanseri riski artmaktadır (31). İki veya daha fazla birinci derece akrabasında meme kanseri varsa bu risk çok daha fazla artar. Akrabalarında meme kanseri ne kadar erken ortaya çıkmış ise o kişide risk o kadar artar. Birinci derece akrabasında bilateral meme kanseri olması da riski artırır. Meme kanserinin genç yaşta ortaya çıkması genetik yatkınlığın en önemli göstergesidir (31). Yine invaziv meme kanseri olan hastalarda diğer memede karsinom görülme riski genel popülasyona oranla 5 kat daha fazladır, özellikle ailesel öyküsü olanlarda risk daha da yüksektir (16).

Biz de çalışmamızda kanser yerleşimini araştırdık ve vakalarımızda sağ ya da sol memede kanser gelişimi arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak kanserin memedeki lokalizasyonu en çok üst dış kadranda (%51,2) olduğu ve %13,2'sinde multifokal tutulum olduğu bulundu. Yapılan pek çok çalışmada primer tümör kadran lokalizasyonu ile prognoz arasında bir bağlantı bulunmamıştır. Buna rağmen, yakın zamanda yapılan geniş bir çalışmada medial yerleşimli tümörlerin lateral yerleşimlilere göre sistemik relaps ve tümörden ölümlerde riskinin %50 daha fazla olduğu bildirilmiştir (44). Çalışmada kanserin memedeki lokalizasyonun en çok üst dış kadranda bulunmasının nedeni anatomik olarak üst dış kadranın daha geniş olması ve aksillaya doğru kuyruk biçiminde uzanmasına bağlı olabilir.

Arşiv doyasından mamografi sonucuna ulaşılan 339 hastanın, 234'ünde (%69) tanı anında mamografisinde mikrokalsifikasyon yokken, 105 hastada (%31) tanı anında mamografide mikrokalsifikasyon vardı. Her iki grupta da yaş ortalaması 50-51 yıldı. Menopoz durumu, çocuk sayısı, emzirme, sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, eşlik eden hastalıklar ve tümör lokalizasyonu ile mikrokalsifikasyon arasında ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Meme kanserinin önemli prognostik faktörlerinden biride kanserin histopatolojik tipidir. İnfiltratif duktal karsinom kemik, akciğer parankimi, karaciğer ve beyne uzak metastaz yaparken, infiltratif lobüler karsinom meningeal ve serozal yüzeylere metastaz yapma eğilimindedir (26, 62, 63). Çalışmamızda tümörün histolojik tipi, multifokal tutulum, lenfovasküler invazyon ve grade ile mikrokalsifikasyon arasında bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Her iki grupta da, ikinci kanser öyküsü arasında istatistiksel olarak fark yokken, mikrokalsifikasyon ile ailede kanser öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,046$ ). Birinci derece akrabasında (anne, kız kardeş ve kız) meme kanseri olan kadınların meme kanseri riski artmaktadır (31). Ailede meme kanseri öyküsü, genetik yatkınlığı, erken yaşta kanser gelişimini ve kötü prognozu göstermektedir. Mikrokalsifikasyon olan grupta ailede kanser öyküsü daha fazla bulunması, mikrokalsifikasyonun kanser gelişimi ve takibinde kötü prognostik faktörlerden olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada tümör boyutu ve lenf nodu pozitifliği TNM klasifikasyonuna göre yapıldı. Mikrokalsifikasyon ile tümör çapı ( $p=0,002$ ) ve lenf nodu pozitifliği ( $p=0,005$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Kemik metastazlarının sıklığı primer tümörün büyüklüğü, pozitif lenf nodu ve evre gibi değişkenlere göre farklılık gösterir (64). Aksilla negatif olgularda kemik metastazı %9 iken, pozitif olgularda %30 kadardır. Aksilla lenf nodu 5 veya daha fazla sayıda pozitif olgularda, uzak metastaz gelişme riski daha yüksektir (65, 66, 67). 2010 yılında Wang ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, mamografide kalsifikasyon olanlar, triple negatif ( ER, PR ve cerbB2 negatif) olanlar ve lenf nodu metastazı olanlarda OPN seviyesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır(81). Carlinfante ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, OPN ve BSP kanser hücrelerinden de salınan kemik matriks proteinleri olduğu, metastatik meme kanserlerinde OPN seviyesinin yüksek olduğu ve OPN nin osteoklastların farklılaşmasında ve aktivasyonunda rol oynayarak kemik metastazları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (79). Bu çalışmada mikrokalsifikasyon olanların tümör çaplarının daha büyük olduğu ve pozitif aksilla lenf nodu sayısının daha fazla olduğu saptandı. Buda mikrokalsifikasyon olanlarda uzak metastaz, özellikle kemik metastazı gelişiminin daha fazla olabileceğini ve mikrokalsifikasyonun kötü prognozla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Tüm meme kanserli olguların ortalama 2/3'sinde östrojen reseptörü pozitiftir. Her ne kadar meme kanser hücreleri tüm organlara metastaz yapabiliyor olsa da, hormon reseptörü pozitif olan tümörler daha çok kemiğe, hormon reseptörü negatif veya HER-2 pozitif tümörler daha çok diğer viseral organlara metastaz yapma eğilimindedirler (26, 68, 69). Çalışmada, mikrokalsifikasyon olan ve olmayan her iki grup arasında ER ve PR pozitifliği açısından istatistiksel olarak fark bulunmazken, cerbB2 pozitifliği ile mikrokalsifikasyon olan grup arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen eğilim mevcuttu ( $p=0,075$ ). İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememesinin nedeni çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması olabilir.

