

Meme Patolojisi

Dr. Serpil Dizbay Sak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

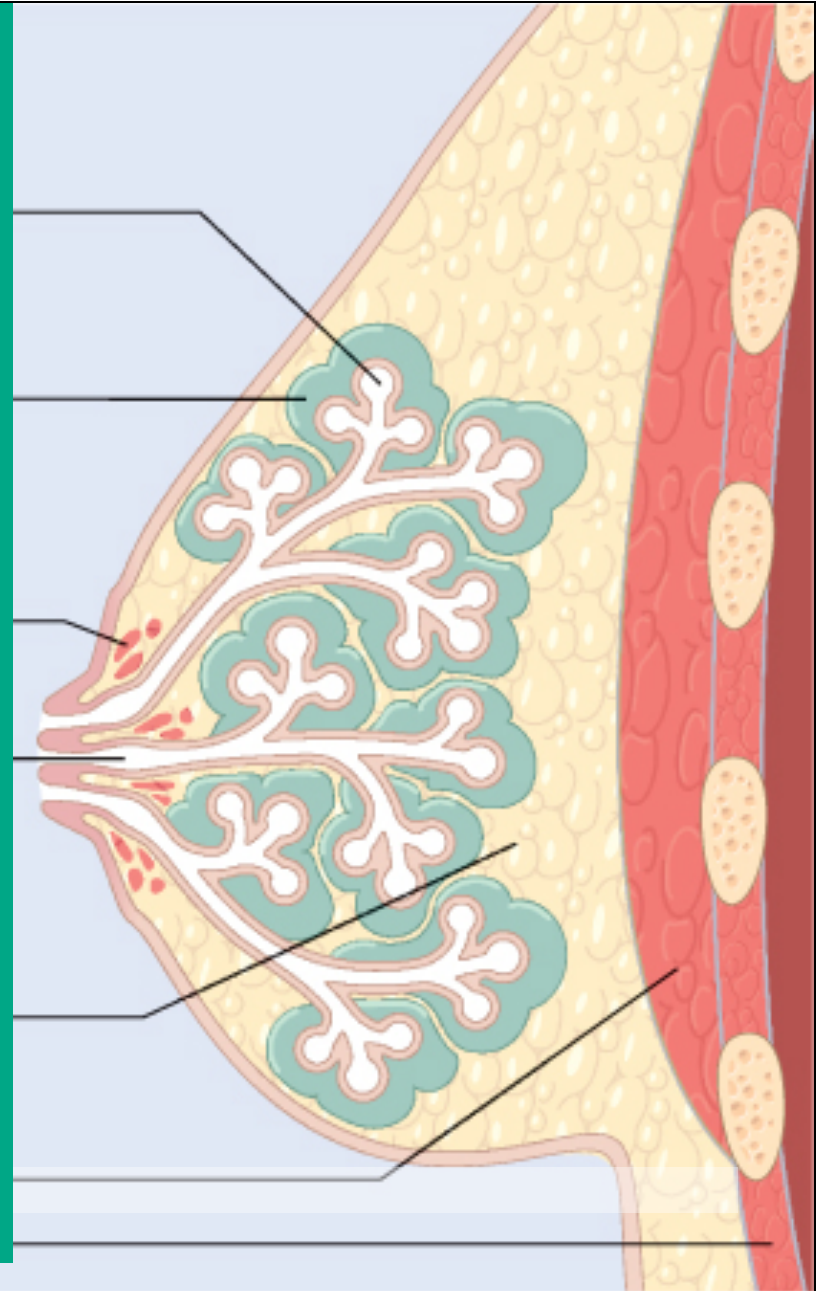
Meme

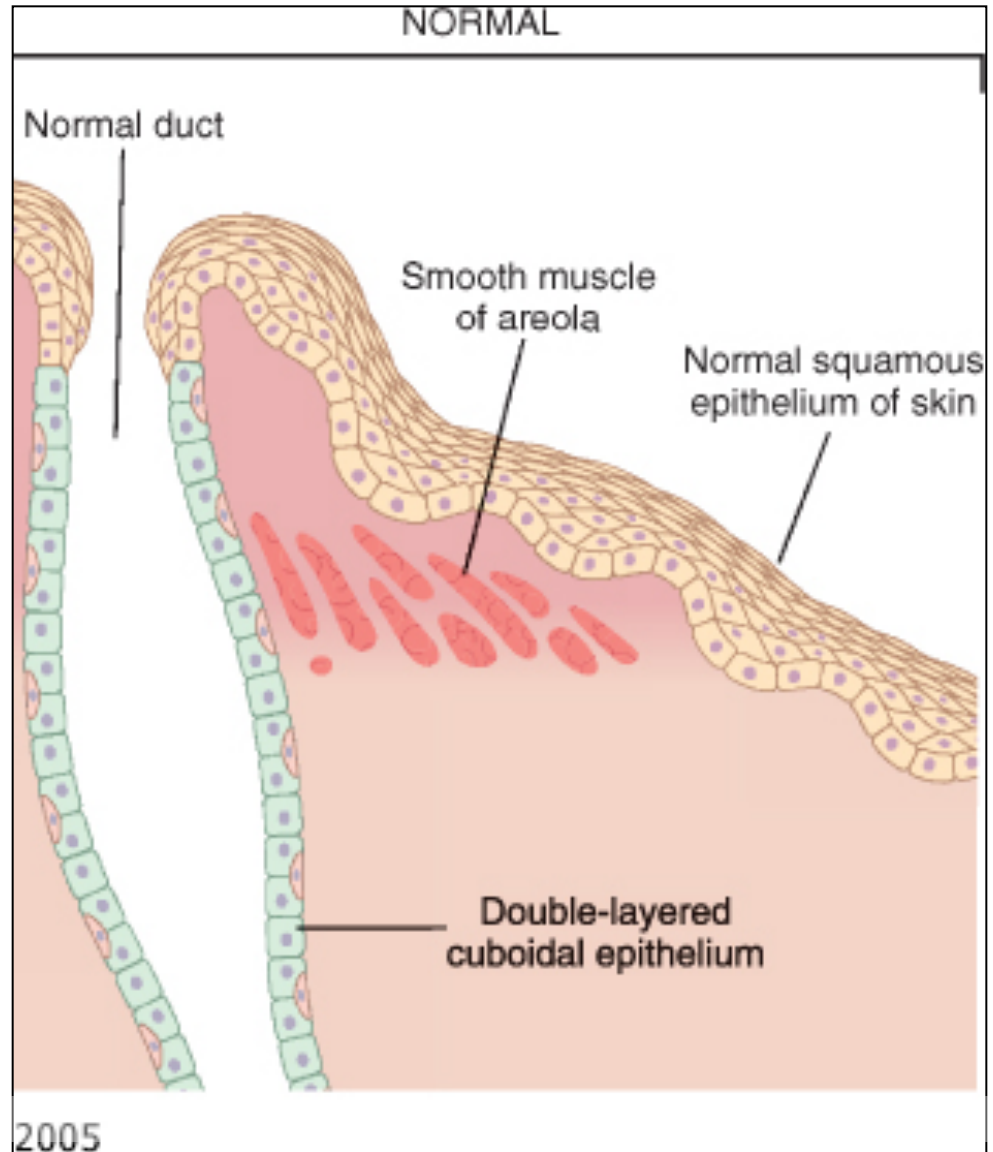
- Başka bir bireyi (bebeği) besler
- Yaşam boyunca değişikliğe uğrar:
 - Çocukluk
 - Erişkinlik
 - Gebelik/laktasyon
 - Menopoz sonrası involusyon
- Görünür bir organ
 - Sosyal kültürel ve kişisel önemi var

10 kadar lobül meme başına
açılır

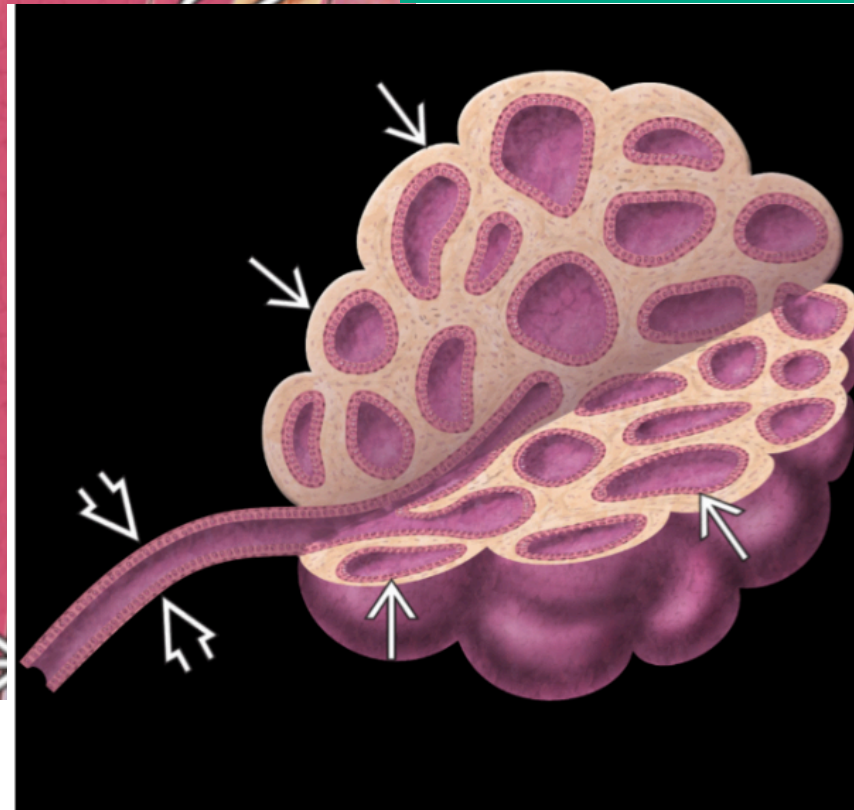
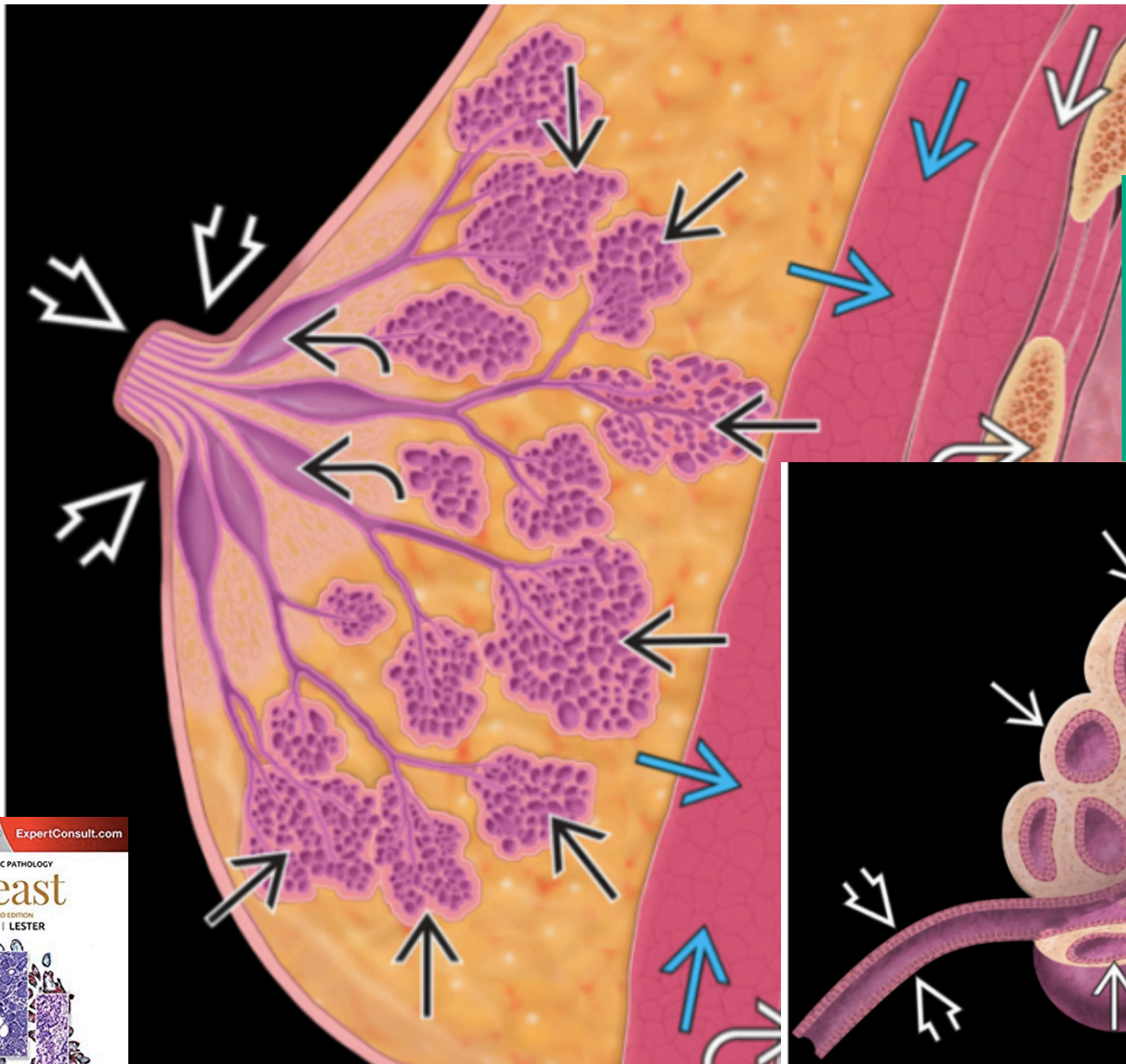
10 kadar duktus meme başından başlar, gittikçe daralan şekilde dallanarak asinüslerde sonlanır:

- Meme başında çok katlı yassı epitel
- Tüm duktus/ asinüs sistemi çift katlı epitelle döşeli
- Luminal- epitelyal
- Bazal- myoepitelyal





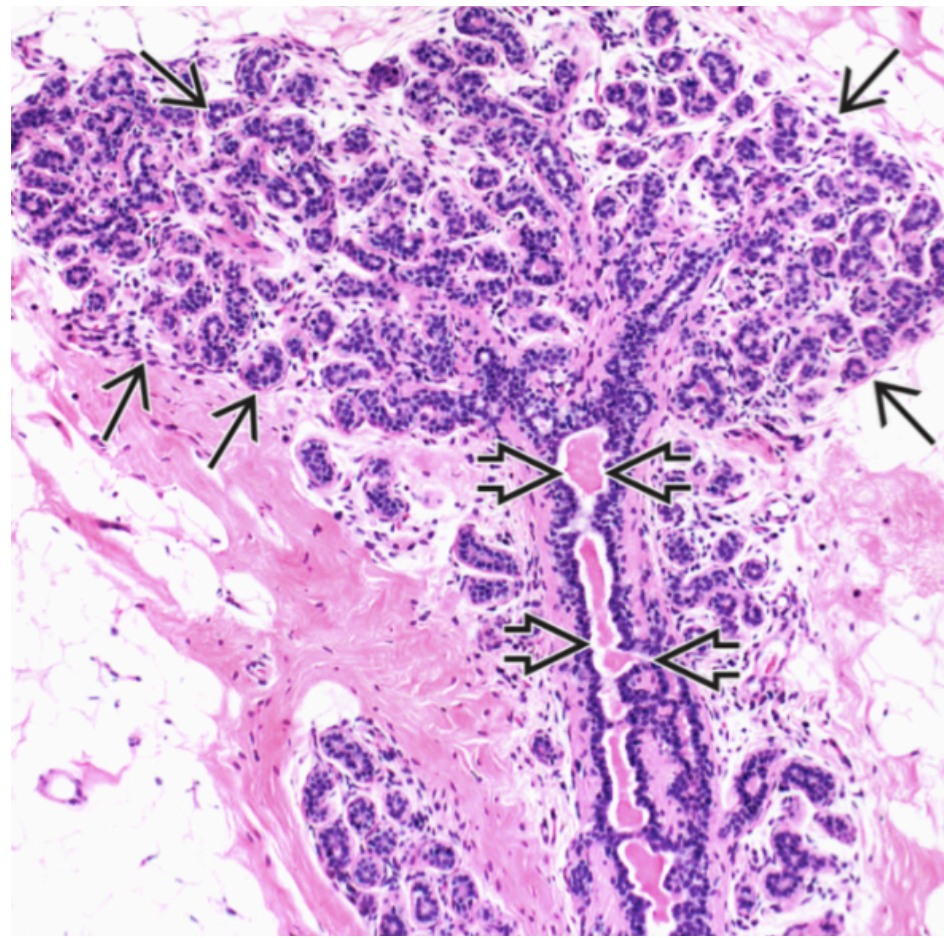
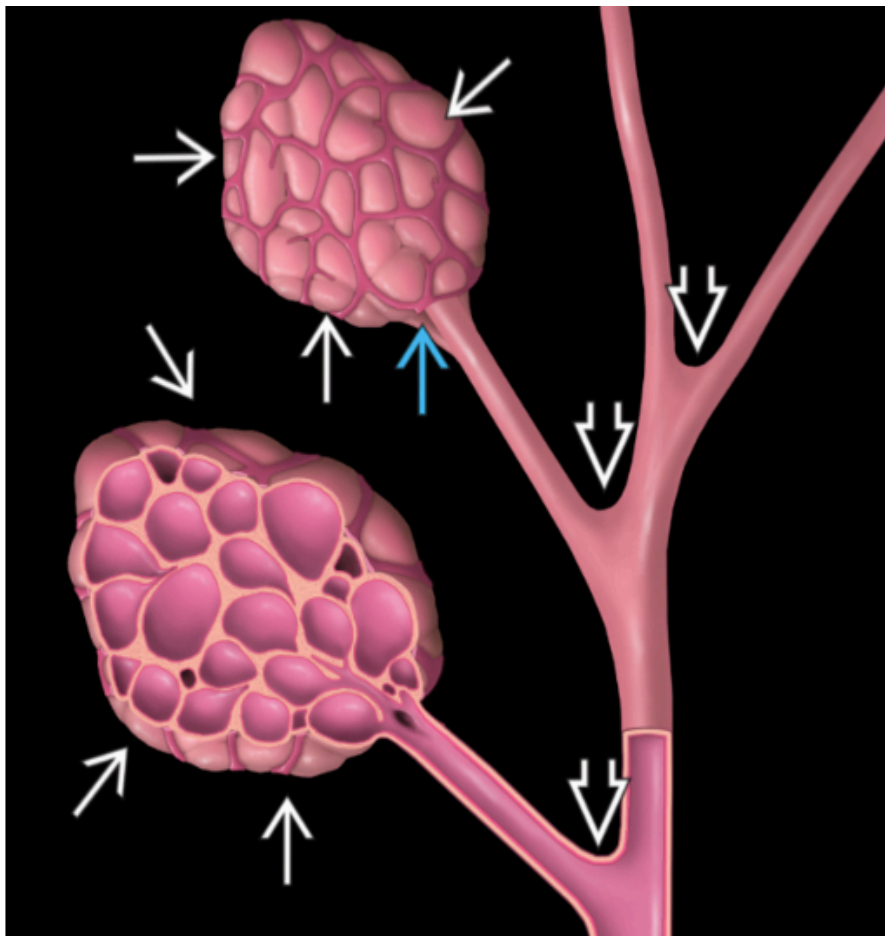
Terminal
duktus
lobül birimi



Get Full Access and More at
ExpertConsult.com

DIAGNOSTIC PATHOLOGY
Breast
SECOND EDITION
HICKS | LESTER

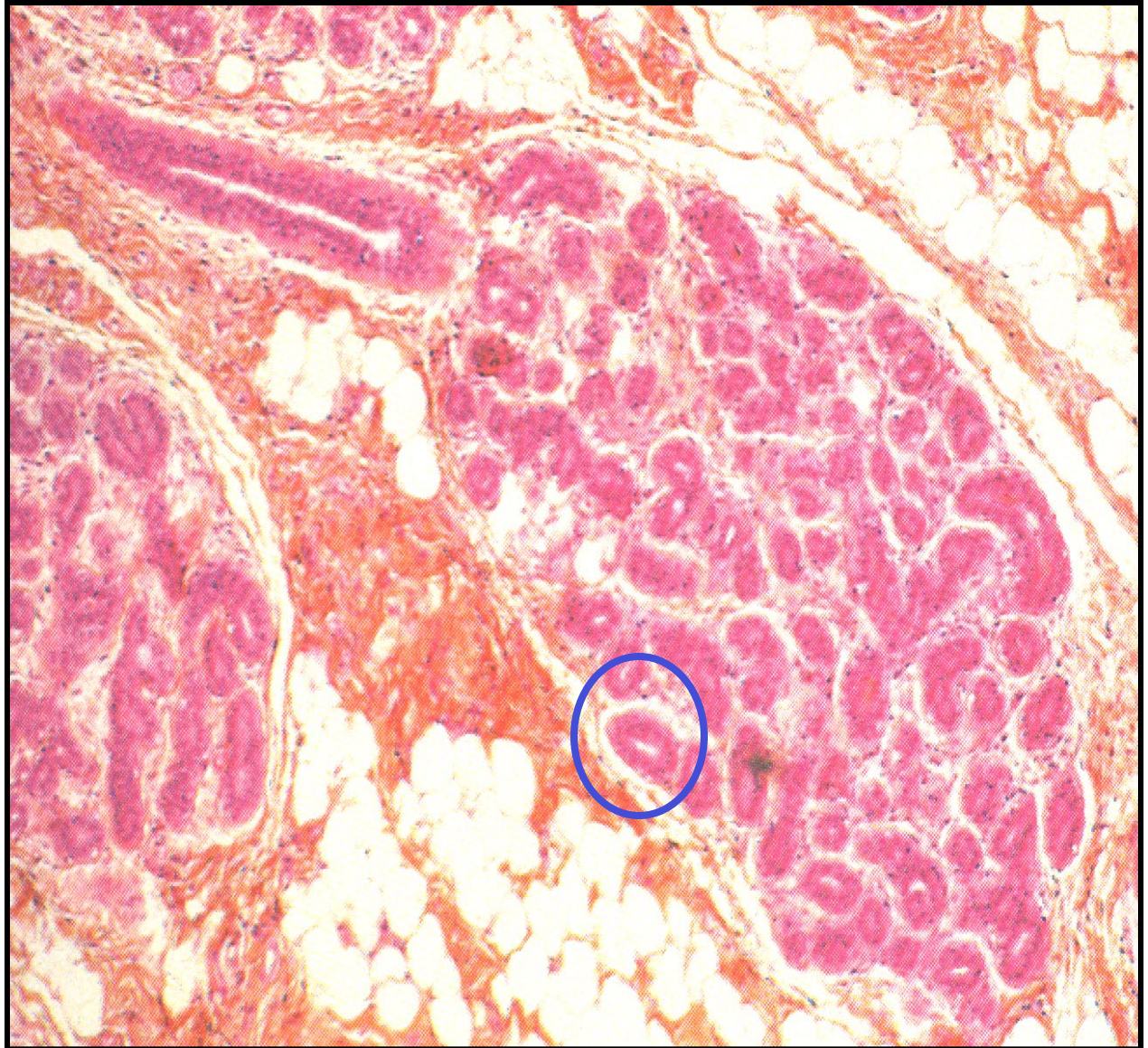




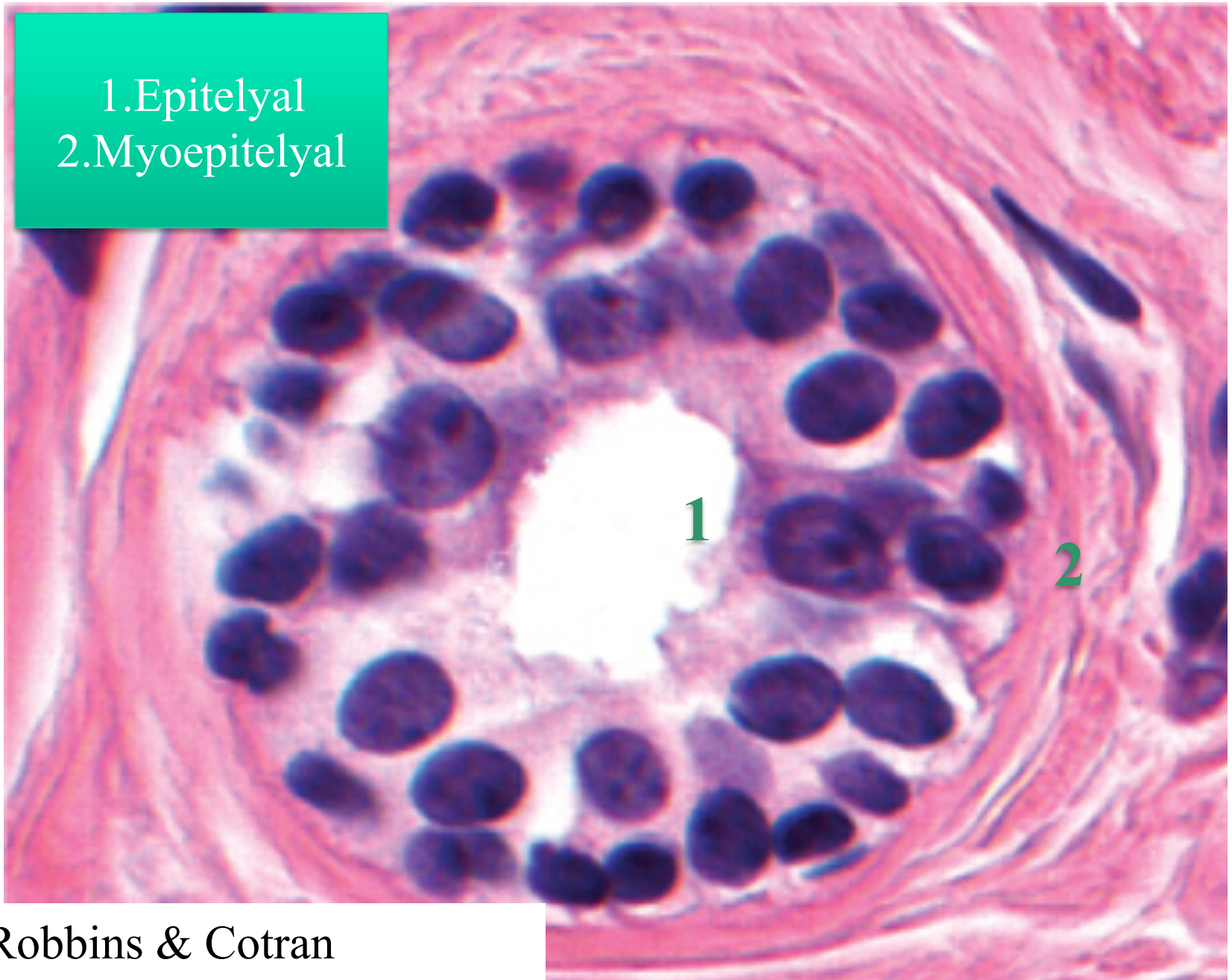
Get Full Access and More at [ExpertConsult.com](https://www.expertconsult.com)