Kemik metastazı gelişen kadınların çoğu, erken evre meme kanseri tanısı almış, küratif tedavi edilmiş ve takipte metastaz ile rekürrens olmuşlardır. Bunlardan sadece %10 kadarında tanı esnasında metastaz mevcuttur (26).

Bazı çalışmalarda hidroksiapat kristallerinin çökmesi ile oluşan mikrokalsifikasyon kemik metastazları ile ilişkili bulunmuş ve mikrokalsifikasyon olan vakalarda, osteonektin ve osteopontin seviyeleri yüksek bulunmuştur (8). Bizde çalışmamızda mikrokalsifikasyonla kemik metastazı arasındaki ilişkiyi araştırdık ve tanı anında mamografide mikrokalsifikasyon olan grupta, hem tanı anında kemik metastazı bulunması ( $p=0,006$ ), hem de tedavi altında takipte iken kemik metastazı gelişmesi ( $p=0,002$ ), mamografide mikrokalsifikasyon olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Buna göre mikrokalsifikasyon, kemik metastazı açısından bir prediktif faktör olabilir ve nedeni hem mikrokalsifikasyonda ve hem de kemik rezorbsiyonunda görev alan bazı mediyatörlerin (ON, OPN, BSP, PTHrP) kanser hücreleri tarafından uyarılıyor olması olabilir. Ancak bu mediyatörler üzerinde yapılmış çok az sayıda çalışma mevcut olduğu için bu konu henüz net olarak aydınlatılamamıştır.

İskelet sistemi metastazlarının yaklaşık %80'i vertebralar, pelvis, kafatası, kostalar, femur ve humerus proksimalini içeren aksiyal iskelet sisteminde görülür (61). Çalışmada iskelet sisteminin hangi bölgesine (vertebra, ekstremiteler, yaygın) metastaz geliştiği ve kemik metastazı gelişme süresi ile mikrokalsifikasyon arasında ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Bu çalışmada tanı anında mamografide mikrokalsifikasyonun olması, hem tanı anında hemde takipte kemik metastazı gelişiminde prediktif bir rol oynadığını ve mikrokalsifikasyonun ailede kanser öyküsü, tümör boyutu ve pozitif lenf nodu sayısı gibi kötü

prognostik faktörlerle ilişkili olduğunu saptadık. Bu sonuç taramalarımıza göre literatürde yeni ve ilk bulgudur. Ancak mamografide mikrokalsifikasyonun prognostik ve prediktif faktör olarak kabul edilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan malign tümördür. Tanı ve tedavideki ilerleme ile beraber meme kanserinden korunma stratejilerine, kanser gelişiminde artmış riskin belirleyicilerine, sağ kalımı ve tedaviyi etkileyen prognostik faktörlere ilgi artmıştır. Meme kanseri tanısında radyolojik olarak mamografi sıklıkla kullanılmaktadır. Hidroksiapat kristallerinin çökmesi ile oluşan mikrokalsifikasyon spesifik olmamasına rağmen, sıklıkla malign meme hastalıklarında görülmektedir. Kemik matriks proteinlerinden olan osteonektin ve osteopontinin mikrokalsifikasyon gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda bu proteinlerin aynı zamanda kemik metastazıyla da ilişkili olduğu bulundu. Mikrokalsifikasyonun kemik metastazı ile doğrudan ilişkili olabileceğini hipotez olarak ortaya koyduk. Bu çalışmada, meme kanseri risk ve prognostik faktörlerinin belirlenmesini ve tanı anında mamografide mikrokalsifikasyonun, tanı ve tedavi sırasında kemik metastazı ile diğer prognostik faktörlerle olan ilişkisini göstermeyi planladık.

**Gereç ve Yöntem:** Selçuk Üniversitesi Meram Tıp fakültesi Onkoloji Kliniği'nde takip edilen 630 hastanın mamografi ve diğer verileri retrospektif olarak arşivden tarandı. Mamografi sonucuna ulaşılan 339 hasta, mikrokalsifikasyonun diğer prognostik faktörlerle olan ilişkisinin değerlendirilmesine alındı. U testi, T testi, Ki kare testi istatistiksel analizlerde kullanıldı.

**Sonuç:** Meme kanserli hastaların yaş ortalaması 50 , bunların büyük çoğunluğu kadın olmakla birlikte %1,4 erkekti. Hastaların %62,4'ü postmenopozal, %37,4 premenopozal, %19,1'inde ailede kanser öyküsü mevcuttu. Mikrokalsifikasyon olan ve olmayan her iki grupta da ortalama yaş 50-51 di. 105 (%31) hastanın mamografisinde mikrokalsifikasyon varken, 234 (%69) hastada mikrokalsifikasyon saptanmadı. Tanı anında kemik metastazı olan (p=0,006), ve takipte kemik metastazı gelişen (p=0,002) hasta sayısı, aynı zamanda tanı anında tümörün T evresi (p=0,002) ve N evresi (p=0,005), ailede kanser öyküsü (p=0,046) mamografide mikrokalsifikasyon olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Her ne kadar östrojen ve progesteron reseptör durumu için, iki grup arasında fark saptanmasada, cerbB2 pozitifliği mamografide mikrokalsifikasyon olan grupta daha fazla olma eğilimindeydi (p=0,075). Menopoz durumu, oral kontraseptif kullanımı, sigara, çocuk sayısı, multifokal

lezyon, lenfovasküler invazyon, tümör histolojisi ve greyd yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**YORUM :** Meme kanserli hastaların yaş, cinsiyet, ailede kanser öyküsü ve menopoz durumu dünya istatistikleri ile aynı bulundu. Tanı anında mamografide mikrokalsifikasyonun, tanı anında ve takipte gelişen kemik metastazı ile ilişkisi ve diğer kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğu bulundu. Taramalarımıza göre bu sonuç literatürde ilktir. Belki de yapılacak yeni çalışmalarda mikrokalsifikasyon, prognostik ve prediktif faktör olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, mikrokalsifikasyon, kemik metastazı, prognostik faktörler

## 8.ABSTRACT

**Background:** Breast cancer is the most common and fatal cancer in women. Interest has been increased for preventive strategies, markers of increased risk of cancer and prognostic factors which affects survival and treatment with developments in diagnosis and treatment. Mammography is widely used in diagnosis of breast cancer. Although it is not specific, the microcalcifications occurs with the deposition of hydroxyapatite crystals are usually seen in malignant breast diseases. The osteonectin and osteopontin which are bone matrix proteins are known to play an important role in the formation of microcalcifications. In previous studies, these proteins are also found to be related with the bone metastasis. We hypothesized that microcalcifications may directly be related with bone metastases. In this study we planned to show the relationship between the microcalcifications in mammography at diagnosis and the bone metastasis either at diagnosis of breast cancer or in the follow up period and the other prognostic factors.