DIAGNOSTIC PATHOLOGY
Breast
SECOND EDITION
HICKS | LESTER

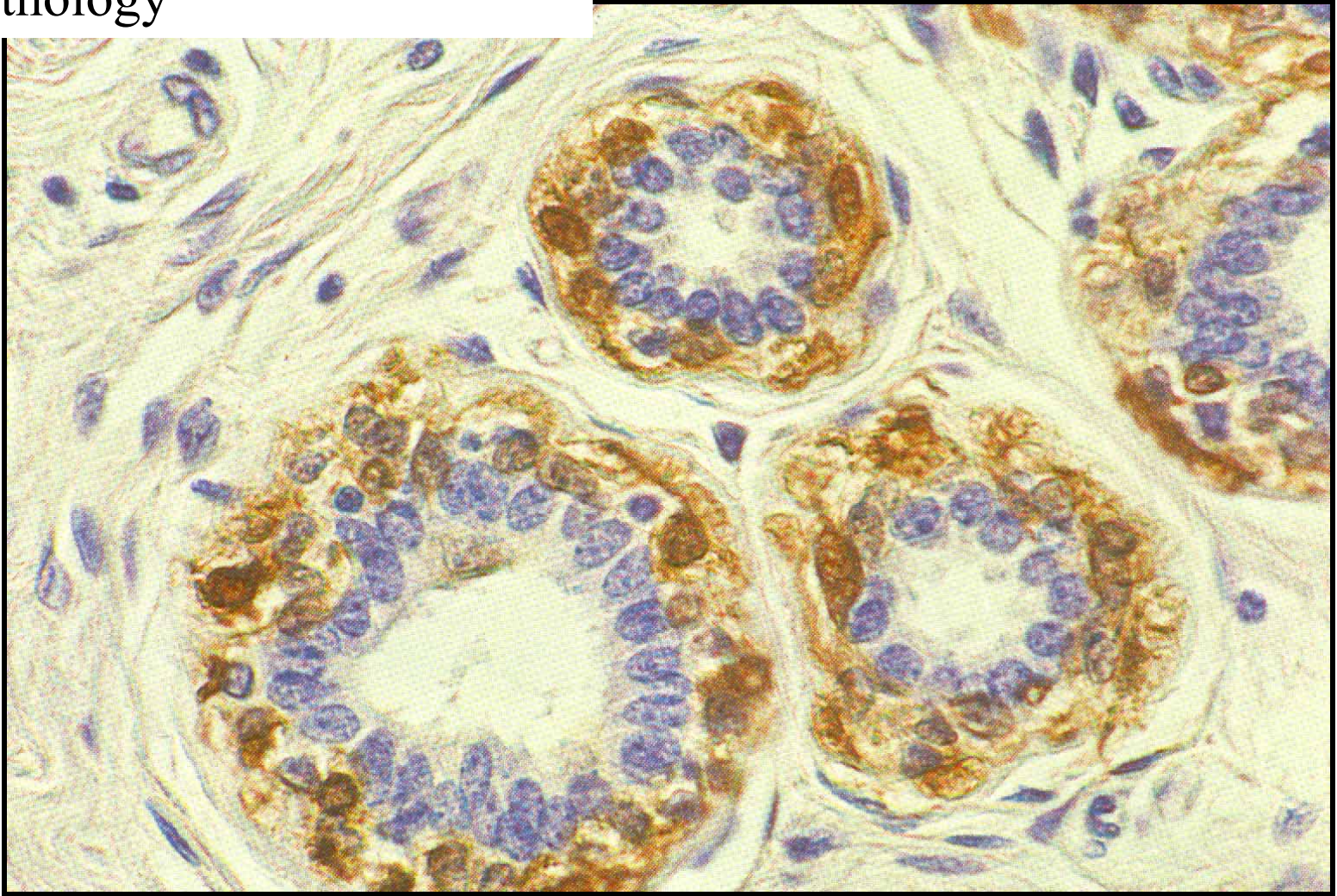




- 1.Epithelial
- 2.Myoepithelial



Robbins & Cotran
Pathology



Myoepitel kat IHK ile SMA pozitif boyanmış.

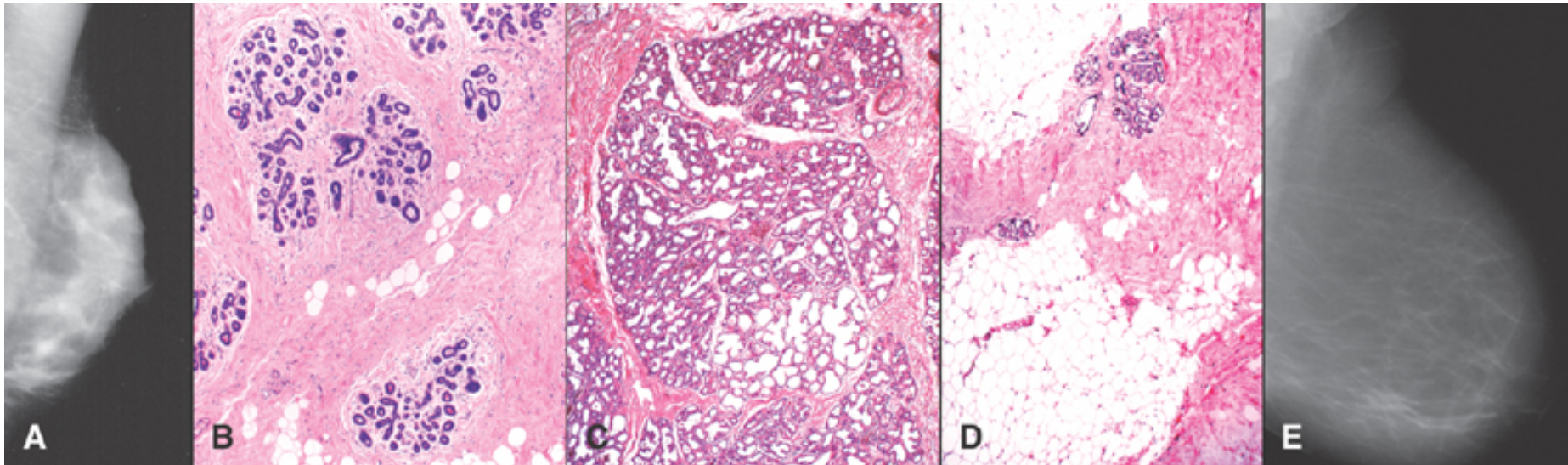
Myoepitelyal hücreler

- SMA (smooth muscle aktin)
- SMM (smooth muscle miyozin)
- Kalponin
- P63
- CK5/6 (yüksek molekül ağırlıklı keratin)

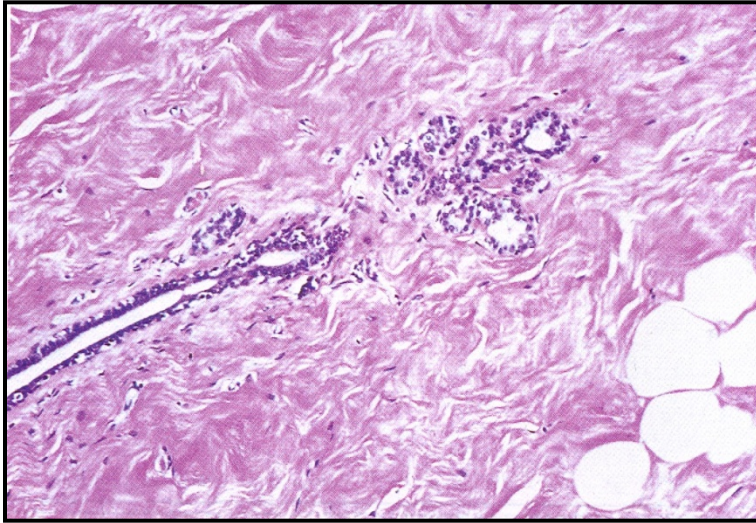
Dönemsel değişiklikler

- Prepubertal meme ve erkek memesi terminal duktuslarda sonlanır.
- Gebeliğin başlangıcı ile matür meme oluşur.
 - Lobüller sayıca artar, asinülerin sayısı artar.
 - Gebelik sonunda stroma çok daralmıştır.
- Mensturasyonda da siklik değişiklikler olur:
 - Proliferatif fazda hareketsiz
 - Sekretuar fazda memede proliferasyon artar; asinüsler artar; intralober stroma ödemlenir
 - Mens. ile hormonlar düşünce geriye döner

Genç kadın -----Gebelik----- Menopoz

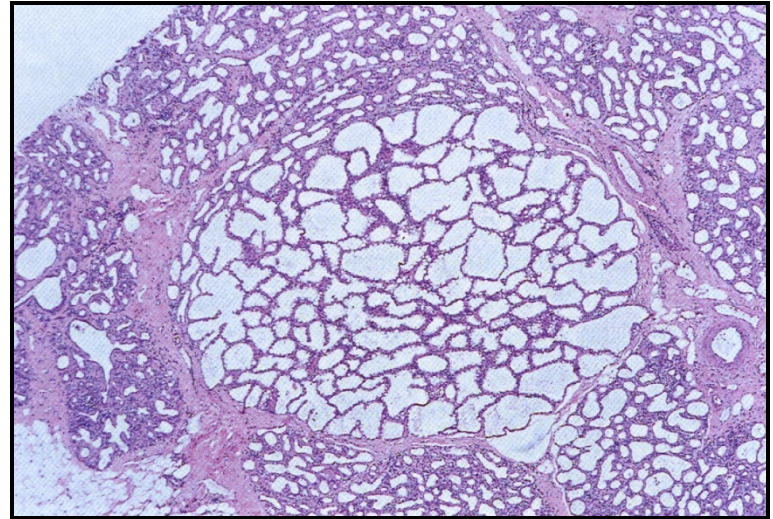


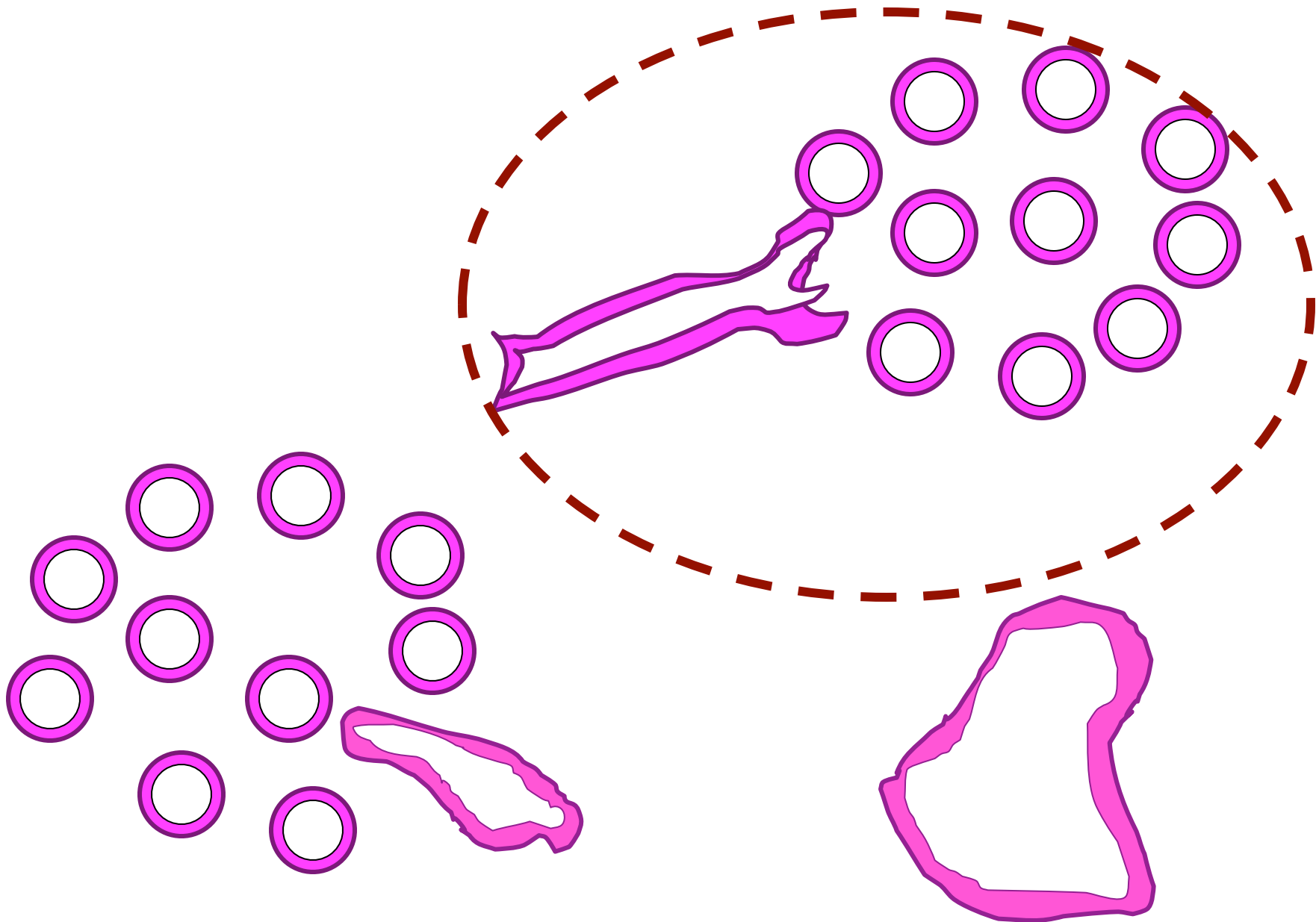
Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

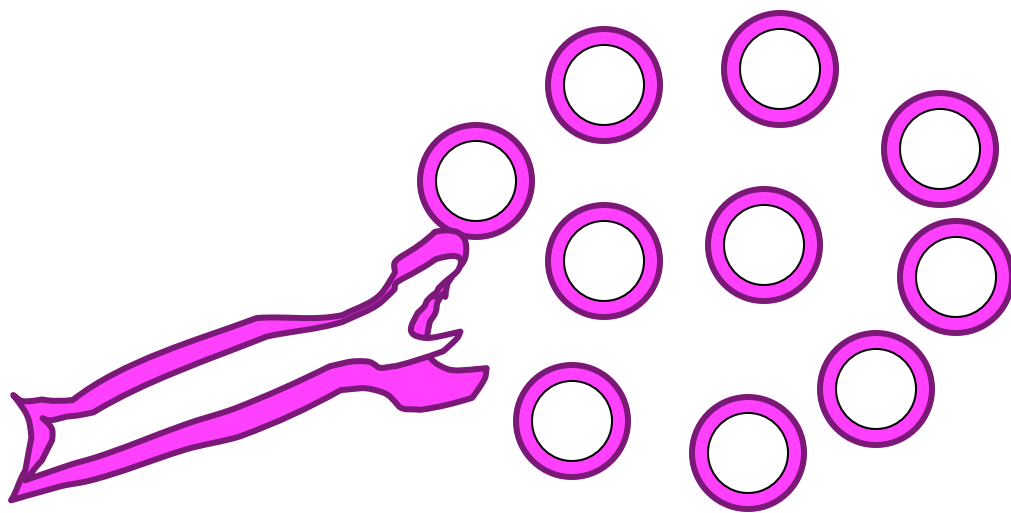


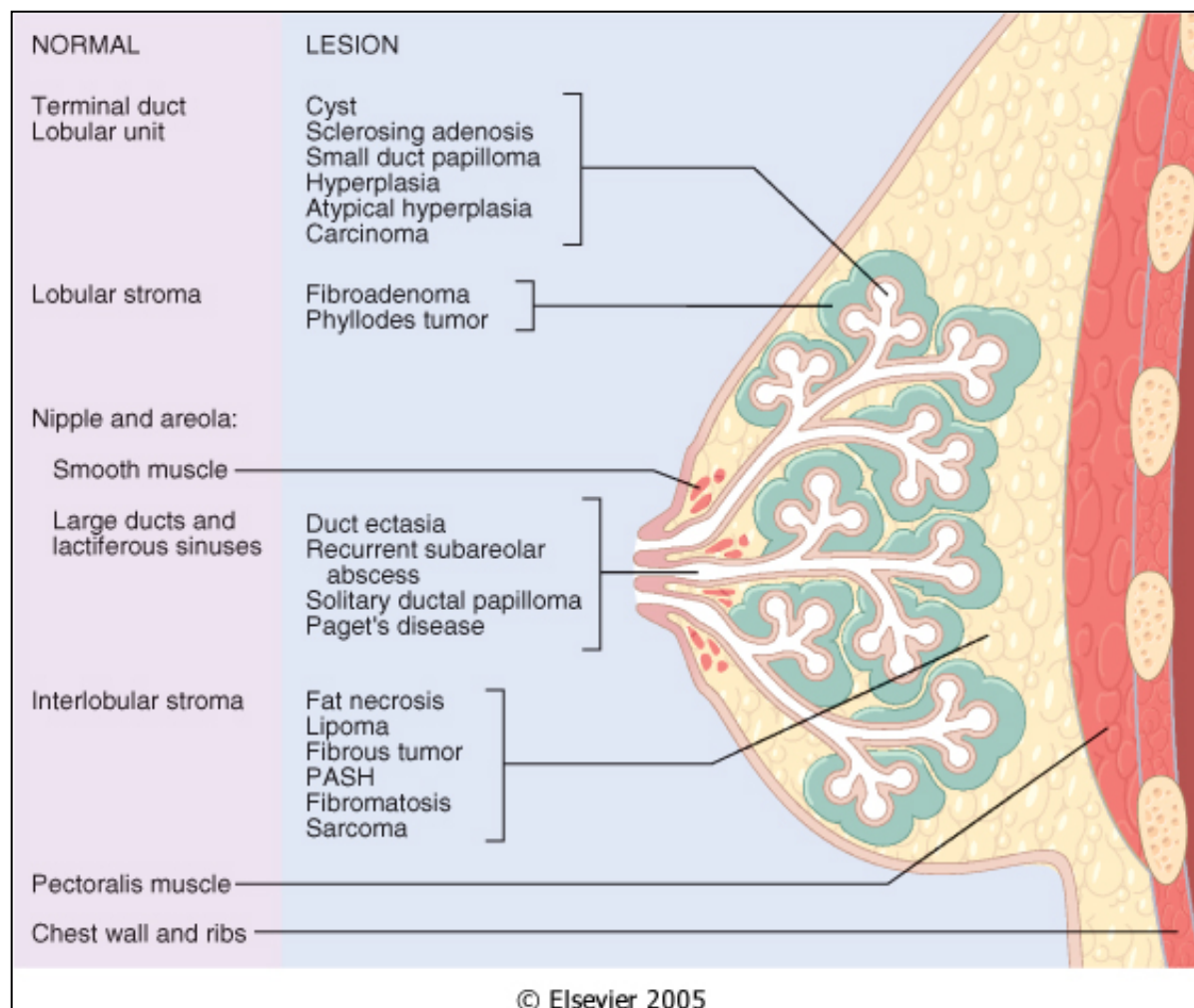
Prepubertal

Laktasyon



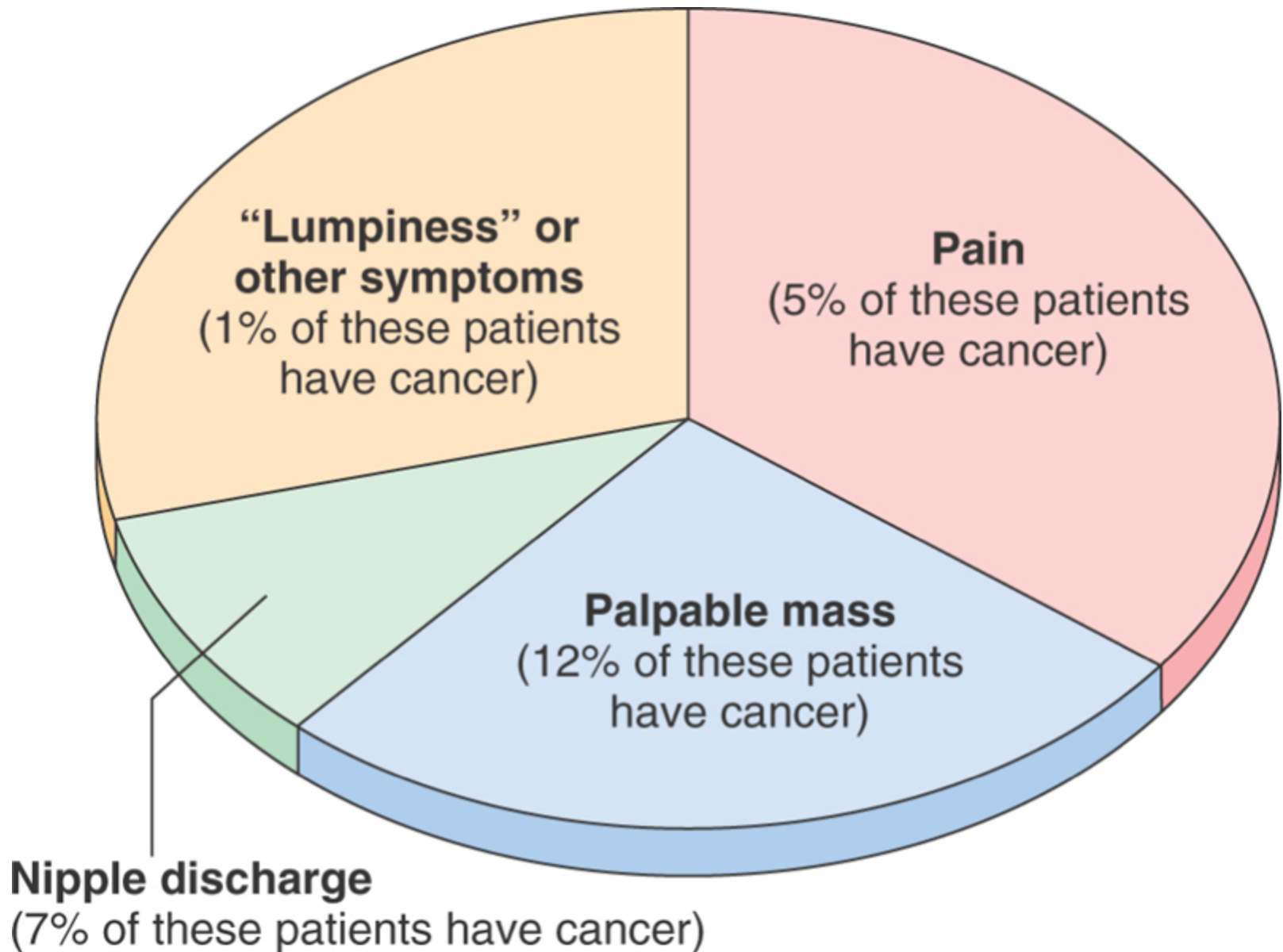






Meme patolojileri –klinik prezentasyon

- Meme şikayetiyle başvuranların sadece %4'ü, opere olanların sadece %25 kadarı kanser
- Semptomlar
 1. Ağrı
 2. Palpasyonda kitle
 3. Meme başı akıntısı



Meme ağrısı (mastalji/mastodini)

- Siklik diffüz: premenstruel ödem
- Nonsiklik lokalize: yırtılmış kistler, inflamasyonlar, travmalar
- Çoğu benign
- Meme kanserlerinin % 10 kadarı ağrı ile ortaya çıkar.