**Method:** The mammography and the data of 630 patients admitted to Selcuk University Cancer Center has been retrospectively evaluated. 339 patients whose mammography results were available were included in the analysis of relationship of microcalcification with other prognostic factors. U test, T test, chi square test, and regression analysis were performed for the statistical analysis.

**Results:** Mean age of patients with breast cancer was 50, being most of them women, 1,4 % of patients was male. 62,4 % of patients was postmenopausal, 37,4% premenopausal and 19,1 % had family history of cancer. The median age in two groups of patients with and without microcalcification were 50-51. In 105 (31 %) patients we observed microcalcifications in mammography and in remaining 234 (69 %) there were no microcalcifications. The number of patients with bone metastasis at the diagnosis ( $p=0,006$ ) and with new diagnosis of bone metastasis during follow up ( $p=0,002$ ), also the T stage ( $p=0,002$ ) and N stage of tumors at diagnosis ( $p=0,005$ ), cancer history in family ( $p=0,046$ ) were significantly higher in the group with microcalcifications in mammography. While the estrogen and progesterone receptor status of two groups weren't different. C-erbB2 expression tended to be higher in the group with microcalcifications in mammography. ( $p=0,075$ ). We couldn't find statistically significant difference between two groups in terms of menopausal status, oral contraceptive use, smoking, number of children, multifocal lesions, lymphovascular invasion and histology and the grade of the tumor.

**Conclusion:** We found age, gender, family history of cancer and menopause status of patients consistent with the literature. Microcalcifications in mammography at diagnosis is related with bone metastasis either at diagnosis or during the follow up period and may predict bone metastasis during follow up and also may be related with the poor prognostic factors. According to our observation this is the first result in this subject in literature. It may be tested as a prognostic and predictive factor in subsequent studies.

**Keywords:** Breast cancer, Microcalcifications, Bone metastasis, Prognostic factor

## **9.KAYNAKLAR**

- 1)** Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden. Globocan 2000. Int J Cancer 2001;94: 153-156
- 2)** Sondik EJ. Breast cancer trends. Incidence, mortality, and survival. Cancer 1994;74: 995-999
- 3)** Garfinkel L, Boring CC, Heath CW Jr. Changing trends. An overview of breast cancer incidence and mortality. Cancer 1994;74: 222-227
- 4)** Costanza M.E., Chen W., Hayes D.F.et al. Epidemiology and risk factors for breast cancer. [www.uptodate.com/file:///F:\Epidemiology and risk factors for breast cancer.htm](http://www.uptodate.com/file:///F:\Epidemiology%20and%20risk%20factors%20for%20breast%20cancer.htm). Eriřim tarihi:08.03.2010
- 5)** Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59:225
- 6)** Chen WY, Hankinson SE, Schnitt SJ, et al. Association of hormone replacement therapy to estrogen and progesterone receptor status in invasive breast carcinoma. Cancer 2004; 101:1490.
- 7)** Theresa A.Guise, Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of Texas Health Science Center at San Antoni, Molecular mechanisms of osteolytic bone metastases, American Cancer Society 2000. Second North American Symposium on Skeletal Complications of Malignancy, October 15-16, Quebec, Canada, 1999.2892-2898
- 8)** Bellahcene A. and Castronovo V. from the Metastasis Research Laboratory and the Department of Clinical Chemistry, University of Liege Belgium, Increased expression of osteonectin and osteopontin, two bone matrix proteins, in human breast cancer. American Journal of Pathology, 1995;146:1
- 9)** Bundred N.J., Walls J., Wendy A , Parathyroid hormone-related proetin, bone metastases and hypercalcemia of malignancy, Ann R Coll Surg Engl 1996;78:354-358
- 10)** Kuzey,Gamze Mocan. Temel Patoloji 2007:705-719
- 11)** Ponder B. Breast cancer genes. Searches begin and end (editorial). Nature 1994;371:279.
- 12)** Blackwood MA, Weber BL. BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. J Clin Oncol 1998;16: 1969-1977
- 13)** Hartge P., Chatterjee N., et al. Breast cancer risk in Ashkenazi BRCA1/2 mutation carriers: effects of reproductive history. Epidemiology 2002;13(3):255-261.
- 14)** Adem C, Reynolds C, Sodenrberg CL, Slezak JM, McDonnel SK, Sebo TJ, Sellers TA, Hartmann LC, Jenkins RB. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including BRCA1 and BRCA2 mutations carriers. Cancer 2003;97: 1-11