Ele gelen kitle

- Memenin normal nodüleritesinden ayırt edilmeli.
- Kistler, fibroadenom, meme kanseri
- Genç kadında (40 yaş altı) %10 malign
- 50 yaş üstü % 60 malign

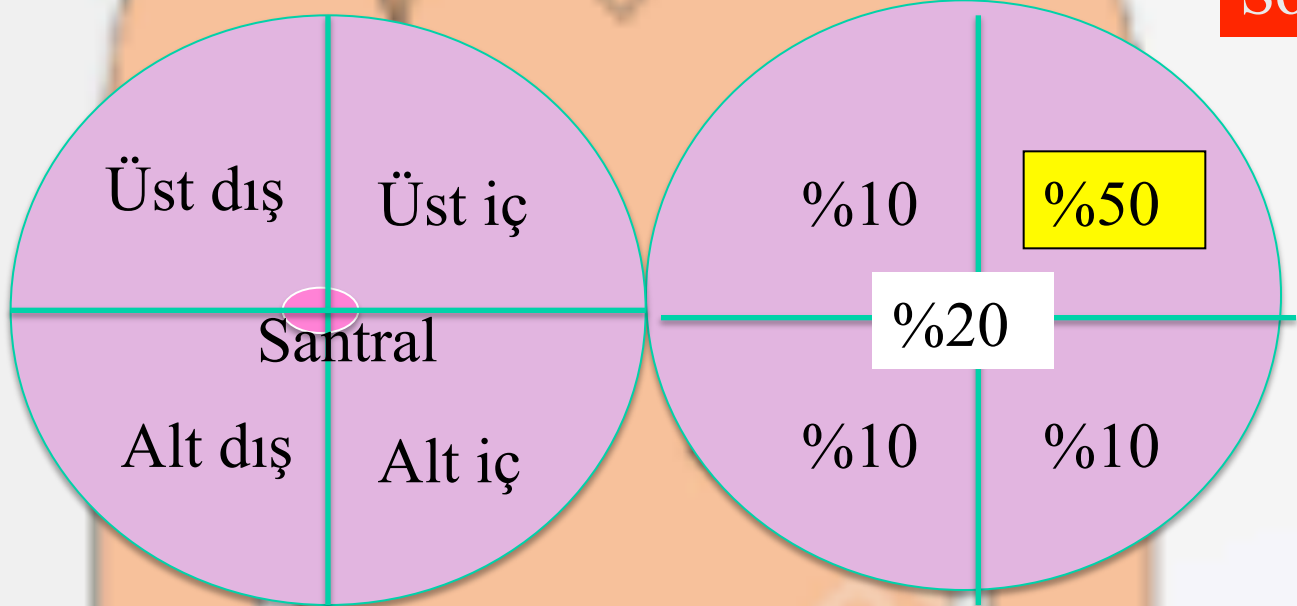
Meme başı akıntısı

- Süt benzeri akıntı (galaktore) malignite ile ilişkisiz: yüksek prolaktin düzeyi (hipofiz adenomu), hipotiroidi, anovulatuvar sendromlar, oral kontraseptif, trisiklik antidepresan metil dopa
- Kanlı seröz akıntı: büyük duktus papillomları, kistler
- 60 yaş altında malignite riski %7
- 60 yaş üstünde malignite riski %30

Meme kadrarları: Meme kanserinin memede yerleşim sıklığı

Sağ

Sol



Mammografi



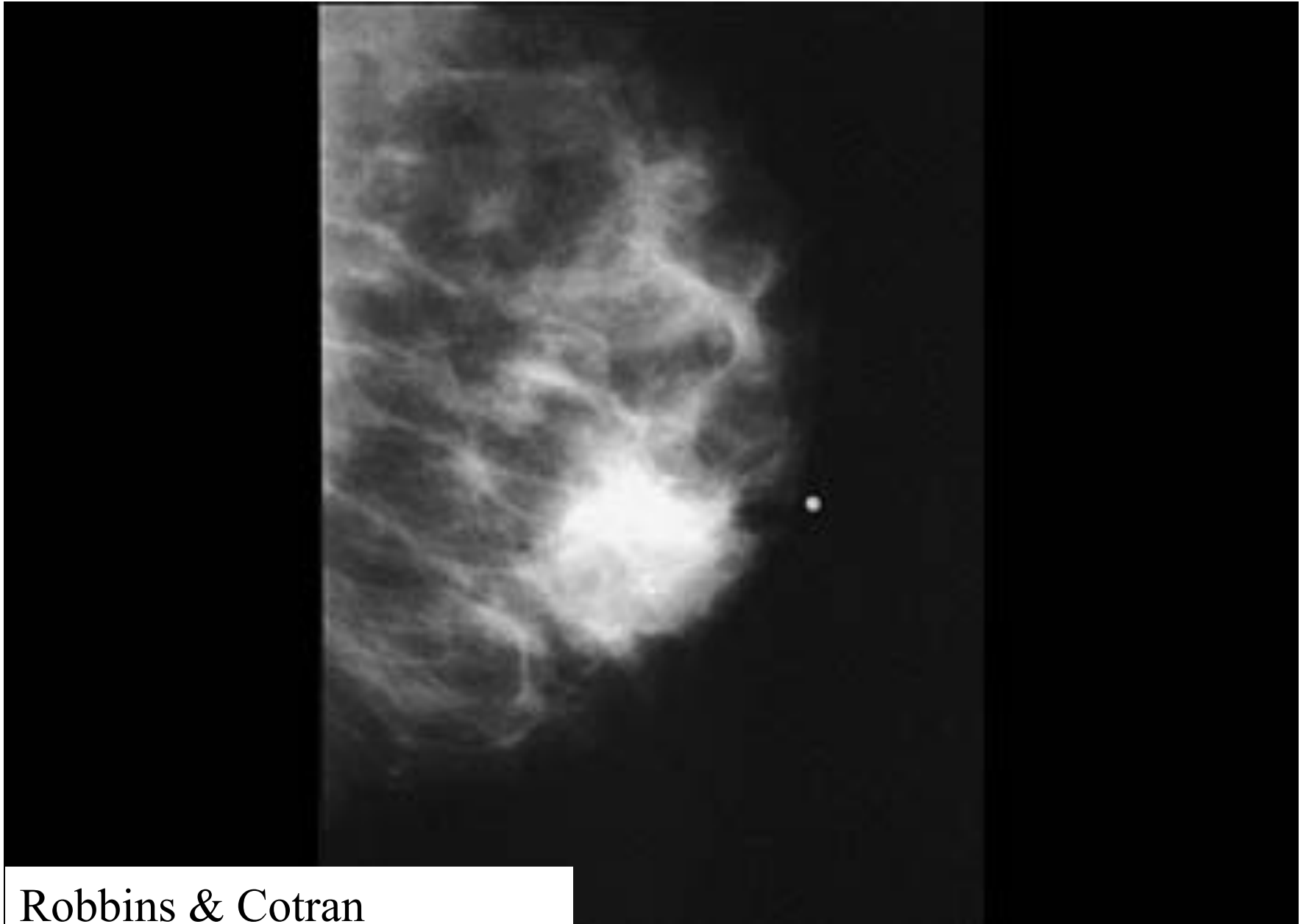
Robbins & Cotran
Pathology

Mammografi

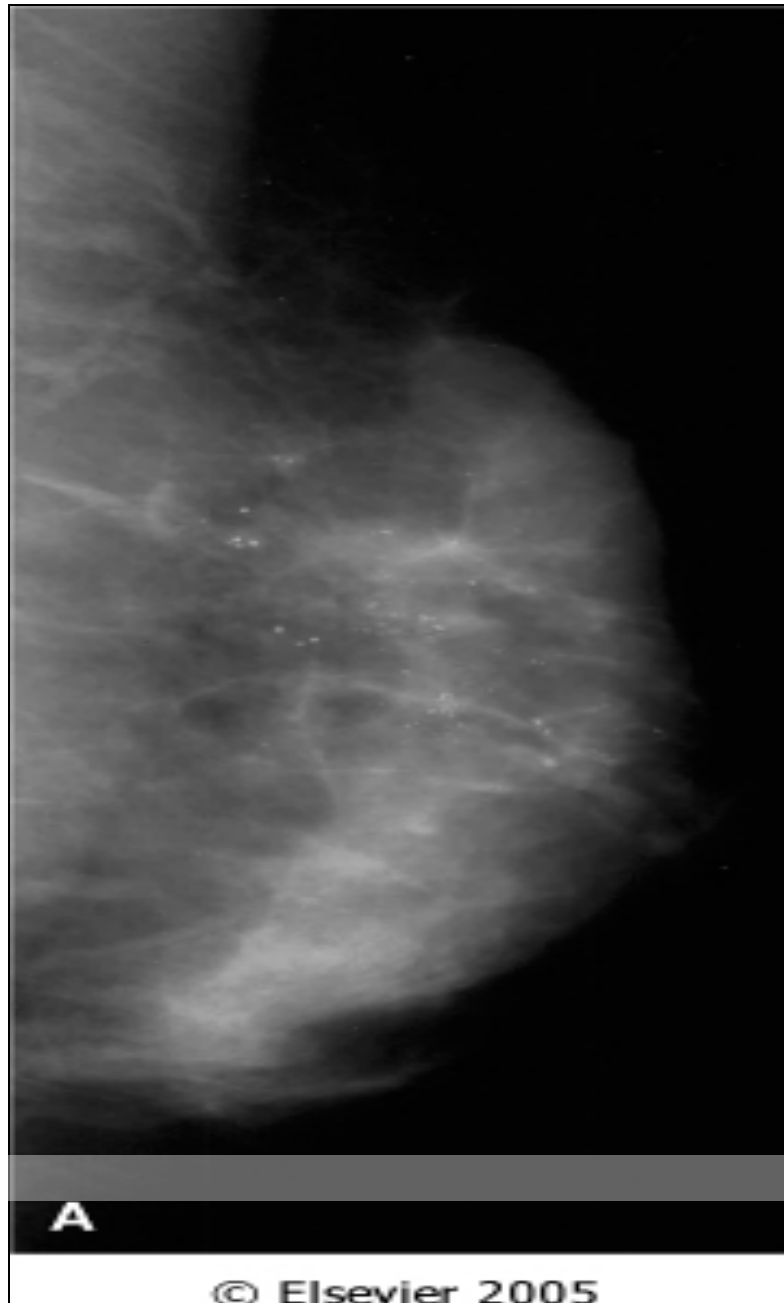
- Küçük, palpable olmayan asemptomatik meme kanserlerinin saptanmasında
- Sensitivite, spesivite yaşla artar:
 - Radyodense fibröz stroma, radyolusen yağlı dokuyla değişir.

1-Densiteler: yuvarlak (daha çok benign);
düzensiz (daha çok malign)

2-Kalsifikasyonlar: Benign lezyonlarda da sık.
Küçük ve kümeli olanlar daha tehlikeli.
DKIS'da sık



Robbins & Cotran
Pathology



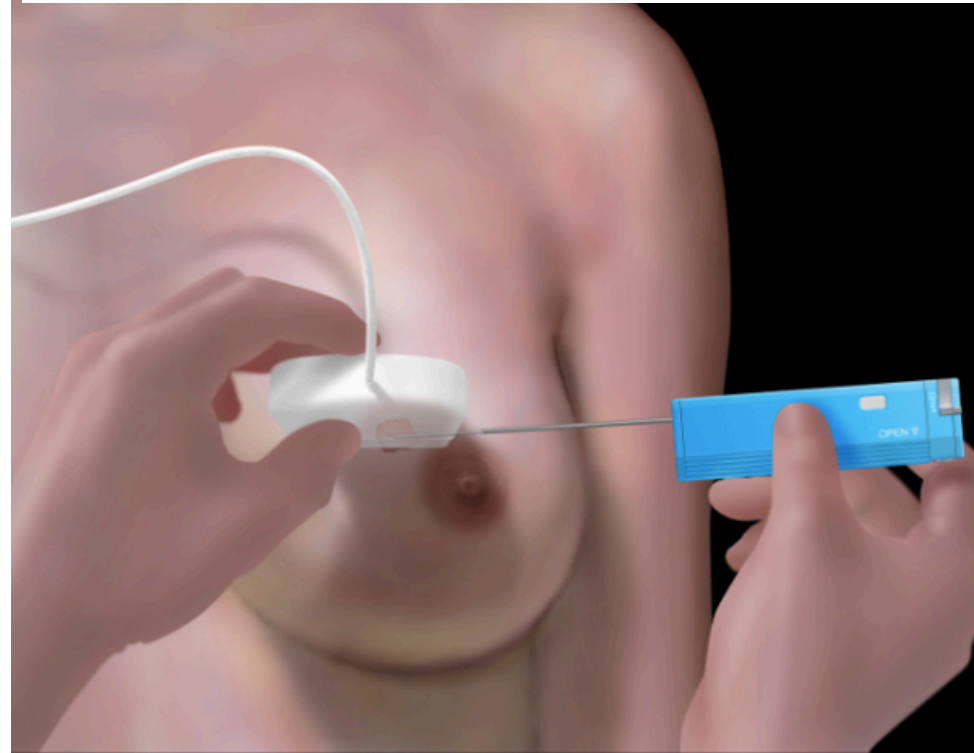
- Meme kanserlerinin % 10 kadarı mammografi ile saptanamaz:
 - Küçük tümör
 - Desmoplazi oluşturmayan diffüz infiltratif patternde tümör
 - Göğüs duvarına yakın ya da periferik yerleşim
 - Genç kadında tümörü maskeleyen yoğun meme dokusu: genç kadınlarda mammografinin gücü daha düşüktür.
- Ultrasonografi
- MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

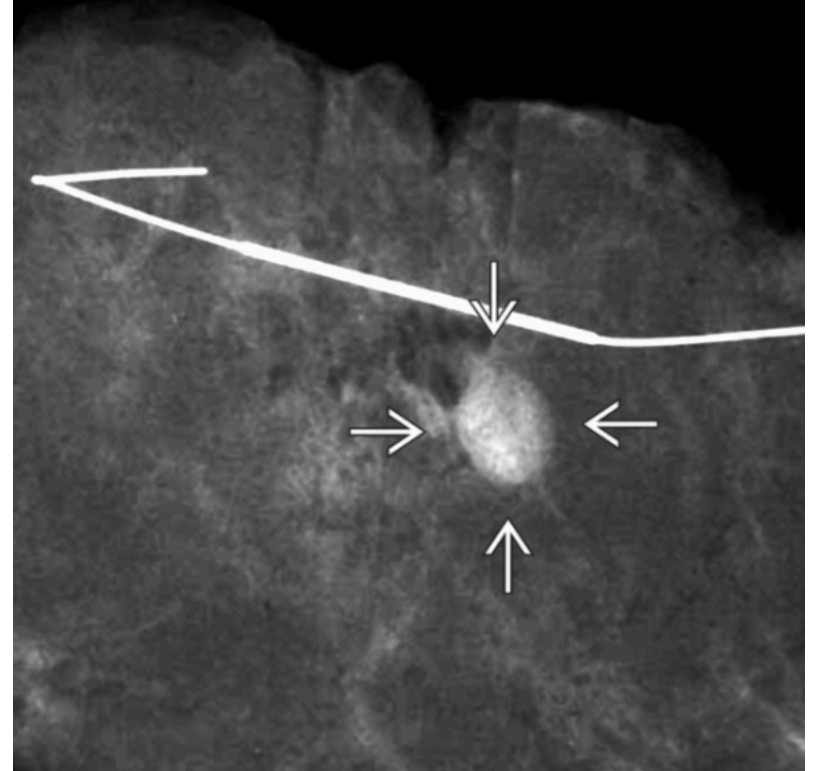
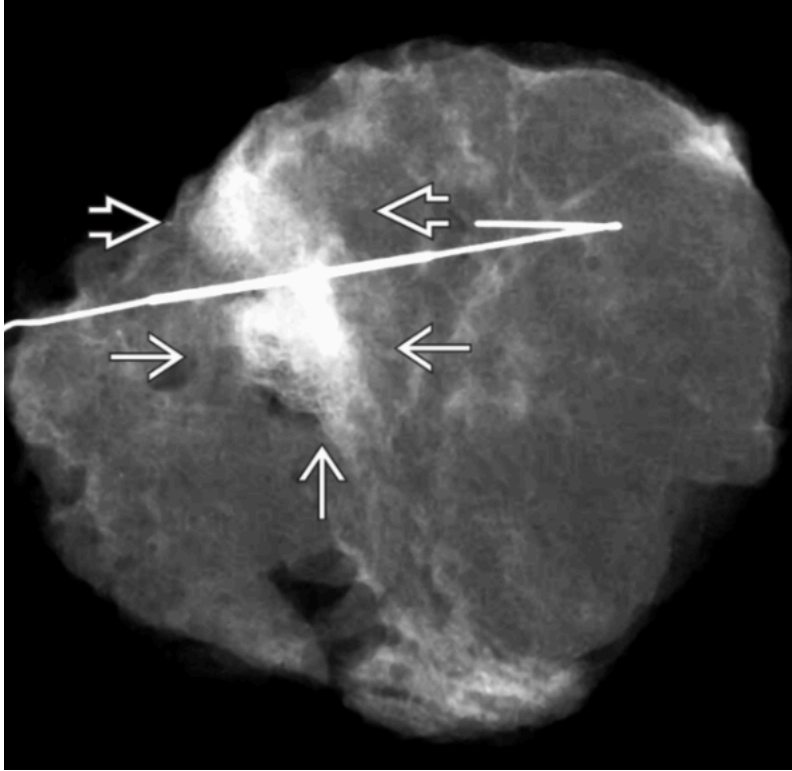
Mammografi ne kadar yararlı

- Erken tanı ile ölümleri azaltıyor.
 - Mammografi ile 1.1; palpasyon ile 2.4 cm
- Mammografi ile saptanan kanserlerin % 70 kadarı invaziv; bunun bir kısmı da metastatik
- En ölümcül kanserler mammografi ile en az saptanabilenler:
 - Tarama yaşı öncesindeki genç kadında izlenenler
 - İnterval kanserleri (iki mamografi arasında ortaya çıkıp, hızlıca gelişenler)

Mamografi ve ultrasonografi rehber olarak da kullanılır:

- İnce iğne biyopsisi
- Kor biyopsi (kalın iğne biyopsisi) almak için
- Cerraha operasyonu yaparken lezyonu göstermek için işaretleme





- Stereotaksik biyopsi
- Spesmen radyografi: lezyonun çıkıp çıkmadığını görmek için çıkarılan spesmene yapılan radyolojik inceleme

Meme Patolojileri

- Gelişimsel bozukluklar
- İnflamasyonlar:
 - Akut mastitler (Staf.)
 - Periduktal mastit
 - Duktus ektazisi
 - Yağ nekrozu
 - Lenfositik mastopati
 - Granülomatözmastit
- Benign Epitelyal Lezyonlar
 - Nonproliferatif değişiklikler (FKD)
 - Atipisiz proliferatif meme hastalıkları
 - Atipili proliferatif meme hastalıkları
- Meme kanseri
- Stromal Tümörler

Gelişimsel Bozukluklar

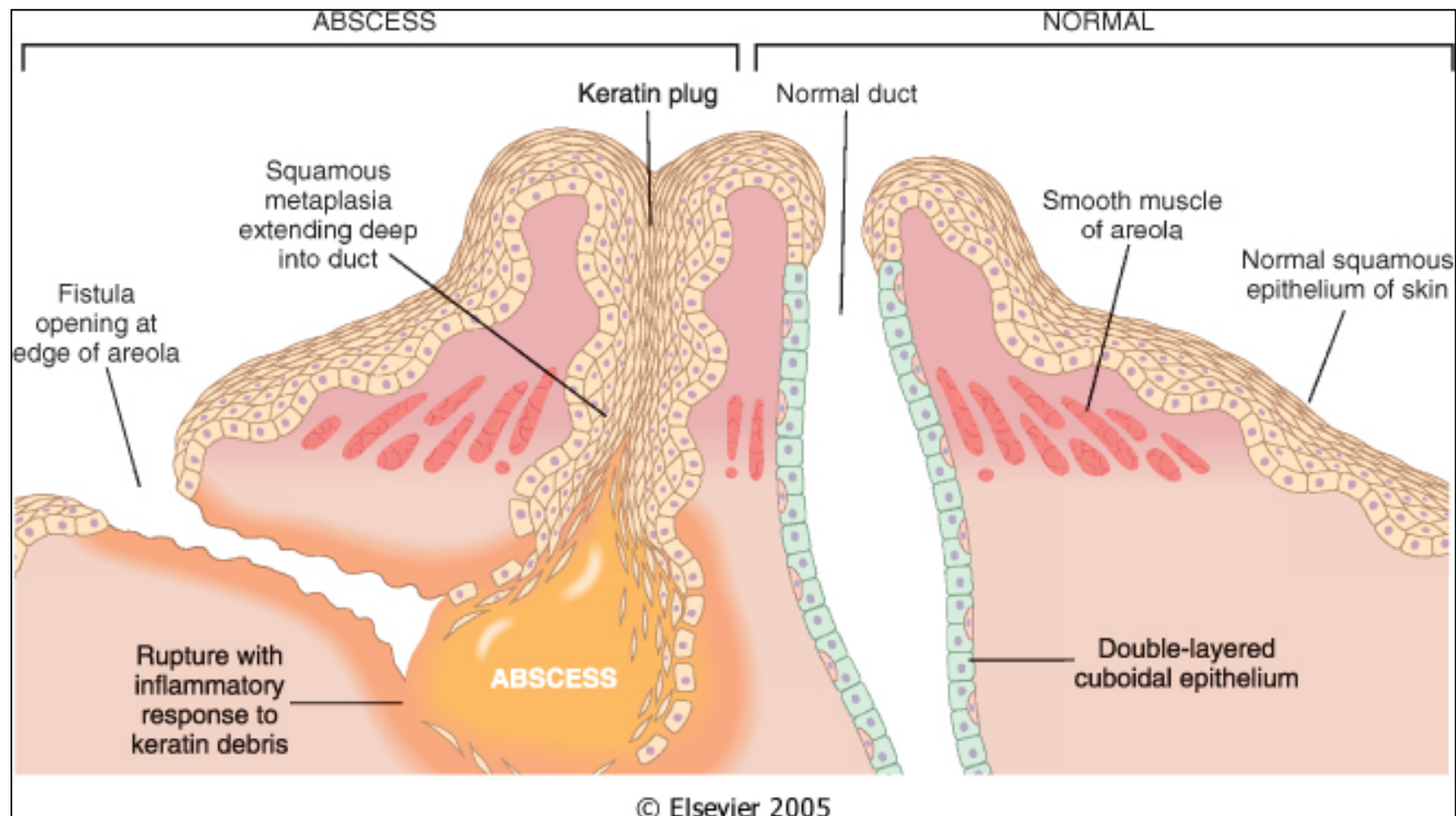
- Süt çizgisi üzerinde fazla sayıda memebaşı ya da meme
- Aksiller meme dokusu (buradan da meme kanseri gelişebilir)
- Meme başının inversiyonu (bebeğin meme başını kavramasını güçleştirir)
- Makromasti

Meme Patolojileri

- Gelişimsel bozukluklar
- İnflamasyonlar:
 - Akut mastitler (Staf.)
 - Periduktal mastit
 - Duktus ektazisi
 - Yağ nekrozu
 - Lenfositik mastopati
 - Granülomatöz mastit
- Benign Epitelyal Lezyonlar
 - Nonproliferatif değişiklikler (FKD)
 - Atipisiz proliferatif meme hastalıkları
 - Atipili proliferatif meme hastalıkları
- Meme kanseri
- Stromal Tümörler

İnflamasyonlar

- **Akut mastit:** Laktasyon ile ilişkili, Emzirmenin ilk bir ayında sık. Derideki fissürlerden
 - Staf.aureus, streptokoklar
 - Eritem, ağrı, ateş
- **Rekürren subareolar abse (periduktal mastit):** Sigara ile ilişkili, keratinize yassı epitelin meme duktusları içine girmesi ile ilişkili



İnflamasyonlar

- **Duktal ektazi:** 5-6.dekadda periareolar kitle; koyu kıvamlı meme başı akıntısı, bazen meme başında retraksiyon
 - Dilate duktus, staza uğramış sekresyon, buna karşı gelişmiş inflamasyon ve fibrozis
 - Klinik olarak malignite ile karışabilir.

İnflamasyonlar

- **Yağ nekrozu:** Ağrısız kitle, retraksiyon, kalsifikasyon yapar.
 - Erken dönemde: yağ dokusunda likefaksiyon nekrozu, nötrofil, makrofajlar
 - Geç dönemde: Bağ doku artışı kronik inflamasyon
- **Lenfositik Mastopati (Sklerozan Lenfositik Lobulit):**
 - İnsülin bağımlı diyabet, otoimmün tiroid hastalığı
 - Lenfositik infiltrasyonla çevrelenen atrofik duktuslar ve lobüller

İnflamasyonlar

- **Granülomatöz Mastit:**
 1. Sistemik granülomatöz bir hastalığın meme tutulumu: Tbc, sarkoidoz vb.
 2. Granülomatöz lobüler mastit:
 - Çocuk doğurmuş kadında
 - Lobül çevresine odaklanan granülomlar
 - Laktasyon esnasında ifade edilen antijenlere karşı hipersensitivite reaksiyonu

İnflamasyonlar

- Laktasyon dönemi dışında nadirdir.
- Non-neoplastik inflamatuvar bir patolojiyi telkin edecek biçimde ortaya çıkan bir karsinomayı (İNFLAMATUAR KARSİNOMA) daima akılda tutmak gereklidir

Meme Patolojileri

- Gelişimsel bozukluklar
- İnflamasyonlar:
 - Akut mastitler (Staf.)
 - Periduktal mastit
 - Duktus ektazisi
 - Yağ nekrozu
 - Lenfositik mastopati
 - Granülomatözmastit
- Benign Epitelyal Lezyonlar
 - Nonproliferatif değişiklikler (FKD)
 - Atipisiz proliferatif meme hastalıkları
 - Atipili proliferatif meme hastalıkları
- Meme kanseri
- Stromal Tümörler

Benign Epitelyal Lezyonlar

Meme kanseri gelişme riskine göre üç gruba ayrılır:

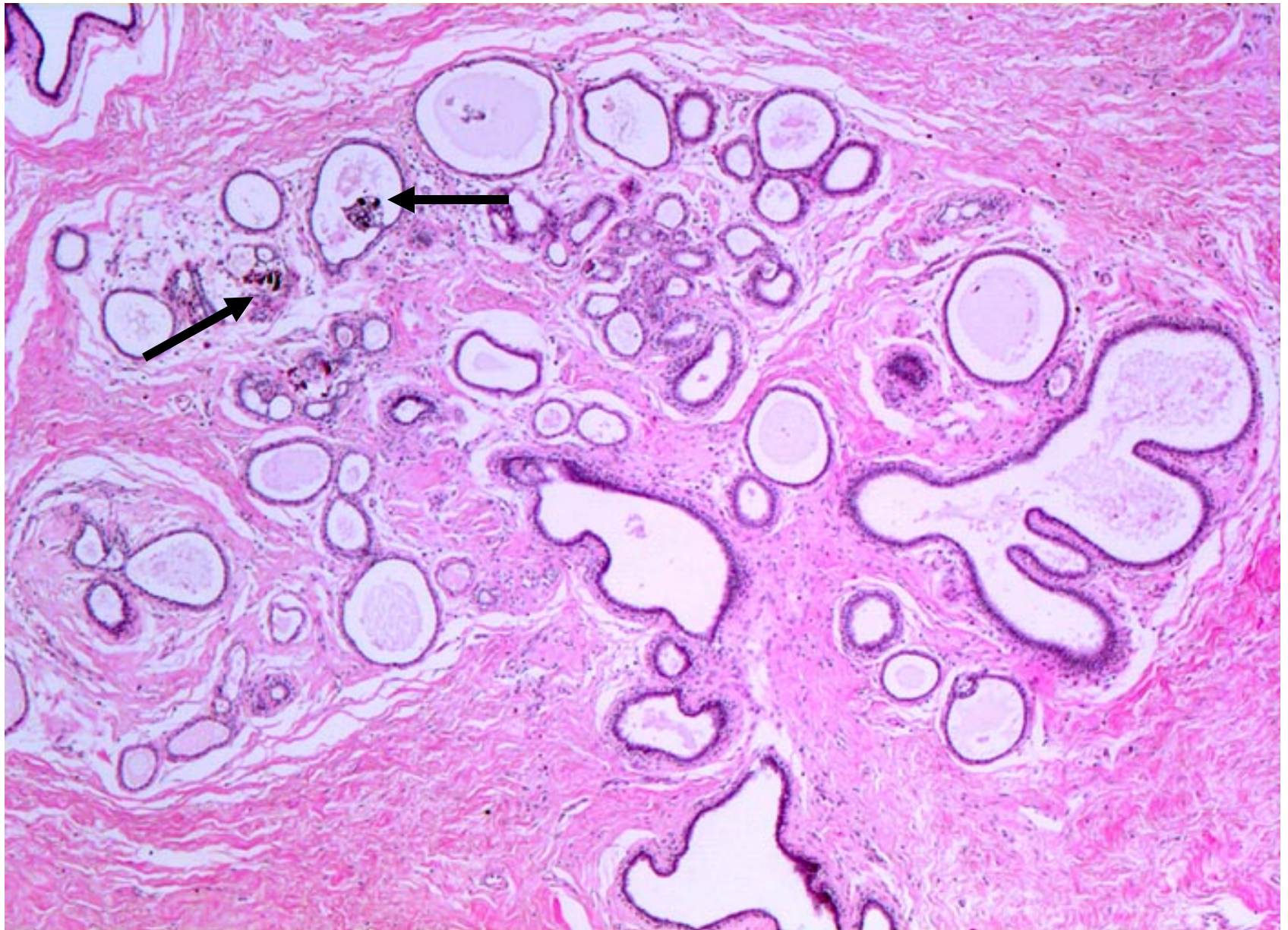
1. Non-proliferatif değişiklikler (Fibrokistik değişiklikler)
2. Proliferatif meme hastalığı
3. Atipik hiperplazi

Nonproliferatif değişiklikler (FKD: Fibrokistik değişiklikler)

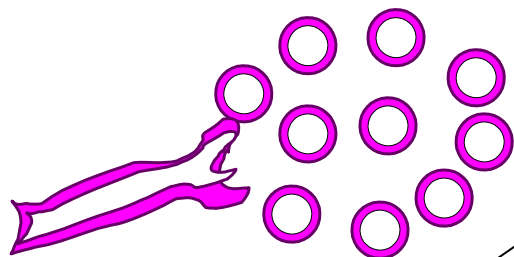
- Cerrah: Elime birşeyler geliyor
- Radyolog: Yoğun ve kistleri olan bir meme
- Patolog: Meme parankimini ve stromasını ilgilendiren bir grup benign morfolojik değişiklikler

Nonproliferatif değişiklikler (FKD: Fibrokistik değişiklikler)

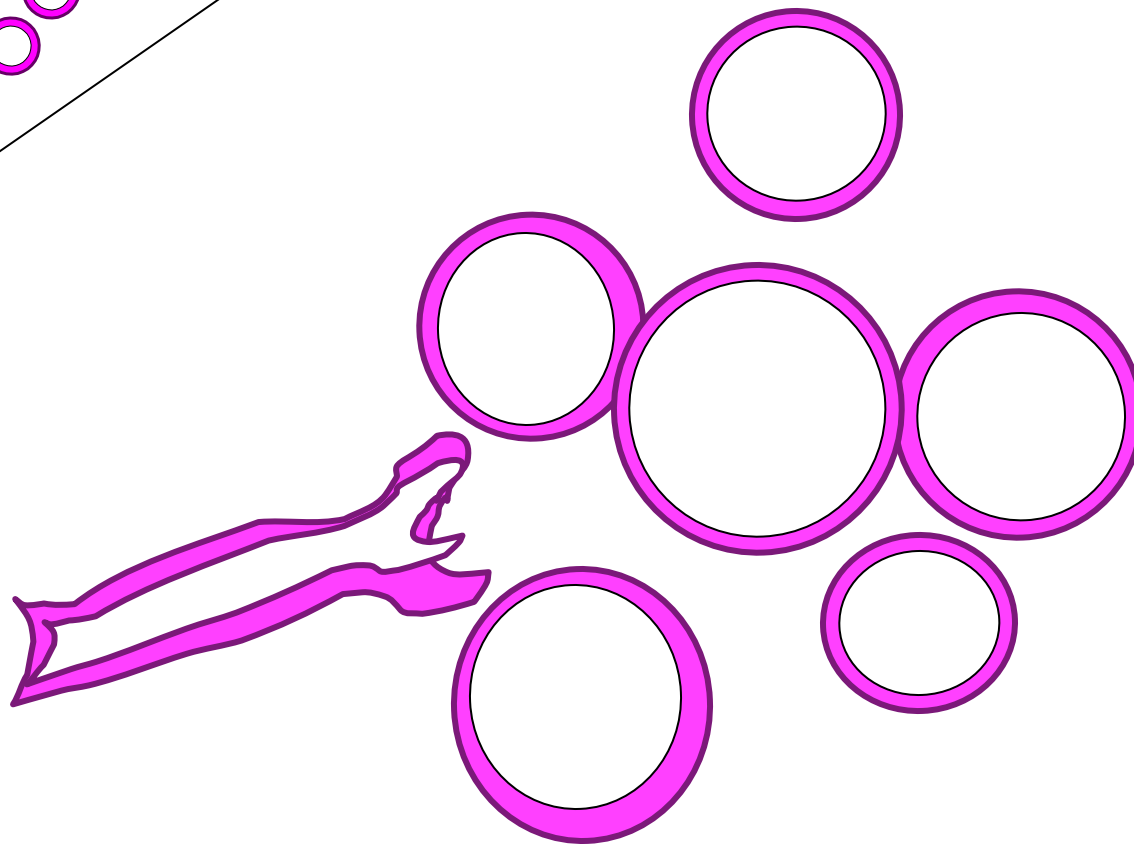
1. Kistik değişiklikler (apokrin metaplazi ile birlikte)
2. Fibrozis
3. Adenozis



TDLU/TDLB

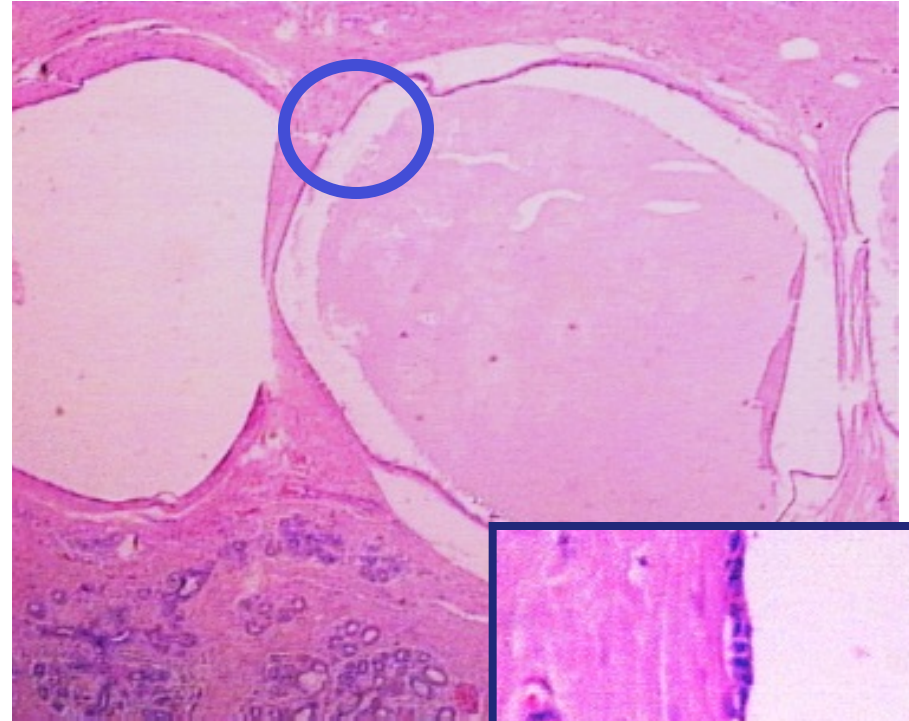


KISTLER



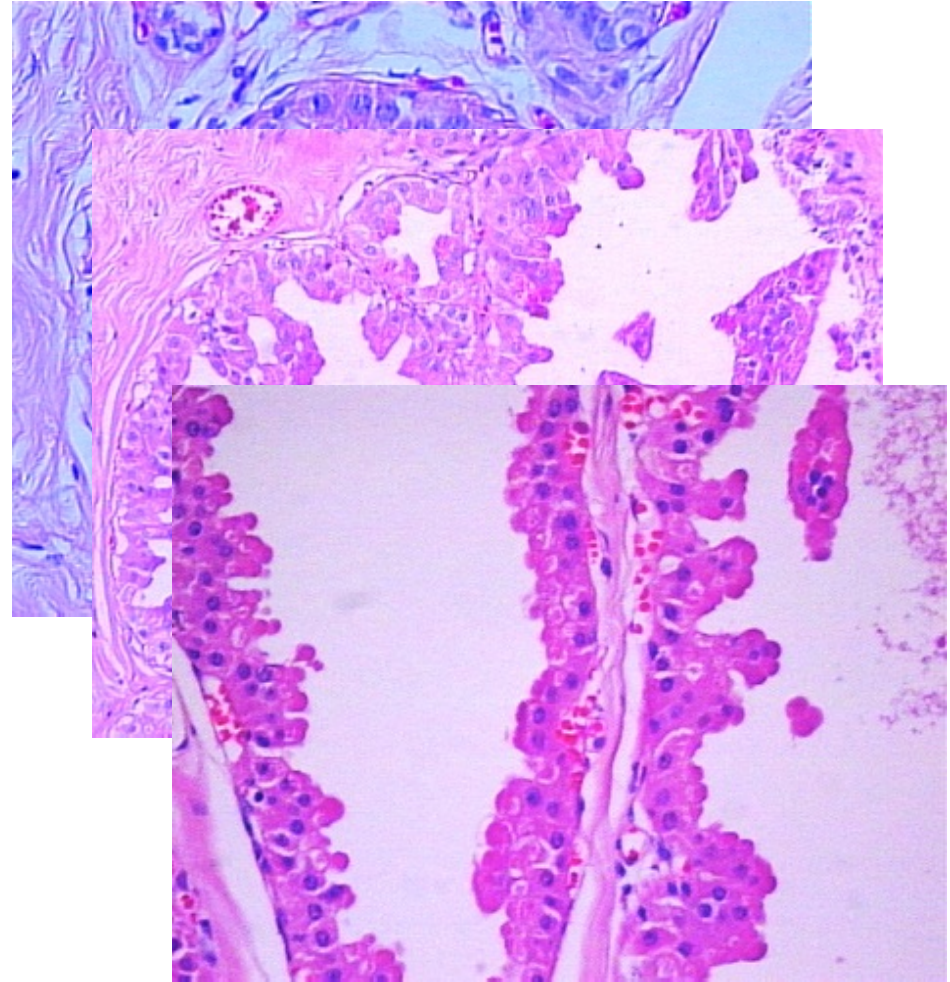
Fibrokistik değişiklikler/ Nonproliferatif

- Kistler:
- Lob l n geniřlemesi
- Geniřleyen lob llerin birleřmesi
- Epitelle  evrili bořluklar
- Kalsifikasyon

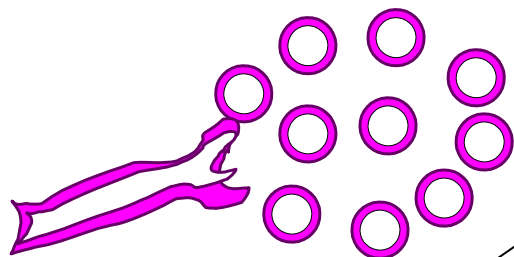


Fibrokistik değişiklikler/ Nonproliferatif

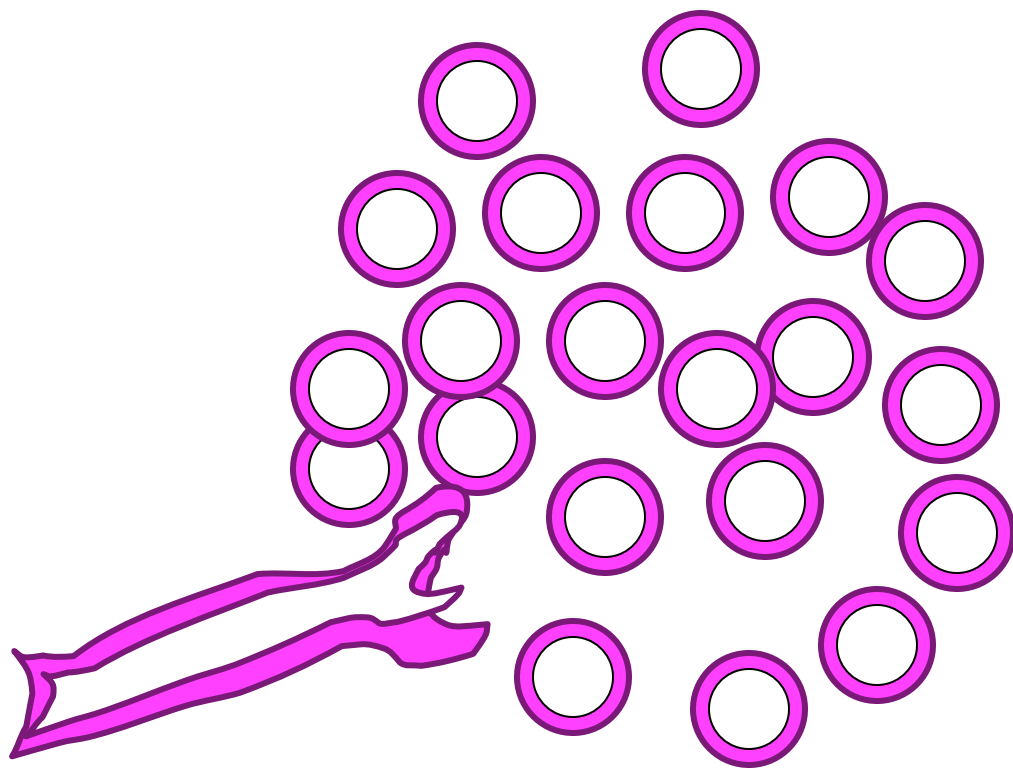
- **Apokrin metaplazi:**
Epitel hücrelerinin
geniş, granüler
eozinofilik
sitoplazmalı hal alması



TDLU/TDLB

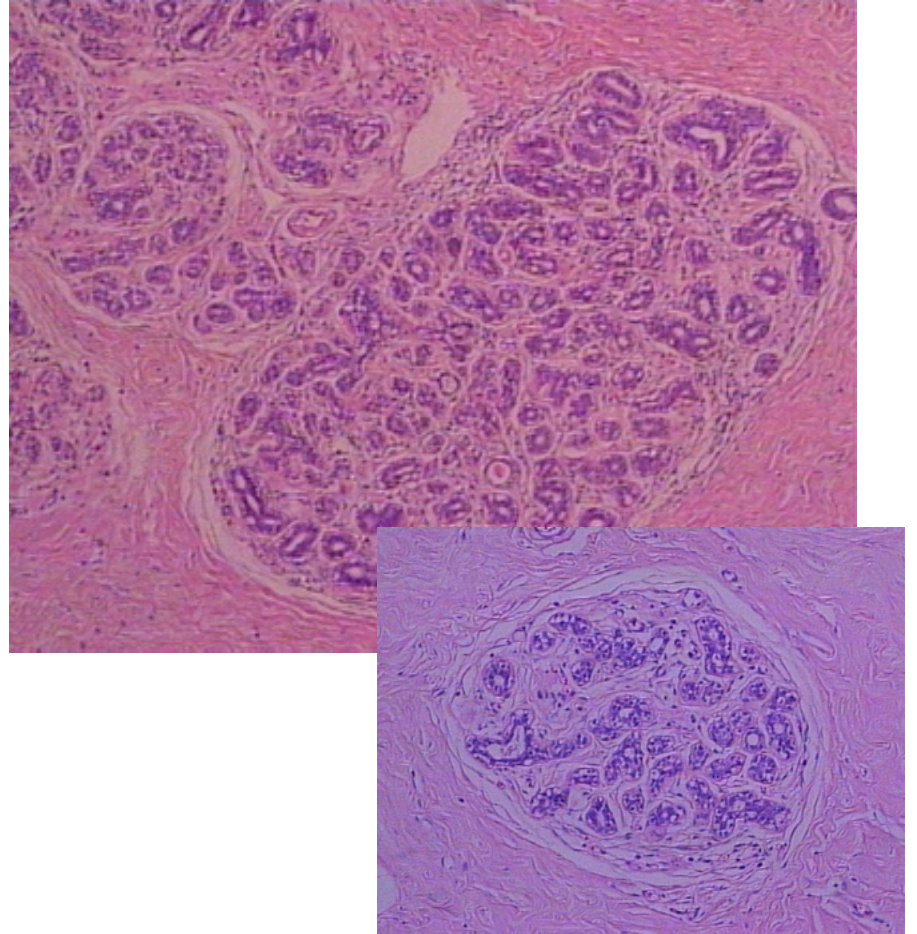


ADENOZİS



Fibrokistik değişiklikler/ Nonproliferatif

- **Adenozis:** Lobül başına düşen asinus sayısının artması



Fibrokistik değişiklikler/ Nonproliferatif

- Fibrozis:
- Kistlerin yırtılması
- Stromayla temas
- İnflamasyon
- Fibröz skar

Fibrokistik değişiklikler

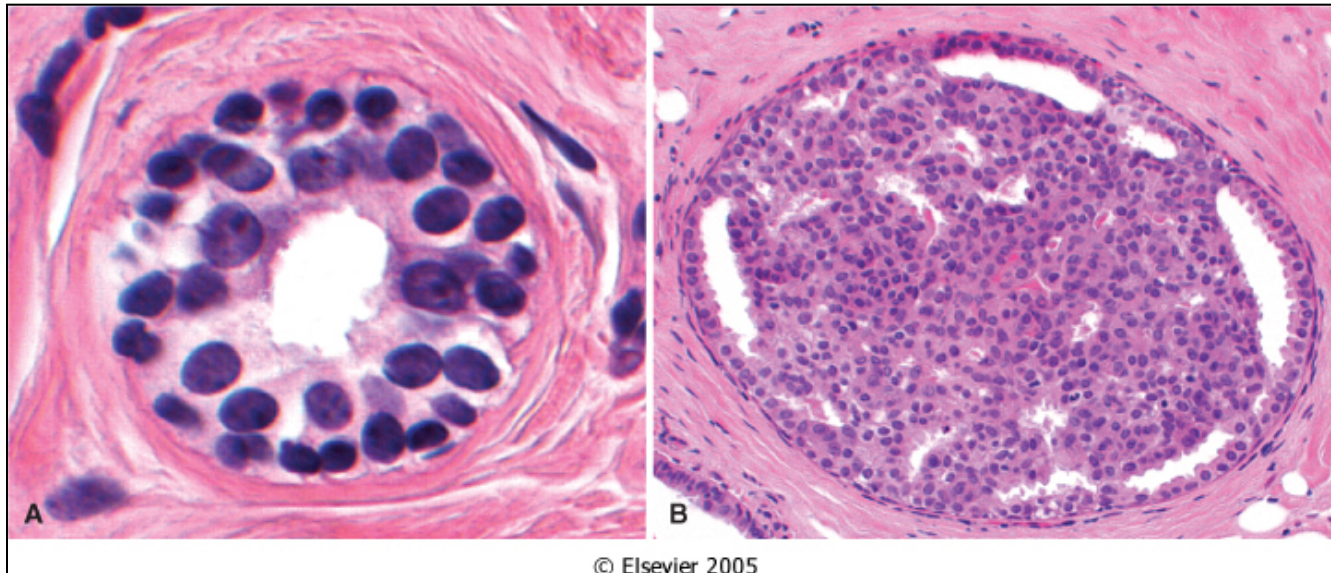
- Nonproliferatif
- Kistler
- Fibrozis
- Adenosis
- Normal spektrumun bir parçası:
- Postmortem olgularda
 - %20 olguda gross kistler ve fibrozis
 - %50 olguda mikroskopik değişiklikler
- Bir risk artışını ifade etmez