- 15) Li, J., C. Yen, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997;275(5308):1943-1947.
- 16) Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfield CM. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer* 2000;88:2739-2750.
- 17) Jatoi I, Miller AB. Why is breast-cancer mortality declining? *Lancet Oncol* 2003;4:251-254.
- 18) Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. the global Picture. *Eur J Cancer* 2001;37:S4-66.
- 19) Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:36-47.
- 20) Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002;287:734-741.
- 21) Hislop T. G., Band P. R., et al. Diet and histologic types of benign breast disease defined by subsequent risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990;131(2): 263-270.
- 22) Rosen's Breast Pathology Third Edition, Paul Peter Rosen, Wolter Kluwer, Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London, 2009. Invasive Duct Carcinoma: Assessment of prognosis, morphologic prognostic markerd and tumor growth grade, Chapter 12,Sf 360.
- 23) Adami H.O, Malaker B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315:559-563.
- 24) Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-894.
- 25) Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;77:97-103.
- 26) Conzen S.D., Grushko T.A. and Olopade O.I., *Cancer of the breast*,1595-1654
- 27) Kopans DB. Breast imaging.2th Edition. Epidemiology, etiology, risk factors,survival, and prevention of breast cancer. Philadelphia, Lipincott-Raven Punlishers 1998; 29-52.
- 28) Fentiman IS, Forquet A , Hortobagyi GN , Male breast cancer.*Lancet* 2006 ; 367 (9510) :595
- 29) Lester J. Breast cancer in 2007: Incidence, risk assessment, and risk reduction strategies. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2007;11/5: 619–622.
- 30) Goffin JR, Chappuis PO, Begin LE, Wong N, Brunet JS, Hamel N, Paradis AJ, Boyd J, Foulkes WD. Impact of germline BRCA1 mutations and overexpression of p53 on prognosis

and response to treatment following breast carcinoma: 10-year follow-up data. *Cancer* 2003;97:527-536.

**31)** Slattery ML., Kerber RA. A Comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. *JAMA* 1993;270:1563-1568.

**32)** Topuz E.; Aydın A. ve Dinçer M.; *Meme Kanseri*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2003; 224-225

**33)** İnce Ü. Memenin anatomisi. *Meme kanseri*, (derleyen) Topuz E. İstanbul, İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1997,1-15.

**34)** Reed W, Sandstad B, Holm R, Nesland JM. The prognostic impact of hormon receptors and c-erbB-2 in pregnancy-associated breast cancer and their correlation with BRCA1 and cell cycle modulators. *Int J Surg Pathol* 2003;11:485-488.

**35)** Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991;67:869-872.

**36)** Rosner D, Lane WW. Oral contraceptive use has no adverse effect on the prognosis of breast cancer. *Cancer* 1986;57:591-596.

**37)** Seidman H, Gelb SK, Silverberg E, La Verda N, Lubera JA. Survival experience in the breast cancer detection demonstration project. *CA Cancer J Clin* 1987;37:258-290.

**38)** Lash RH, Bauer TW, Medendorp SV. Prognostic significance of the proportion of intraductal and infiltrating ductal carcinoma in women treated by partial mastectomy. *Surg Pathol* 1990;3:47-58.

**39)** Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-187.

**40)** Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S. Natural history of nodenegative breast cancer. A study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1995;13:1144-1151.

**41)** Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995;75:65-71.

**42)** Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, Silver B, Nixon A, Haris JR, Schnitt SJ, Connolly JL. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1998;83:2502-2508.

**43)** Saigo P, Rosen PP. Prognostic factors in invasive mammary carcinomas 1.0 cm or less in diameter (abstract). *Am J Clin Pathol* 1980;73:303-304.