Atipisiz Proliferatif Meme Hastalıkları

- Meme dokusunda kanser riskinde hafif artışı ifade eder
- Prekürsör özellikleri yoktur
 1. Duktal epitelyal hiperplazi
 2. Sklerozan adenozis
 3. Kompleks sklerozan lezyon
 4. Papilloma

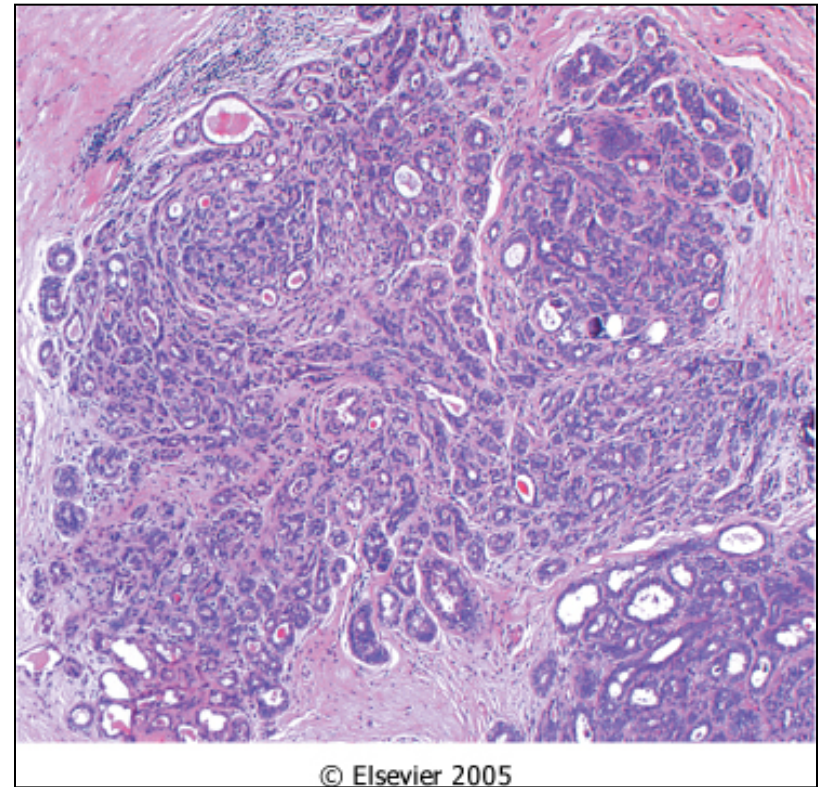
Duktal Epitelyal Hiperplazi (UDH)

- Epitelyal hiperplazi
 - Lümendeki hücre katının normalin üzerine çıkması



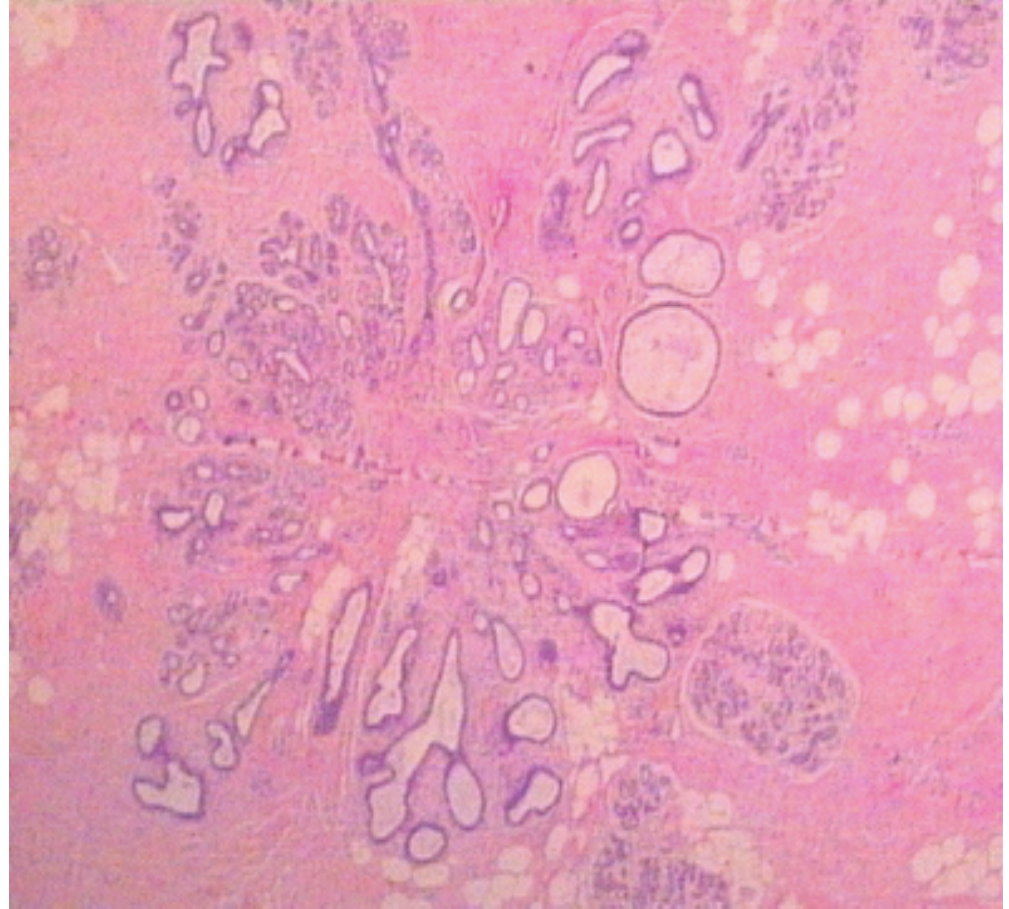
Sklerozan adenozis

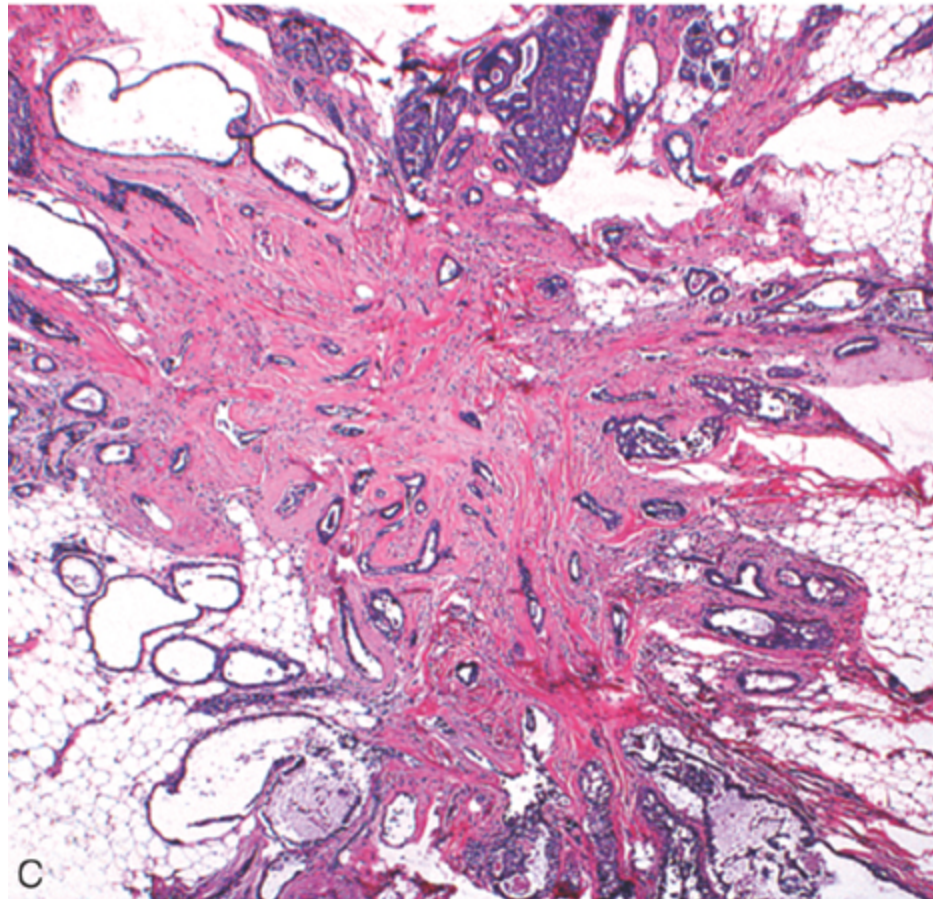
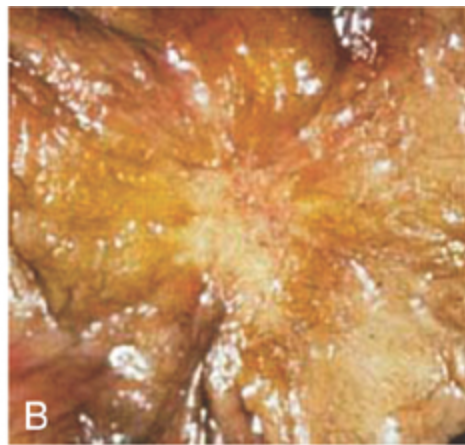
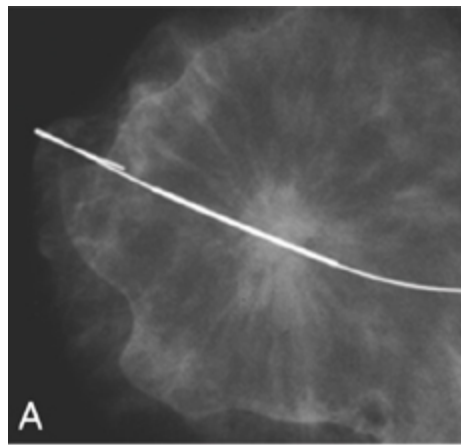
- Asinus sayısı artmış
- Asinüsler çevredeki bağ doku artımı ile düzensiz ve baskıya uğramış
 - Yüzeyel olarak invaziv bir karsinomayı taklit edebilir.
- Kalsifikasyonlar sık



Radyal skar/Kompleks skleroza lezyon/radyal skleroza lezyon

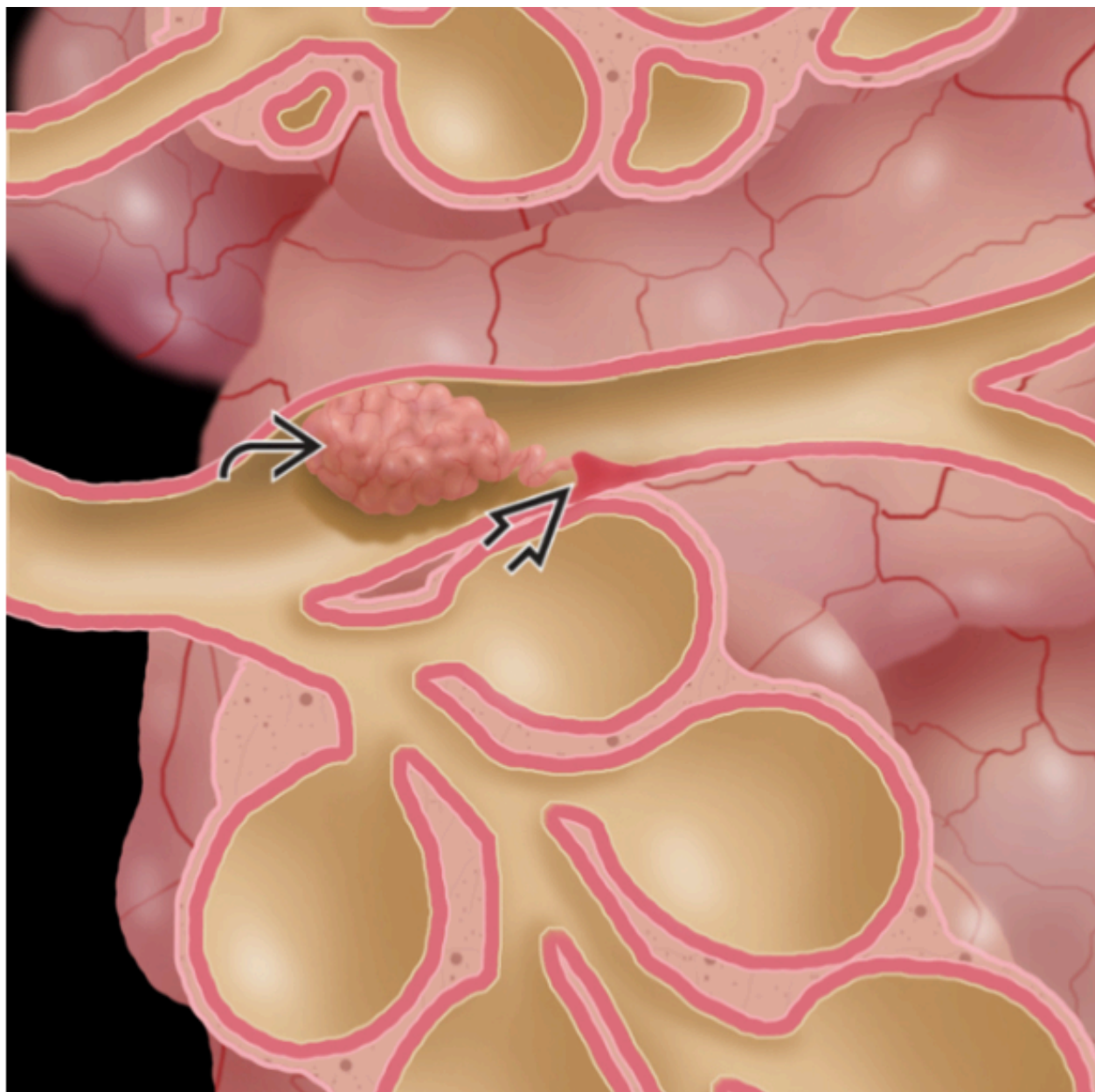
- Yıldızsı kenarlı
- Santralı hyalinize
- Küçük düzensiz tübüller
- Periferde geniş glandlar
- Değişen derecelerde hiperplazi

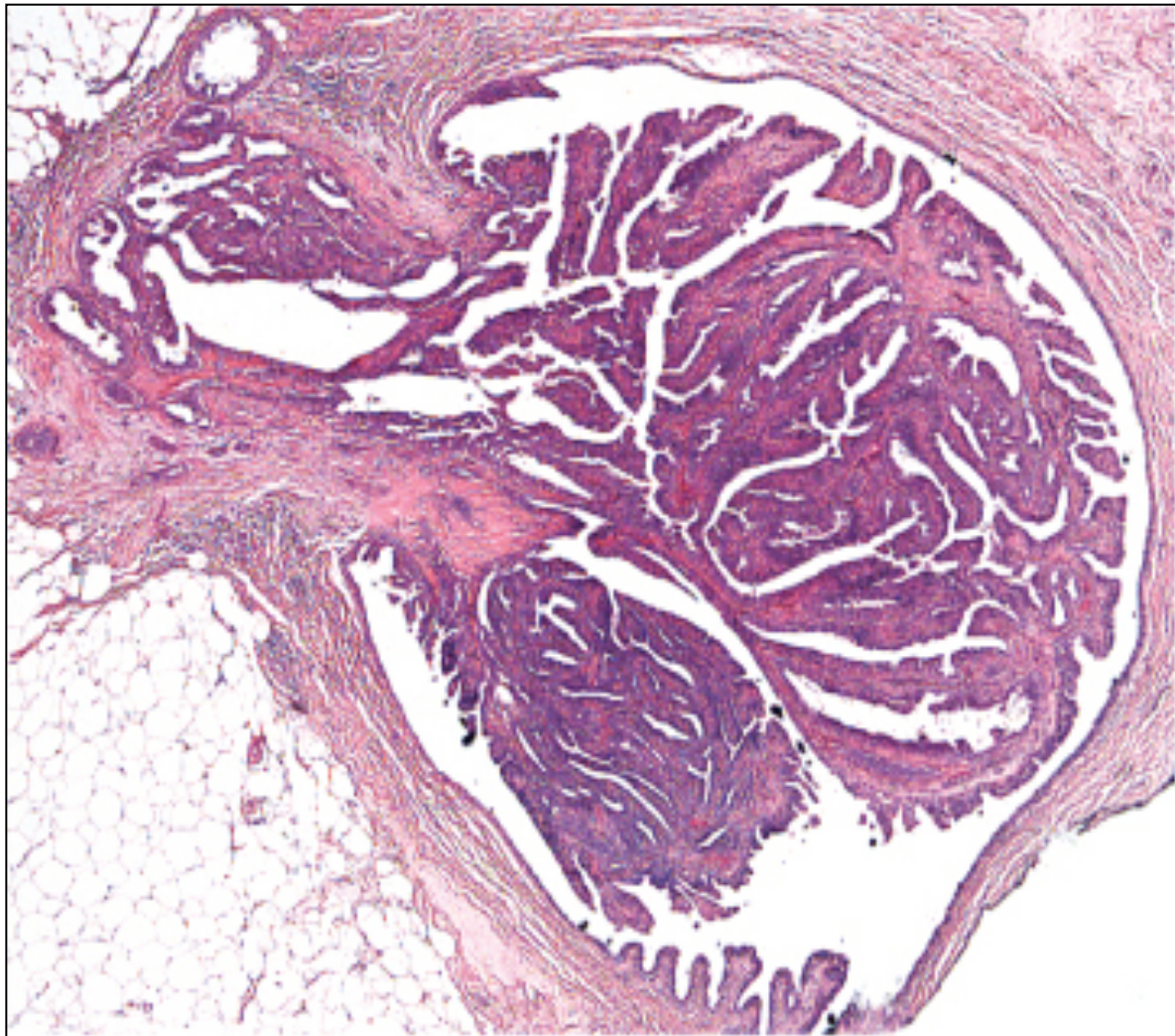




Papilloma

- Duktus içerisinde
- Fibrovasküler korlar
üzerinde epitelyal ve
myoepitelyal hücreler





© Elsevier 2005

Atipili Proliferatif Meme Hastalıkları

- Klonal proliferasyon:
 - Karsinoma in-situ da rastlanan bazı genetik değişiklikler bunlarda da var
- Orta derecede artmış kanser riski
 1. **Atipik duktal hiperplazi:** duktal karsinoma in-situ'ya bazı özellikleri ile benzeyen ancak tam olarak buna uymayan bir lezyon
 2. **Atipik lobüler hiperplazi:** lobüler karsinoma in-situ'ya bazı özellikleri ile benzeyen ancak tam olarak buna uymayan bir lezyon

Atipik Duktal Hiperplazi

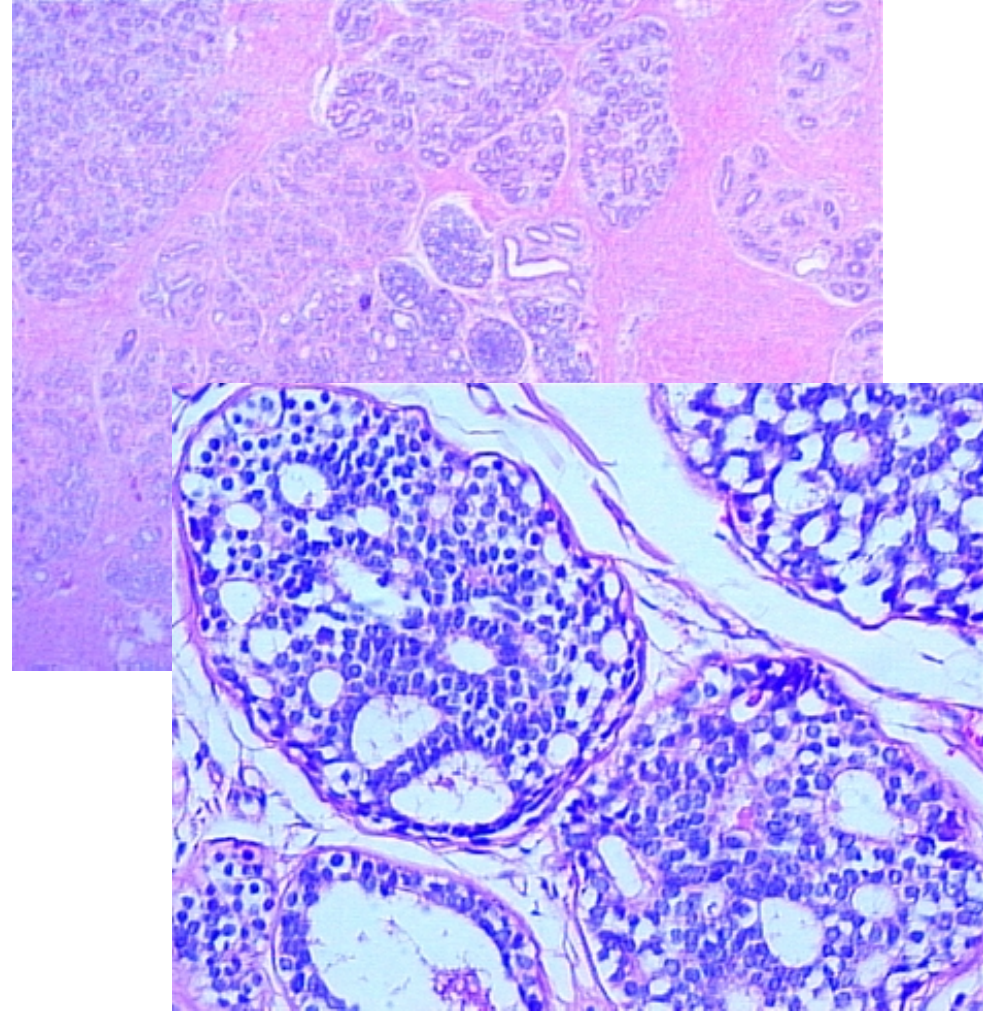
- Duktal hiperplazi ve karsinoma in-situdan ayırımında:

1.) Kalitatif kriterler

- Boşlukların düzgün ya da yarık biçimli olması
- Popülasyonun monoton ya da heterojen olması

2.) Kantitatif (boyut) kriterler

- 2mm
- 2 duktus



Kolumnar hücreli değişiklikler

Kolumnar hücre değişikliği

(Atipisiz) Kolumnar
hücre değişikliği

Atipili kolumnar hücre değişikliği
(Flat (düz/ yassı) epitelyal atipi)

Meme epitelinin kolumnar özellikte olması, apikal snout
içermesi

Kolumnar hücreli değişiklikler

Kolumnar hücre değişikliği

- Flat epitelyal atipi klonal bir proliferasyon
- Genetik bulgular ADH ve düşük dereceli DKIS benzeri
- Düşük dereceli meme kanseri gelişim yolunda bir basamak
- Kanserleşmesi zorunlu olmayan bir öncü lezyon
- Riski 1.5 kat artırır

Lezyon	Relatif Risk (Yaşamboyu risk)
Fibrokistik değişiklikler (Duktus ektazisi, Kistler, Apokrin değişiklikler, Hafif hiperplazi, Adenozis, Fibroadenoma)	1 (%3)
Atipisiz proliferatif hastalıklar (Orta/şiddetli hiperplazi, Sklerozan adenozis, Papillom, radyal skar)	1.5-2 (%5-7)
Atipili proliferatif hastalıklar (Atipik duktal hiperplazi, Atipik lobular hiperplazi)	4-5 (%13-17)
Karsinoma in-situ (Lobüler karsinoma in-situ, Duktal karsinoma in-situ)	8-10 (%25-30)

Riskli memede ne yapılır?

- ADH/ALH' da risk %20 den az:
- Ek riskleri de hesaba katarak
 - İzlem
 - Tamoksifen gibi östrojen antagonistleri
 - Bilateral proflaktik mastektomi

Meme Patolojileri

- Gelişimsel bozukluklar
- İnflamasyonlar:
 - Akut mastitler
 - Periduktal mastit
 - Duktus ektazisi
 - Yağ nekrozu
 - Lenfositik mastopati
 - Granülomatöz mastit
- Benign Epitelyal Lezyonlar
 - Nonproliferatif değişiklikler (FKD)
 - Atipisiz proliferatif meme hastalıkları
 - Atipili proliferatif meme hastalıkları
- Meme kanseri
- Stromal Tümörler

Meme Kanseri

- Kadınlarda en sık görülen kanser
- 90 yaşa kadar risk 8- 9 da 1
- 2012'de ABD'de
 - 226.000 yeni invaziv meme kanseri
 - 63.000 yeni in-situ meme kanseri
 - 40.000 meme kanserinden ölüm
- Kanser olanların yaklaşık % 20 si bu hastalıktan ölür

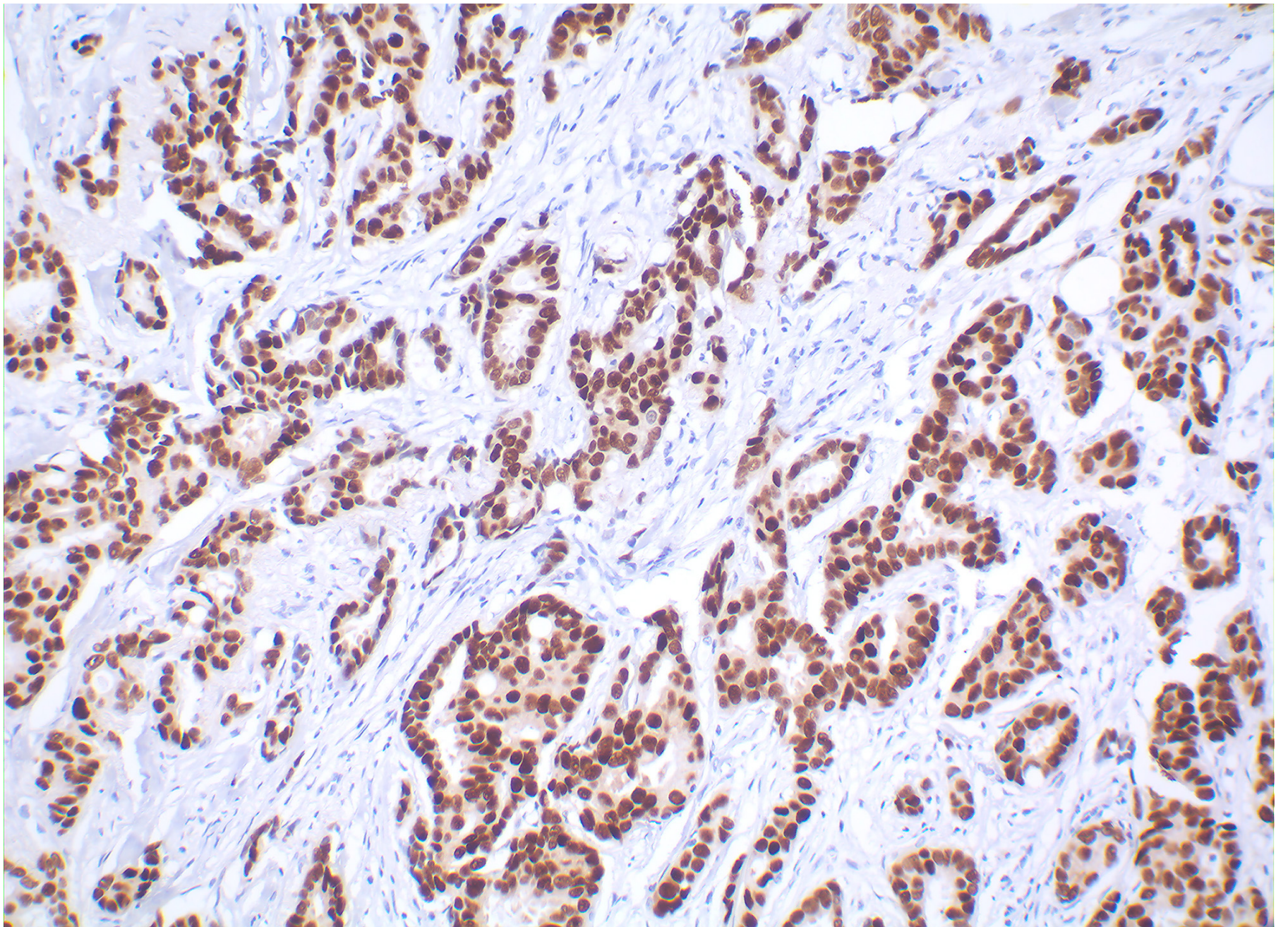
Meme kanseri

- Hemen tümü adenokarsinoma tipinde
- Östrojen reseptörü (ER) ve HER2 (c-erbB2) ekspresyonlarına göre üç temel grupta düşünülebilir:
 - ER +, HER2 – : %50-65
 - HER2+ (ER+ ya da ER-): %10-20
 - ER-, HER2 -: %10-20
- Bu gruplar hasta özellikleri, tedavi yanıtları ve prognoz açısından farklılıklar gösterirler.

ER ve PR

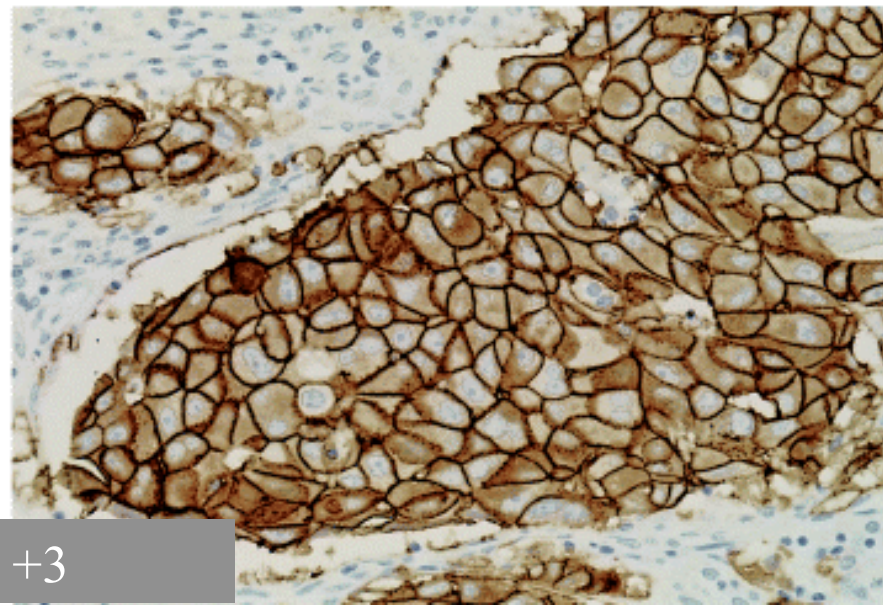
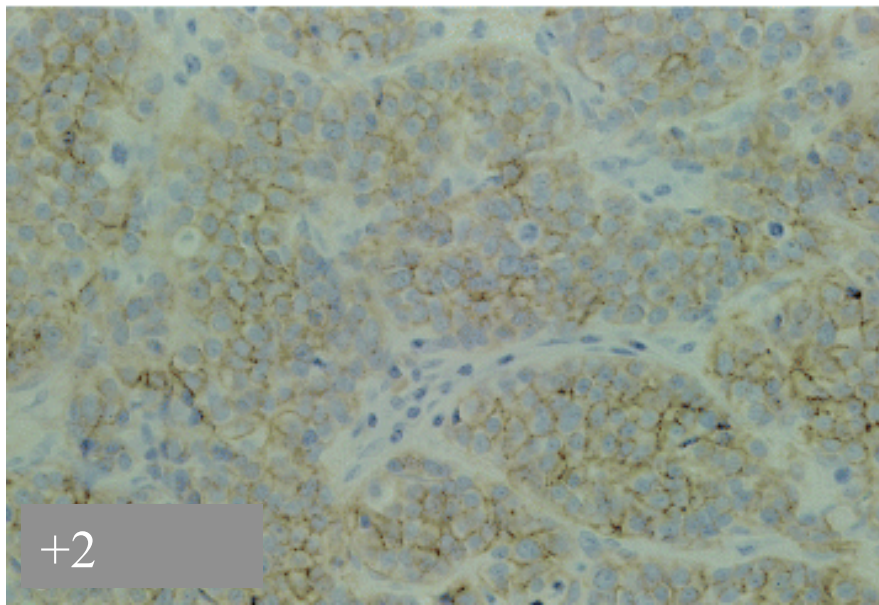
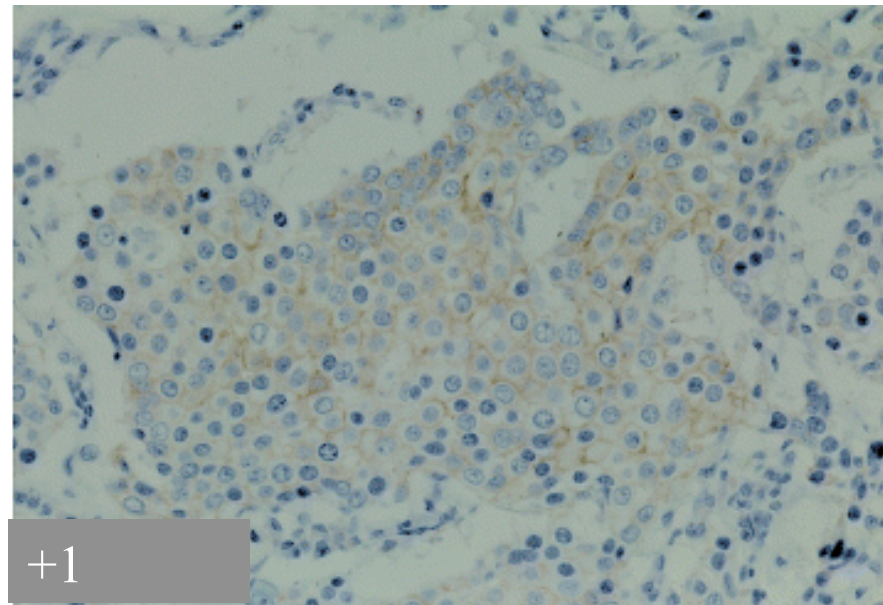
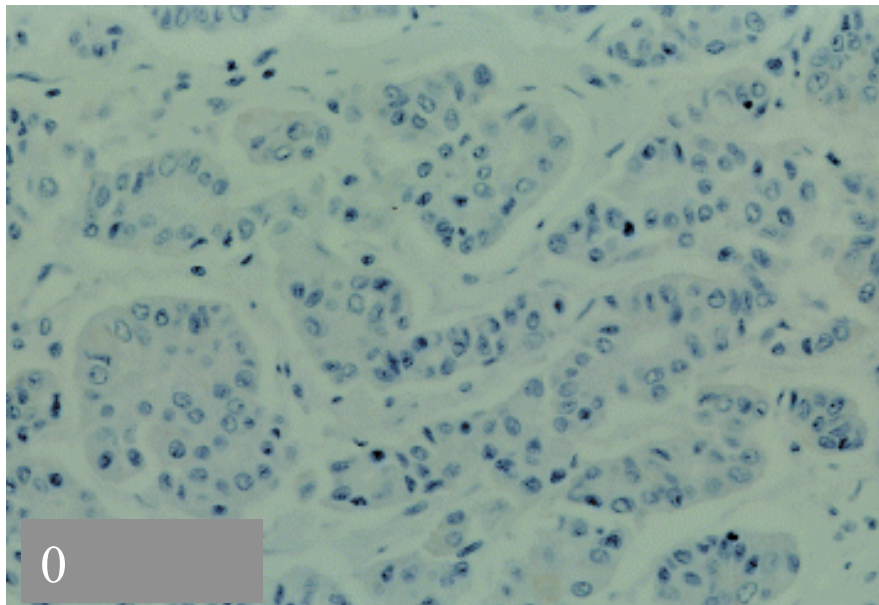
- Normal meme epiteli östrojen ve progesteron hormonlarına ait reseptörleri bulundurur.
 - Bunların etkisi ile çoğalır
- Meme kanserlerinin önemli bölümünde de bu reseptörler vardır.
 - Tümör büyümesi bu hormonlar ile uyarılır.
- Endojen hormonların ortamdan uzaklaştırılması (ooforektomi, tamoxifen, ...)
- Hormonal tedaviden yararlanacak hastaların saptanması
- Meme kanserlerinin % 70-80 kadarı pozitif
- Pozitif tümörlerde endokrin tedavi sağ kalım avantajı sağlar
- ER negatif, PR pozitif kanserler çok nadir

Dokuda iHK ile nükleer pozitiflik esas alınarak değerlendirilir



HER2/ CERBB2

- Meme kanserlerinin %15-20 kadarı HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) ifade ederler.
- Genin aşırı ifadesi genellikle amplifikasyona bağlıdır
- Prognostik ve prediktif bir faktördür.
- Anti-HER2 tedavi için hasta seçimini sağlar.
- Antrasiklinlerden yararlanacak hastaları da işaret eder.
- IHK ya da in-situ hibridizasyon ile değerlendirilir.



Meme kanseri

- Hemen tümü adenokarsinoma tipinde
- Östrojen reseptörü (ER) ve HER2 (c-erbB2) ekspresyonlarına göre üç temel grupta düşünülebilir:
 - ER +, HER2 – : %50-65
 - HER2+ (ER+ ya da ER-): %10-20
 - ER-, HER2 -: %10-20
- Bu gruplar hasta özellikleri, tedavi yanıtları ve prognoz açısından farklılıklar gösterirler.

Meme Kanseri/Risk faktörleri

- Cins: % 99 kadın

1. Herediter faktörler

2. Östrojene maruziyet ile ilişkili faktörler

3. Çevresel /yaşam tarzına ilişkin faktörler

- Yaş
- İlk canlı doğum yaşı, emzirme
- Menarş-menopoz yaşları
- Ailede meme kanseri (BRCA1, BRCA2)
- Estrojen tedavisi:
 - HRT riski 1.2-1.7 kat artırır:
 - Artış ER (+) kanserlerde
- Radyasyon
- Diyet: kafein ↓, alkol ↑;
 - obezite: premenopozal ↓, post menopozal ↑
- Kontrateral meme ve endometrium kanseri

- Germ-line mutasyonlar: Tümör baskılayıcı genlerde germ-line mutasyonlar meme kanseri olgularının %5-10 kadarından sorumlu. Yaşam boyu risk %90
- Birinci derecede akrabada (anne, kardeş, kız çocuğu) meme kanseri öyküsü: meme kanserli kadınların % 15- 20 kadarında birinci derecede akrabada kanser öyküsü var; ancak bilinen tümör baskılayıcı genlerde mutasyon yok:
 - Düşük riskli yatkınlık genlerinin etkileşimi
 - Ortak çevresel etmenler
 - Tek kanserli akraba postmenopozal anne ise, risk artışı yok

- Irk/etnisite: ABD’de beyaz kadınlar en yüksek riskli. Germline mutasyonlar (BCA1, BRCA2) Askenazi Yahudilerinde çok sık
- Yaş: Risk yaşam boyunca artar. 70-80 yaşa kadar artar ve sonra azalır.
- Menarş yaşı: Erken (11 yaşından önce) menarş geç menopoz riski artırır.
- İlk canlı doğum yaşı: 20 yaşından önce tamamlanan bir gebelik 35 yaş üzerindeki ilk gebeliğe göre riski yarıya indirir.

- Benign meme hastalığı: ADH, proliferatif meme hastalığı
- Östrojen maruziyeti: HRT artırır, oral kontraseptifler riski artırmaz. Ooferektomi, östrojeni bloke eden ilaçlar azaltır.
- Meme densitesi (yoğunluğu):
Mammogrofik olarak çok yoğun memesi olan kadınlar 4-6 kat daha çok risklidir.
- Radyasyon: Tedavi için, nükleer kaza
- Karşı memede ya da endometriumda Ca. öyküsü

- Diyet: Orta/ağır derece alkol alımı
- Obezite: 40 yaş altında riski azaltırken, postmenopozal kadında riski artırır.
- Egzersiz: Küçük bir olumlu etkisi var.
- Emzirme: Ovülasyonu baskılar ve meme epitelinin terminal farklılaşmasını tetikler.
- Çevresel toksinler: Pestisitlerin östrojenik etkileri var.

Etyoloji Patogenez

- Diğer kanserler gibi meme kanserleri de çok sayıda genetik anomali taşıyan hücrelerin proliferasyonu ile gelişir:
 - Herediter
 - Sporadik olabilir

Ailevi Meme Kanseri

- Meme kanserlerinin yaklaşık % 12 kadarı meme kanserine yatkınlığa yol açtığı bilinen bir genin genetik geçişi ile ilgilidir.
- Bu özellikteki kanserler:
 - Birinci derecede akrabalarda çoklu olgular
 - Erken yaşta kanser gelişimi
 - Aynı hastada multiple meme kanseri
 - Başka kanser tiplerinin de aynı ailede izlenmesi

- Otozomal dominant geçiş:
 - Bir tümör baskılayıcı genin iki kopyasından biri mutant
 - Kalan normal allelde tek bir sporadik mutasyon
 - “Driver” mutasyon olarak kanseri başlatabilir
- BRCA1, BRCA2, PP53, CHECK2
 - Tumor baskılayıcı genler, DNA hasarının tamirinde görevli
 - Bunların fonksiyonunun kaybı hücreyi diğer mutasyonlara karşı korumasız bırakır.
 - Hücrede genetik hasar birikir:
 - KANSER

BRCA1 ve BRCA2

- Tek gene bağlı olarak oluşan meme kanserlerinin % 80-90 kadarı
- Tüm meme kanserlerinin %3 kadarı
- Penetrans mutasyon tipine göre % 30-90
- Her ikisi de büyük genler ve kanserle değişik derecelerde ilişkili çok sayıda (yüzlerce farklı mutasyon) tanımlanmış.
 - Bu mutasyonlar genel toplumda 1/400
 - Bazı etnik guruplarda çok sık
 - Askanazi Yahudilerinde 1/40
 - Bu mutasyonların tespiti halinde
 - Proflaktik mastektomi, salpingoooferektomi ya da yakın takip gündeme gelir.

Morfoloji

BRCA-1

- Az differansiye
- Medüller özelliklere sahip.
- ER ve HER2 negatif
 - Gen ekspresyon profilleri bazal benzeri grupta yer alıyor

BRCA-2

- Az diferansiye
- Östrojen pozitifliği daha sık

Diğer genler

- Herediter kanserlerin % 10'undan azı

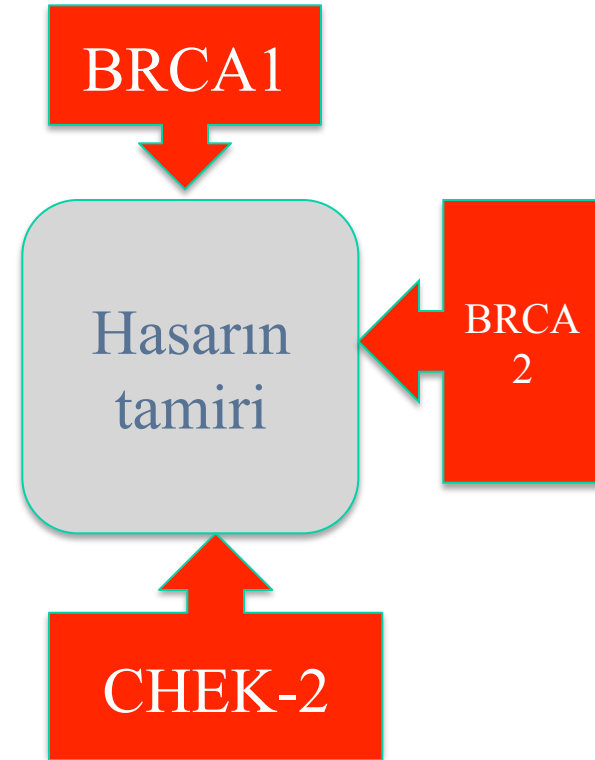
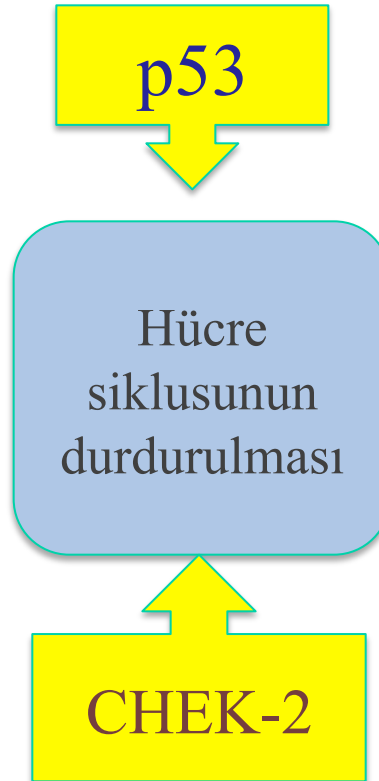
Diğer genler

-TP53 (Li-Fraumeni Sendromu)
-CHECK2

%8

-PTEN (Cowden Sendromu)
-STK11 (Peutz-Jeghers
Sendromu)
-ATM (ataksia telenjektazia)

% 1





DNA
hasarı

Hücrenin hasarı onaramadan bölünmesi

Hasarın sonraki nesillere aktarılması

MUTASYON

Gen	Tek genli kalıtsal kanserde %	Risk 70 yaşa dek	Sporadik kanserde durum	Diğer kanserler	Görevi
BRCA1 17q21 1/860	% 52 (tümünün %2' si)	%40-90	Mutasyon nadir, bazı tiplerde inaktive	Over, erkek meme ca, prostat, tüp, pank.	TS, transkripsiyon reg., çift zincirli DNA kırık onarımı
BRCA2 13q12-13 1/740	%32 (tümünün %1'i)	%30-90	Mutasyon ve LOH nadir	Over, erkek meme ca, prostat vd.	TS, transkripsiyon reg., çift zincirli DNA kırık onarımı
TP53 17p13.1 1/20000	%3	>%90	Mutasyon%20 LOH %30-40	Sarkom, lösemi, beyin, adrenal korteks	TS, hücre siklus kontrolü, DNA replikasyonu, tamiri, apoptoz
CHEK2 22q12.1 1/100	%5	%10-20	Mutasyon %5	Prostat, tiroid, böbrek, kolon	Hücre siklusu checkpoint kinaz, DNA tamir, BRCA1 ve p53'ün aktive edilmesi

Sporadik Meme Kanseri

- Risk faktörleri hormon maruziyeti ile ilişkili:
 - Cins
 - Yaş
 - Menarş-Menapoz yaşı
 - Reproduktif öykü
 - Emzirme
 - Eksojen östrojenler

- Östrojen promotor görevi yapar
- Puberte, menstruel siklus ve gebelik sırasında meme büyümesini uyarır
 - Memede kanserleşebilecek potansiyel hücre sayısı artar

Meme Kanserinde Moleküler Yollar

- Meme dokusu içerisinde yer alan kök hücreler kanser hücrelerinin başlangıcını oluşturur:
- 3 temel yol:
 - ER pozitif, HER2 negatif
 - HER2 pozitif
 - ER negatif, HER2 negatif

ER pozitif HER2 negatif: %50-65

Luminal Tip

- RNA ekspresyon patternleri normal meme luminal epiteline benzer.
- Genetik olarak flat epitelyal atipi (atipili kolumnar değişiklikler) ve ADH ile benzer değişiklikler gösterirler.
- Proliferatif özellikleri ve tedavi yanıtları ile iki tipe ayrılırlar:
 - Luminal A
 - Luminal B