**44)** Lohrisch C, Jackson J, Jones A, Mates D, Olivotto IA. Relationship between tumor location and relapse in 6781 women with early invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2828-2835.

- 45)** Lah TT, Kalman E, Najjar D, Gorodetsky E, Brennan P, Somers R, Daskal I. Cells producing cathepsin D, B and L in human breast carcinoma and their association with prognosis. *Hum Pathol* 2000;31:149-160.
- 46)** Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, Cirrincione CT, Budman DR, Wood WC, Barcos M, et al. *c-erbB-2* expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330:1260-1266.
- 47)** Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Hirota T, Tsugane S, Watanabe S, Terada M, Yamamoto H. Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of *c-erbB-2* gene in breast carcinoma. A retrospective analysis of 176 cases. *Cancer* 1990;65:1794-1800.
- 48)** Barbareschi M. Prognostic value of the immunohistochemical expression of p53 in breast carcinomas: a review of the literature involving over 9,000 patients. *Appl Immunohistochem* 1996;4:106-116.
- 49)** Otis CN, Krebs PA, Albuquerque A, Quezado MM, San Juan X, Sobel ME, Merino MJ. Loss of heterozygosity of p53, BRCA1, VHL, and estrogen receptor genes in breast carcinoma: correlation with related protein products and morphologic features. *Int Surg Pathol* 2002;10:237-245.
- 50)** Hurlimann J, Larrinaga B, Vala DLM: bcl-2 protein in invasive ductal breast carcinomas. *Virchows Archiv* 1995;426:163-168.
- 51)** Davis BW, Gelber R, Goldhirsch A, Hartmann WH, Hollaway L, Russell I, Rudensta CM. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1985;16:1212-1218.
- 52)** Aamdal S, Bormer O, Jorgensen O, Host H, Eliassen G, Kaalhus O, Pihl A. Estrogen receptors and long-term prognosis in breast cancer. *Cancer* 1984;53:2525-2529.
- 53)** Erlandson RA, Rosen PP. Infiltrating myoepithelioma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1982;6:785-793.
- 54)** Goldstein NS. The significance of extracapsular axillary lymph node extension by metastatic breast cancer. *Int J Surg Pathol* 1995;3:65-66.
- 55)** Clemente CG, Boracchi P, Andreola S, Del Vecchio M, Veronesi P, Rilke FO. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992;69:1396-1403.
- 56)** Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennett IC, Wright RG, McGuckin MA. Occult axillary lymph node metastases in breast cancer do matter: results of 10- year survival analysis. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1286-1295.
- 57)** Noguchi M, Ohta N, Koyasaki N, Taniya T, Miyazaki I, Mizukami Y. Reappraisal of internal mammary node metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer. *Cancer* 1991;68:1918-1925.

- 58)** Gilliland MD, Barton RM, Copeland EM III. The implications of local recurrence of breast cancer as the first site of therapeutic failure. *Ann Surg* 1983;197:284-287.
- 59)** Lewison EF, Montague ACW, Kuller L. Breast cancer treated at The Johns Hopkins Hospital, 1951-1956. Review of international ten-year survival rates. *Cancer* 1996;19:1359-1368.
- 60)** Sartoris DJ. *Muskuloskeletal Imaging The Requisites*. 1st ed. St. Louis ;Mosby,1996:274-286
- 61)** Traill ZC, Talbot D, Golging S, Gleeson FV. Magnetic resonance imaging versus radionuclide scintigraphy in screening for bone metastases. *Clin Radiol* 1999;54 :448-451 202, 203,204,205 ,206 ,207,208 ,209
- 62)** Harris JR, Morrow M, Bonaddonna G. Cancer of the breast. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1993;1264-1332.
- 63)** Toit RS, Locker AP, Ellis IO. Invasive lobular carcinomas of breast-the prognosis of histopathological subtypes. *Br.J. Cancer* 1989; 60:605-609.
- 64)** Coleman RE, Rubens RD, Fogelman I. Reappraisal of the Baseline Bone Scan in Breast Cancer. *J. Nucl. Med.* 1988; 29: 1045-1049.
- 65)** Fowble B, Gray R, Gilehrst K. Identification of a Subgroup of Patients With Breast Cancer and Histologically Positive Axillary Nodes Receiving Adjuvant Oncology 1988; 6: 1107-1117.
- 66)** Gerber FH, Goodreau JJ, Kirchner PT et al. Efficacy of preoperative bone scanning in the management of breast carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 1977; 297: 300-301.
- 67)** Robbins GF, Knapper WH, Barri J et al. Metastatic bone disease developing in patients with potentially curable breast cancer. *Cancer* 1972; 29: 1702- 1704.
- 68)** Blanco G, Holli K, Heikkinen M et al. Prognostic factors in recurrent breast cancer: relationships to site of recurrence, disease-free interval, female sex steroid receptors, ploidy and histological malignancy grading. *Br. J. Cancer* 1990; 62: 142-146.
- 69)** Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br.J. Cancer* 1987; 55: 61-66.
- 70)** Robert E. Coleman, A. Lipton, G. David Roodman, Theresa A. Guise ad. :Metastasis and bone loss: Advancing treatment and prevention , Science Direct, May 2010
- 71)** Edeiken J, Dalinka M, Karasick D. Edeiken's Roentgen Diagnosis of Diseases of Bone. 4th ed. Vol. I. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990; 1-11.
- 72)** Heywang-Köbrunner SH, S.I., Dershaw DD. , *Diagnostic Breast Imaging*. 1997: Thieme.
- 73)** Tabar, L., et al., Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare, *Lancet* , 1985. 1(8433): p. 829-32