HER2 pozitif kanserler: %20

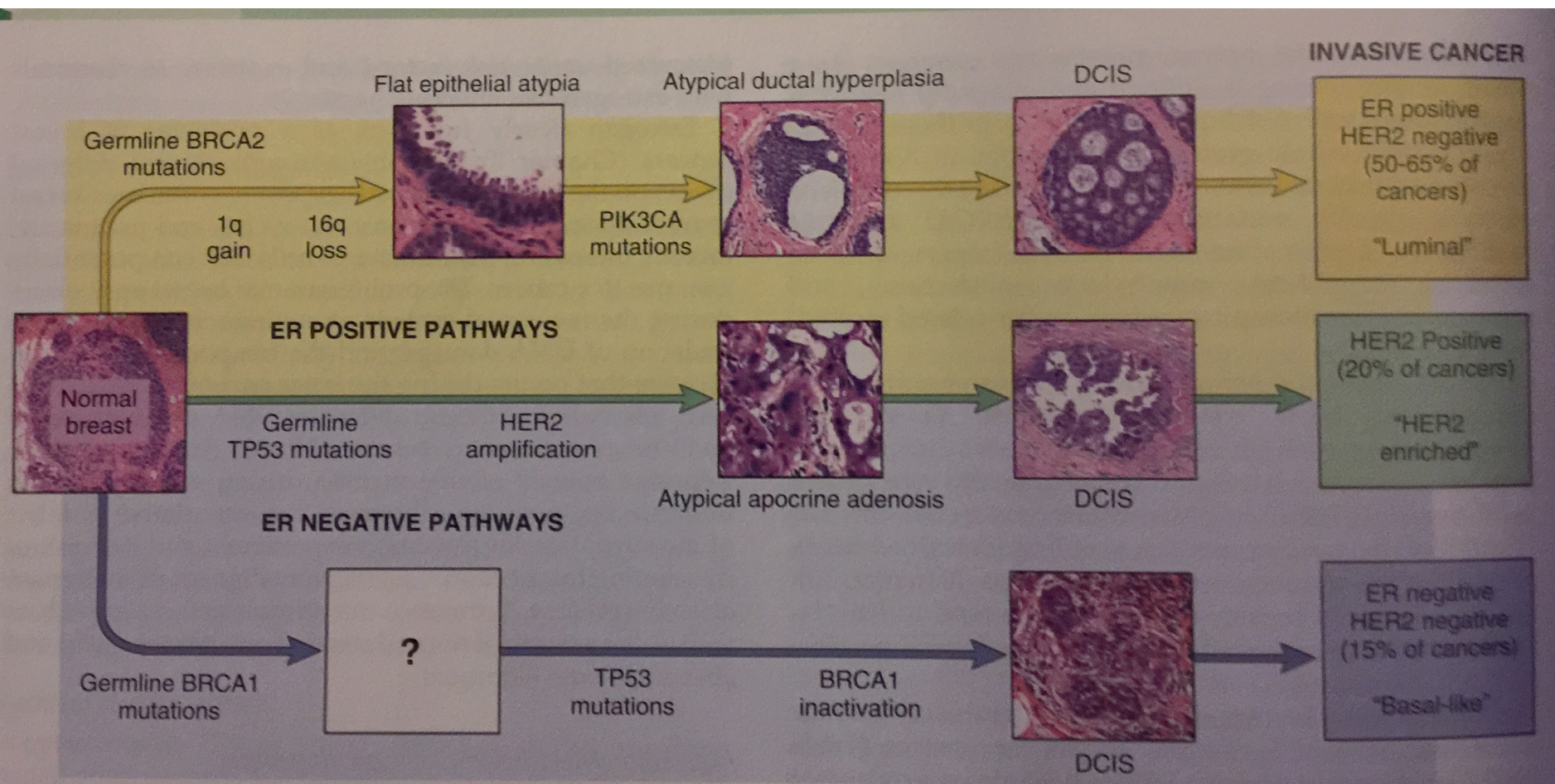
- 17q HER2 geninin amplifikasyonu
- ER pozitif ya da negatif olabilir.
- Li-Fraumeni sendromunda en sık görülen tip

ER negatif, HER2 negatif
kanserler:

% 15

Bazal benzeri tümörler

- BRCA-1 ilişkili tümörler en çok bu tipte: kalıtsal
- RNA ekspresyon patternleri bazal (myoepitelyal) hücrelere benzer



Robbins & Cotran
Pathology

Özellik	ER pozitif Luminal A prolif. ↓	HER2 negatif Luminal B prolif. ↑	HER2 pozitif (ER + yada -)	ER (-), HER2(-) Bazal benzeri
Sıklık	% 40—55	%10	%20	%15
Histoloji	İyi orta differansiye	Orta/ az dif.	Az dif. Bir kısmı apokrin	Az dif. Medül., Metaplastik
Epidemi. Özellik	İleri yaş, screening ile saptanan kanserler	BRCA 2 mut. taşıyanlarda ↑	Genç kadın. Beyazlar dışında ↑	Genç kadın. BRCA1 mut. Beyazlar dışında ↑
Met.	Kemik %70, visseral %25, beyin <% 10	Kemik %80, visseral %30, beyin % 10	Kemik %70, visseral %45, beyin % 30	Kemik %40, visseral %35, beyin % 25
Nüks	Geç >10 yıl Metastazla uzun yaşam	Orta	Erken > 10 yıl	Erken >5yıl
Kemotrp. tam yanıt	< %10	%10ER + %15	ER + %15 ER - %15	%30

Meme kanserinde en sık mutasyonlar

- PIK3CA
- HER2
- MYC
- CCND1
- TP53
- BRCA1
- BRCA2

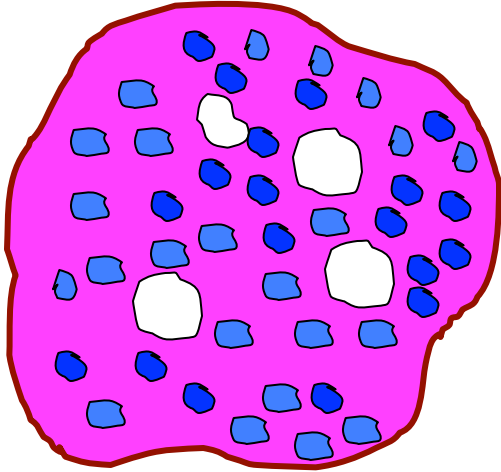
Stromanın Önemi

- Neoplastik hücrelerin stromal mikro çevre ile ilişkileri de kanser gelişiminde önem taşır.
 - Fibroblastlar
 - Damarlar
 - İnflamatuvar hücreler

Meme Kanseri Tipleri

- Meme kanserlerinin çoğu ($> \%95$) adenokanser
 - Karsinoma in-situ olarak başlarlar
 - Stromaya invaze olurlar
 - Tanı anında en az $\%70$ kadarı invazyon yapmıştır
 - Stromal invazyon (infiltrasyon) olduğunda tümör damarlar içine girerek metastaz yapma şansını da bulur.

İntraduktal Karsinoma/ duktal karsinoma in-situ



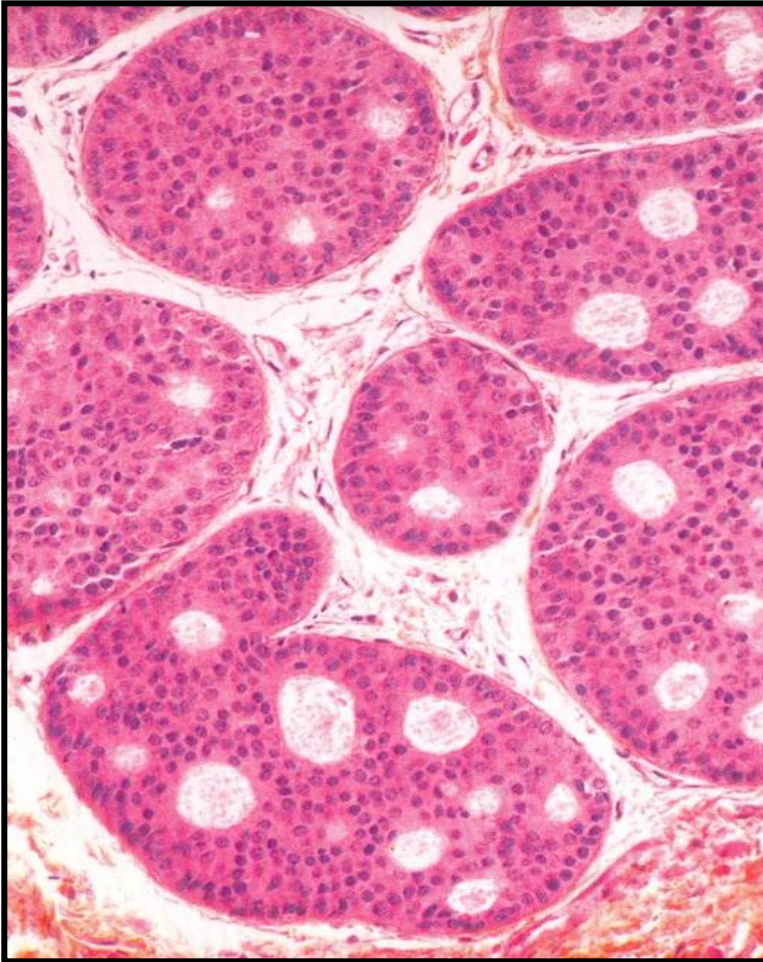
- Bazal membran içinde sınırlı malign hücre proliferasyonu

DKIS/ İntraduktal Karsinoma

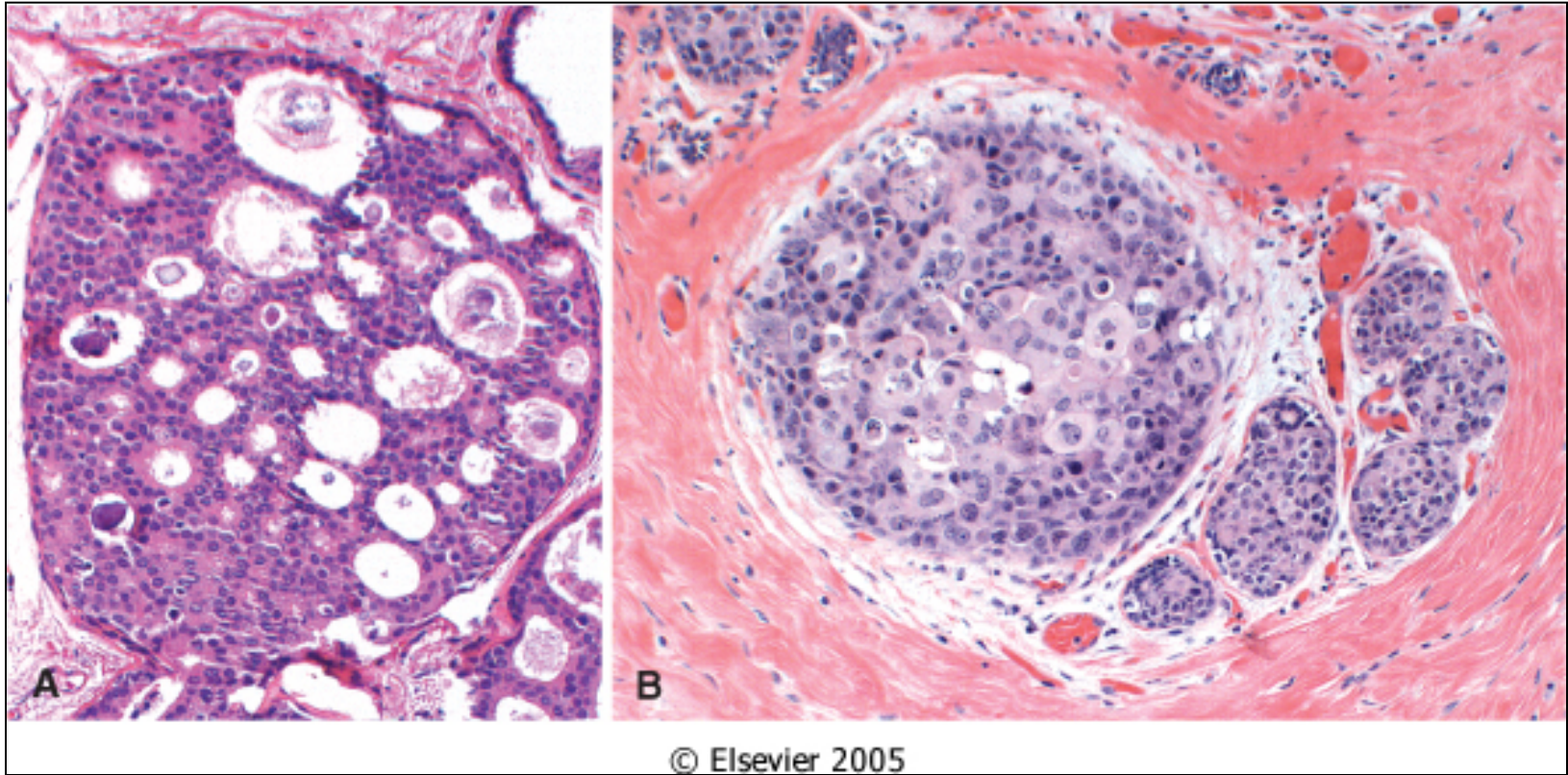


- Komedo Tip
 - Yüksek Riskli

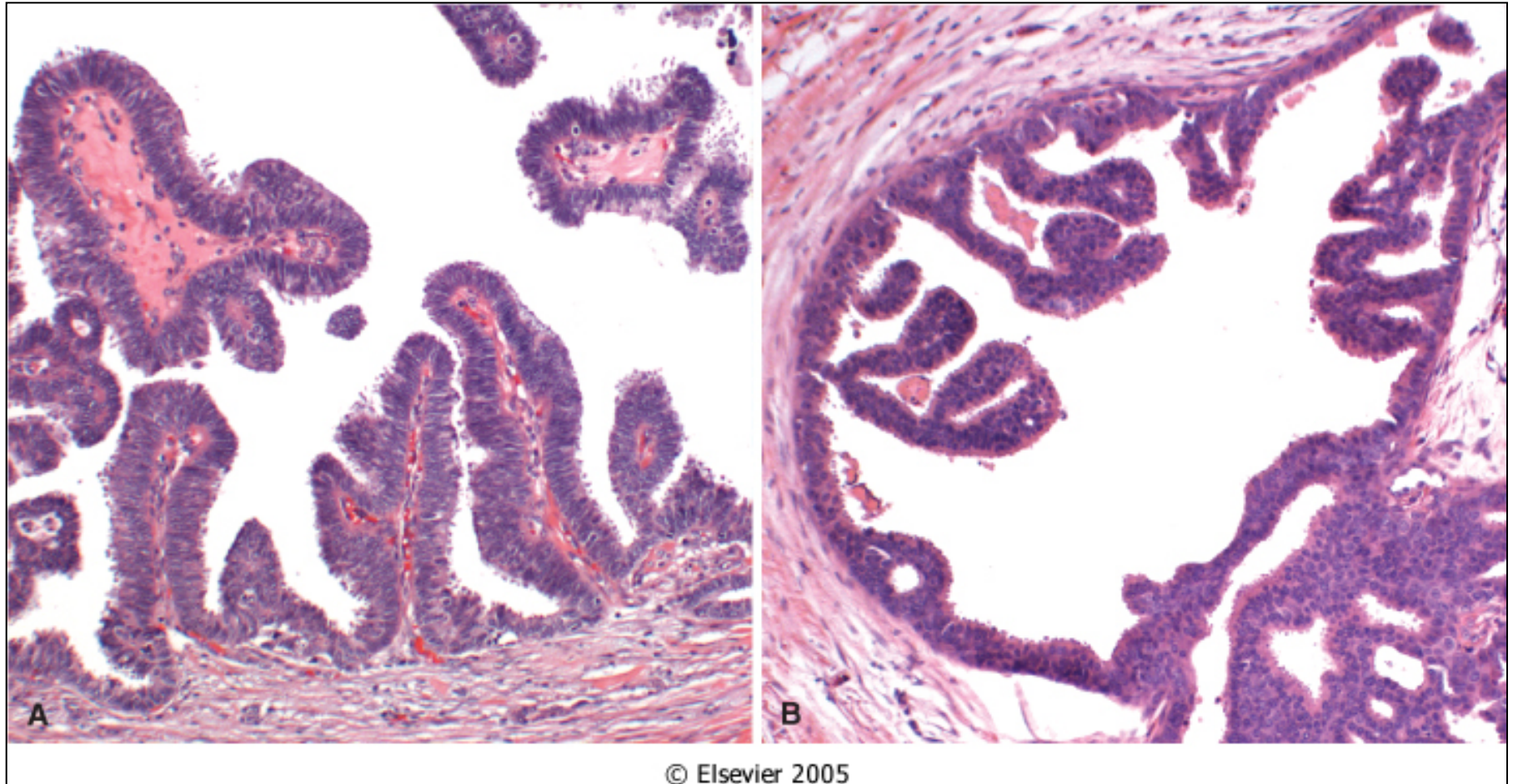
DKIS/Intraduktal Karsinoma



- Non komedo tip
 - Kribriform
 - Solid
 - Mikropapiller vs

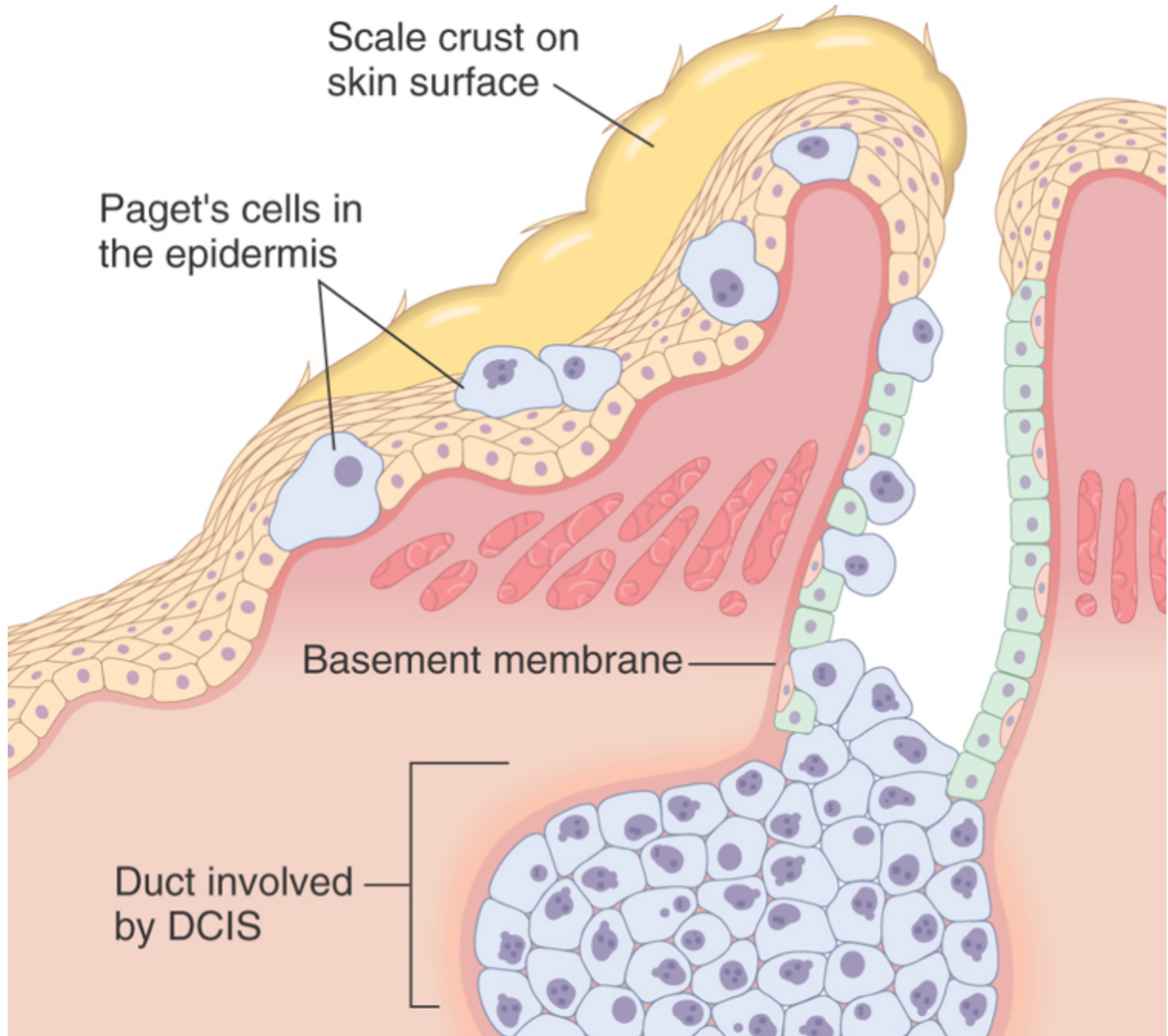


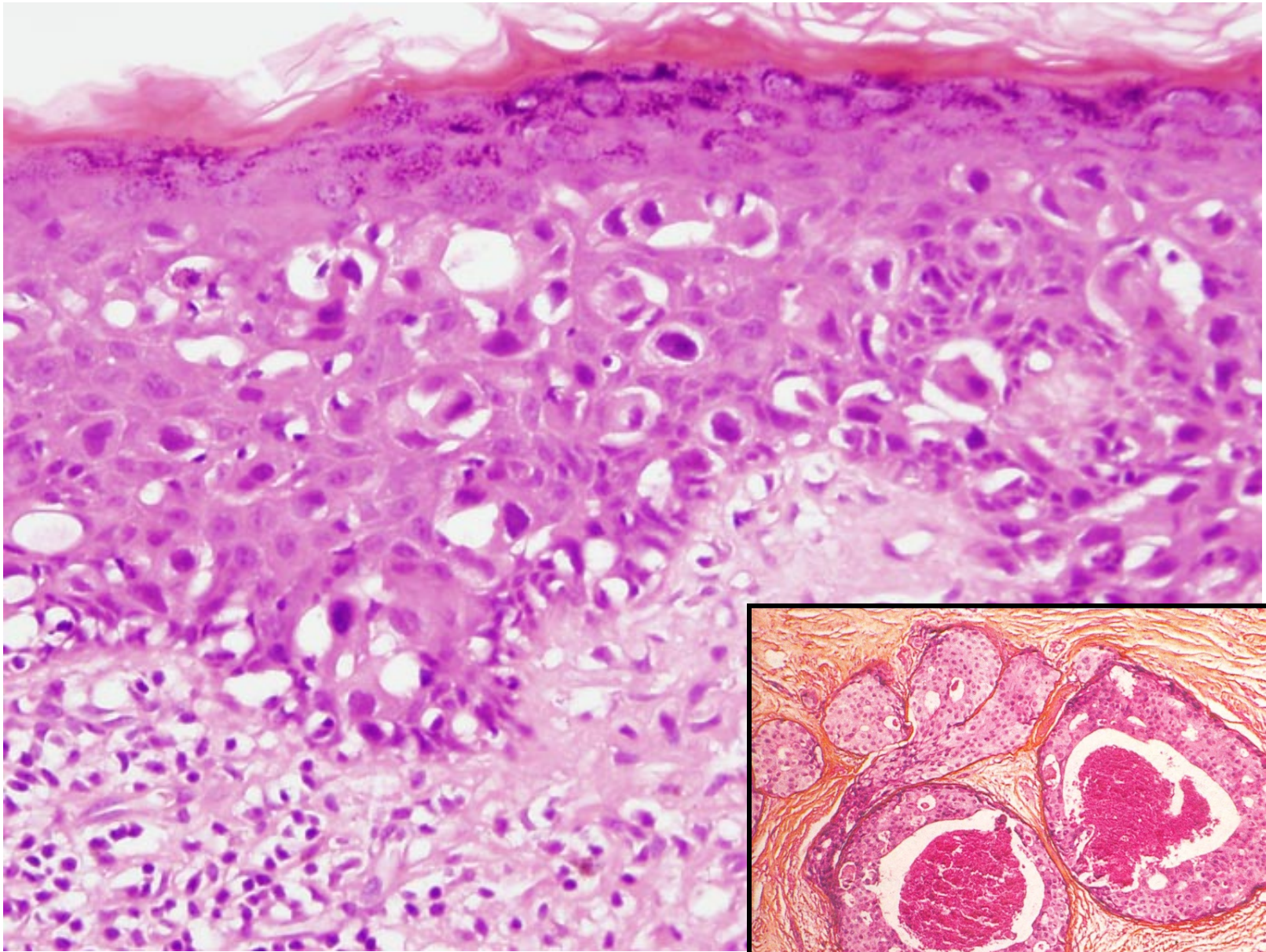




Memenin Paget Hastalığı

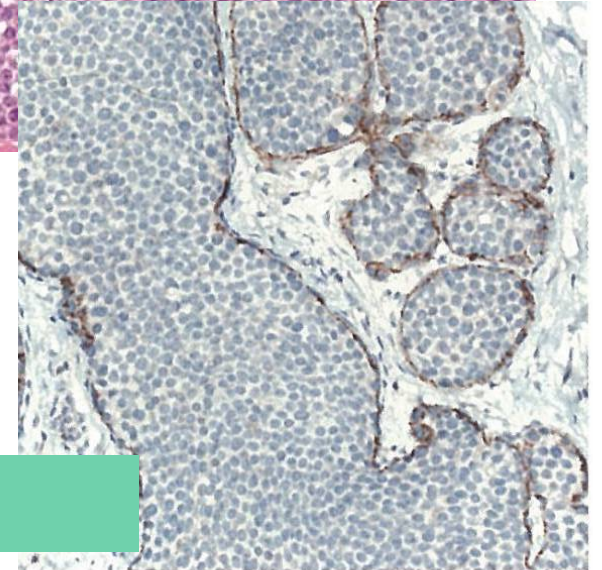
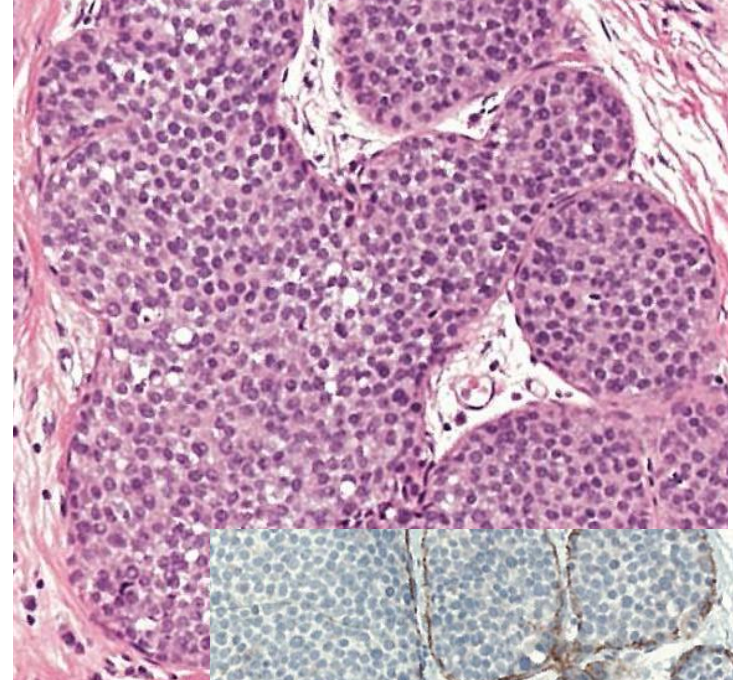
- Duktal karsinoma in situ'nun duktuslar boyunca ilerleyerek meme başında epidermisi infiltre etmesi