- 74)** Buseman, S.,et al.,Mammography screening matters for young women with breast cacinoma: evidence of dowstaging amog 42-49-year-old women with a history of previous mamography screening. *Cancer*,2003.97(2): p.352-8
- 75)** Erođlu ,Mehtap (2010). Memenin invaziv duktal karsinomlarında HIF ve STAT‘ların , tümör gelişiminde- prognozu-hormon reseptörleri- cerb-B2 ile olan ilişkisi, İnönü Üniversitesi, Malatya.
- 76)** Gülten, Nilüfer (2008). İzmir Balçova bölgesinde yaşayan kadınların meme kanserine ilişkin risk faktörleri, bilgi ve uygulamaları, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
- 77)** Ogata Y. Bone sialoprotein and its transcriptional regulatory mechanism, *Periodontal Res.*2008 apr; 43(2): 127-35
- 78)** Koblinski J E.,Kaplan-Singer B., VanOsdol S..Endogenous Osteonectin/SPARC/BM-40 Expression İnhibits MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Metastasis.American Association for Cancer Research.2005
- 79)** Carlinfante G,Vassiliou D, Svensson O, Wendel M, Heinegard D, Andesson G. Differential expression of osteopontin and bone sialoprotein in bone metastasis of breast and prostate carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2003;20(5):437-44
- 80)** Kim YW, Park YK, Lee J, Ko SW, Yang MH. Expression of osteopontin and osteonectin in breast cancer. *J Korean Med Sci.*1998, 13(6): 652-7
- 81)** Wang X, Chao L, Ma G, Chen L, Jin G, Hua M, Liu H, Ouyang A, Zhang X. Primary breast carsinoma: association of mamographic calcifications with osteopontin expression. *Radiology* 2010 jan;254(1):69-78
- 82)** Bellahcene A,Merville M-P, Castronovo V: Expression of bne sialoprotein, a bone matrix protein, in human breast cancer.*Cancer Res* 1994,54:2823-2826
- 83)** Turgut A.T, Hasırcıoğlu F., Koşar U.,Meme Hastalıklarının Tanısında Mamografi, STED Aralık 2000, <http://www.ttb.org.tr/sted1200/3.html>

## 10. TEŞEKKÜR

Her zaman sevgileri ile yanımda olan, maddi ve manevi destekleriyle beni bugüne getiren anne, babama ve tüm aileme, anlayışı ve manevi desteği ile yanımda olan eşime teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen bütün değerli hocalarıma, tezimin konusunun belirlenmesinden, tamamlanmasına kadar geçen sürede engin bilgileri ile sürekli rehber olan sevgili hocam Melih Cem Börüban' a ve tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan hocam Said Bodur' a teşekkürü bir borç bilirim.