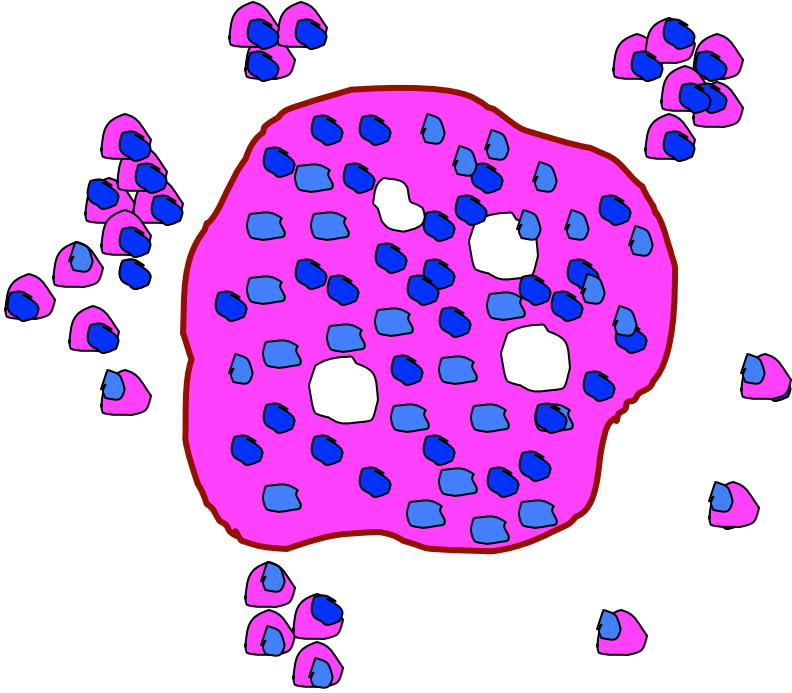
Lobüler Karsinoma İn-situ

- Duktus ve lobüller içerisindeki hücrelerin diskohesif biçimde klonal olarak çoğalması
 - Tümör baskılayıcı adezyon proteini **E-kaderin**'in kaybı ile karakterli



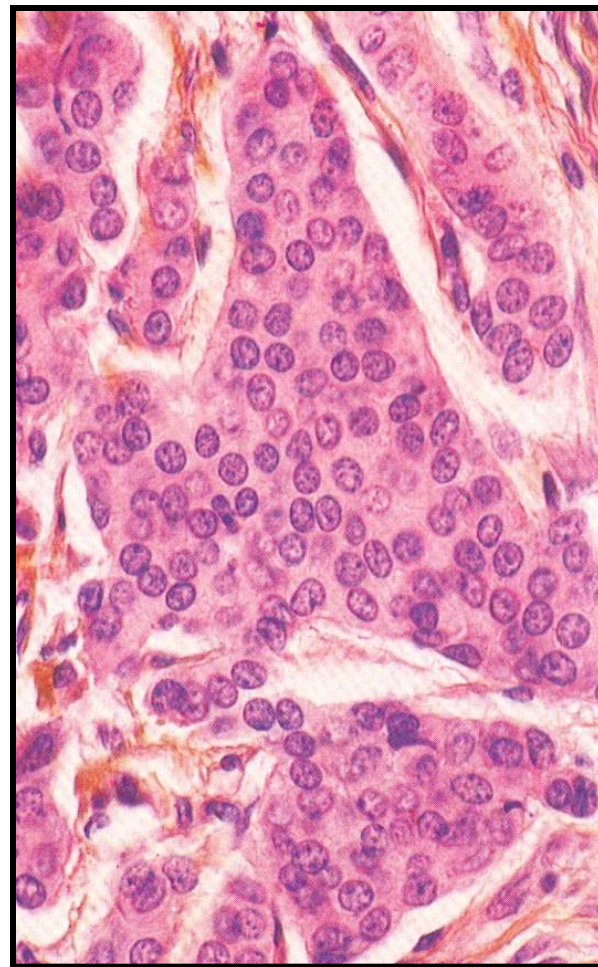
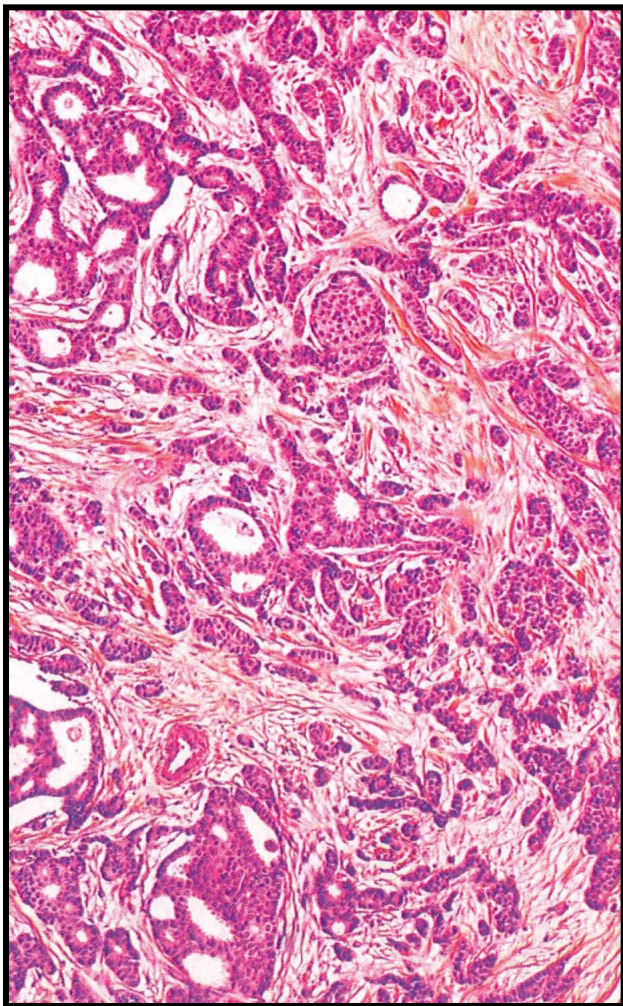
E-kaderin negatif

İnvaziv (İnfiltratif) Karsinoma



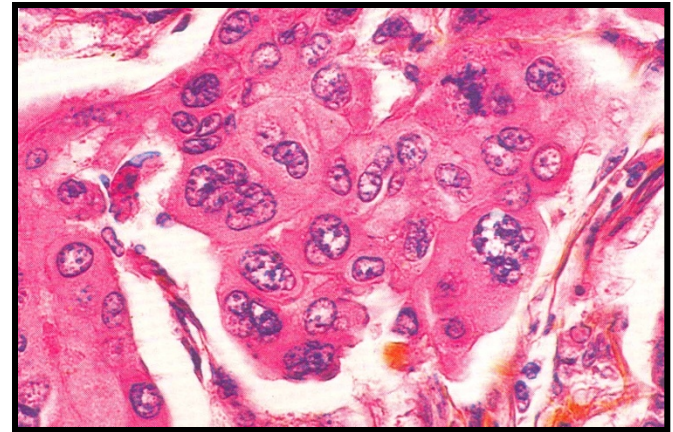
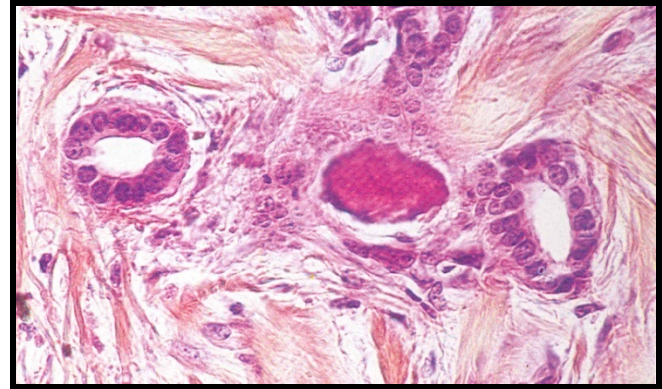
- Duktus bazal membranını aşmış stromaya invazyon gösteren karsinoma

İnvaziv Karsinoma



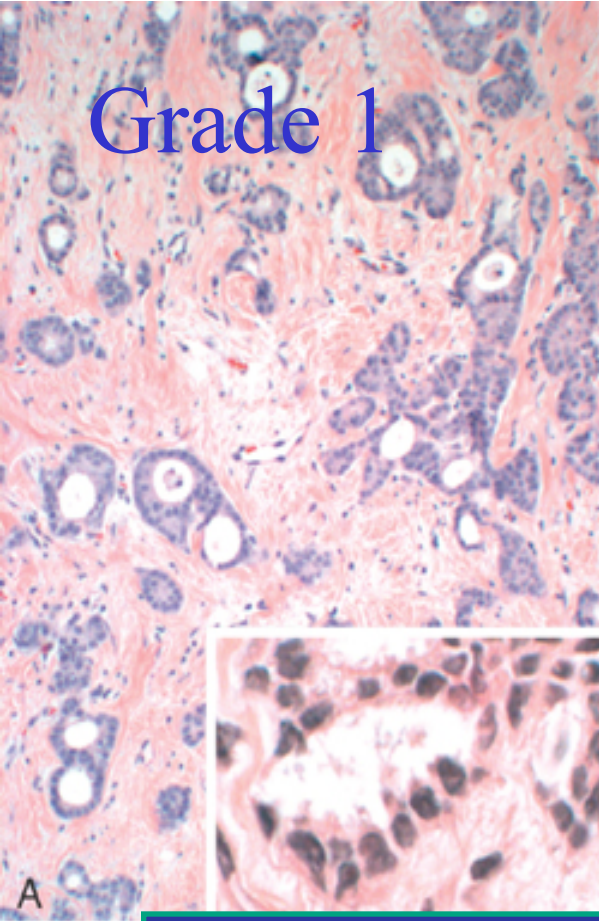
İnvaziv Karsinoma

- Grade I,II,III
 - Differansiasyonun göstergesi
 - Gland oluşturma yeteneği
 - Atipi derecesi
 - Mitotik aktivitesi

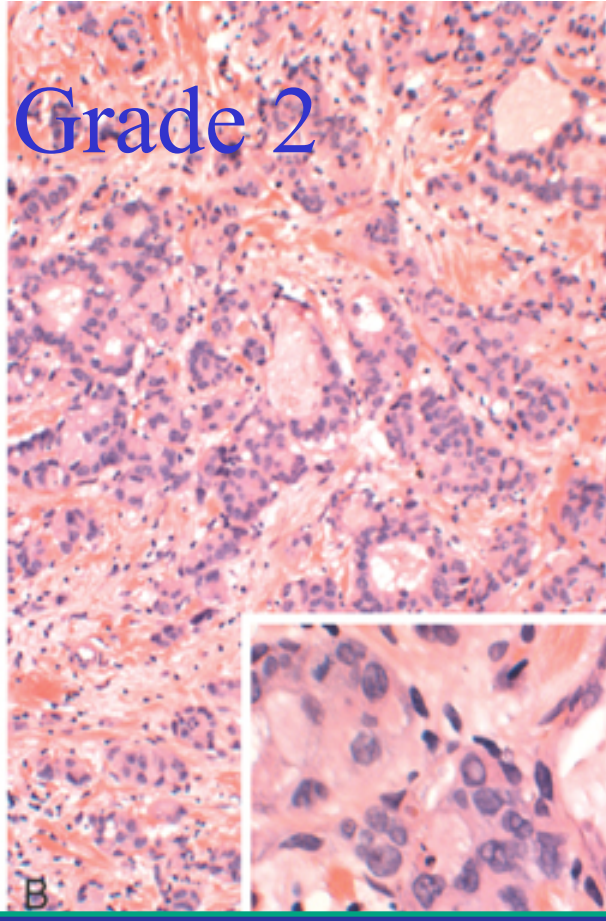


Modifiye Bloom Richardson

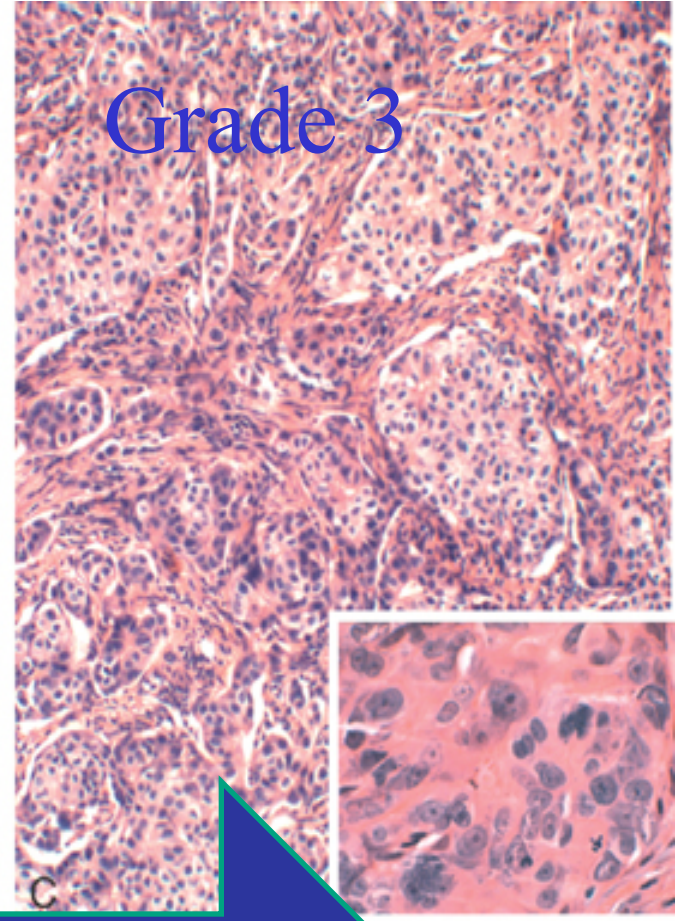
Grade 1



Grade 2



Grade 3



Tübüler organizasyon azalır
Hücresel atipi artar
Mitoz artar

Meme Kanseri

- İn-situ (%15-30)
 - Duktal karsinoma in-situ % 80 (intraduktal)
 - Komedo
 - Nonkomedo
 - Lobüler karsinoma in-situ %20
- İnvaziv (%70-85)
 - İnvaziv (duktal)
 - Not Otherwise Specified
No Special Type
Özel tip dışı
 - Tübüler/kribriform %6
 - Müsinöz (kolloid) %2
 - Medüller %2
 - Papiller %1
 - Metaplastik %1

Meme karsinomasının morfolojik özellikleri /tipleri

- Pratik derste anlatılacak

Meme kanserinde prognoz

- Biyolojik özellikler:
 - Moleküler alt tip, tümör tipi
- Kanser yaygınlığı, tümör yükü (evre)

Prognoz: Tümör yükü/ yaygınlığı (evre)

- İnvaziv/in-situ tümör
- Uzak metastaz
- Lenf nodu metastazı:
uzak metastaz yoksa
en önemli faktör
 - 10 yıllık yaşam
 - Met yok: %70-80
 - 1-3 nod +: % 30-40
 - >10 nod+: %10-15
- Tümör boyutu
- Lokal invazyon
- İnflamatuvar karsinoma
 - Dermal lenfatiklerin tutulumu
 - 3 yıllık sağkalım % 3-10
- Lenfovasküler invazyon



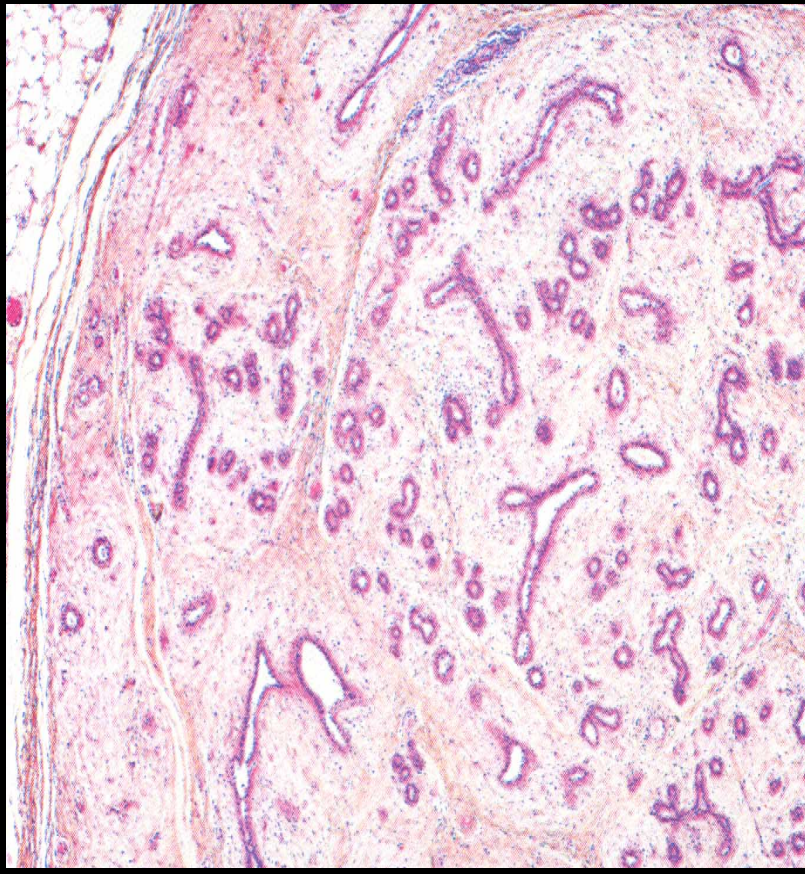
Prognoz: Tümör Biyolojisi

- Moleküler alt tip
 - ER
 - HER2
- Histolojik tip
- Tümör derecesi
- Proliferasyon hızı (Ki67)

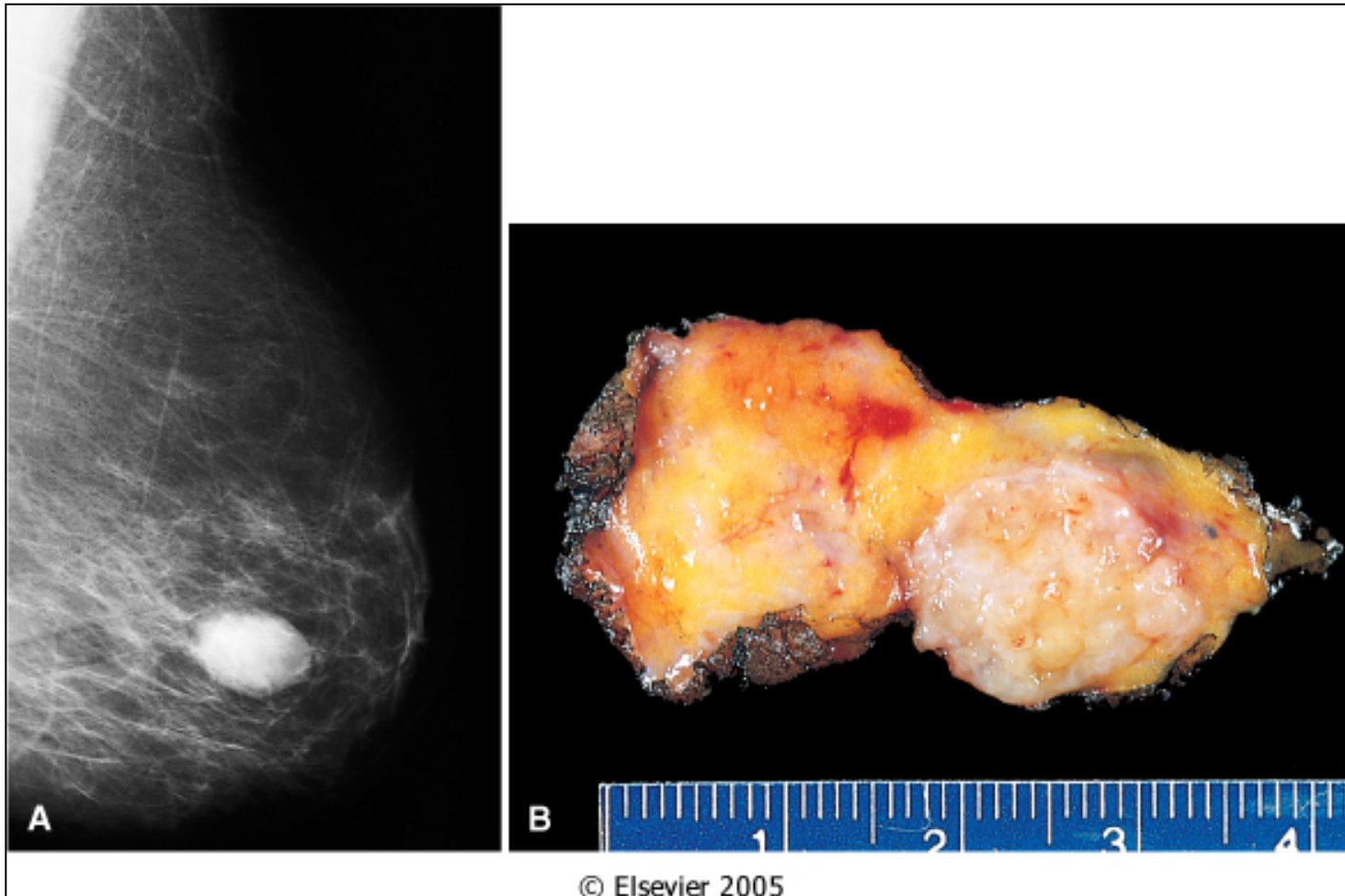
Stromal tümörler

- Fibroadenoma
- Filloides tümörü
- Sarkomlar

Fibroadenoma



- Memenin en sık benign tümörü
- Reprodaktiv dönemde
- İyi sınırlı
- İntralobüler stromadan
- Meme duktusları ve bunlar arasındaki stroma



Filloides Tümörü

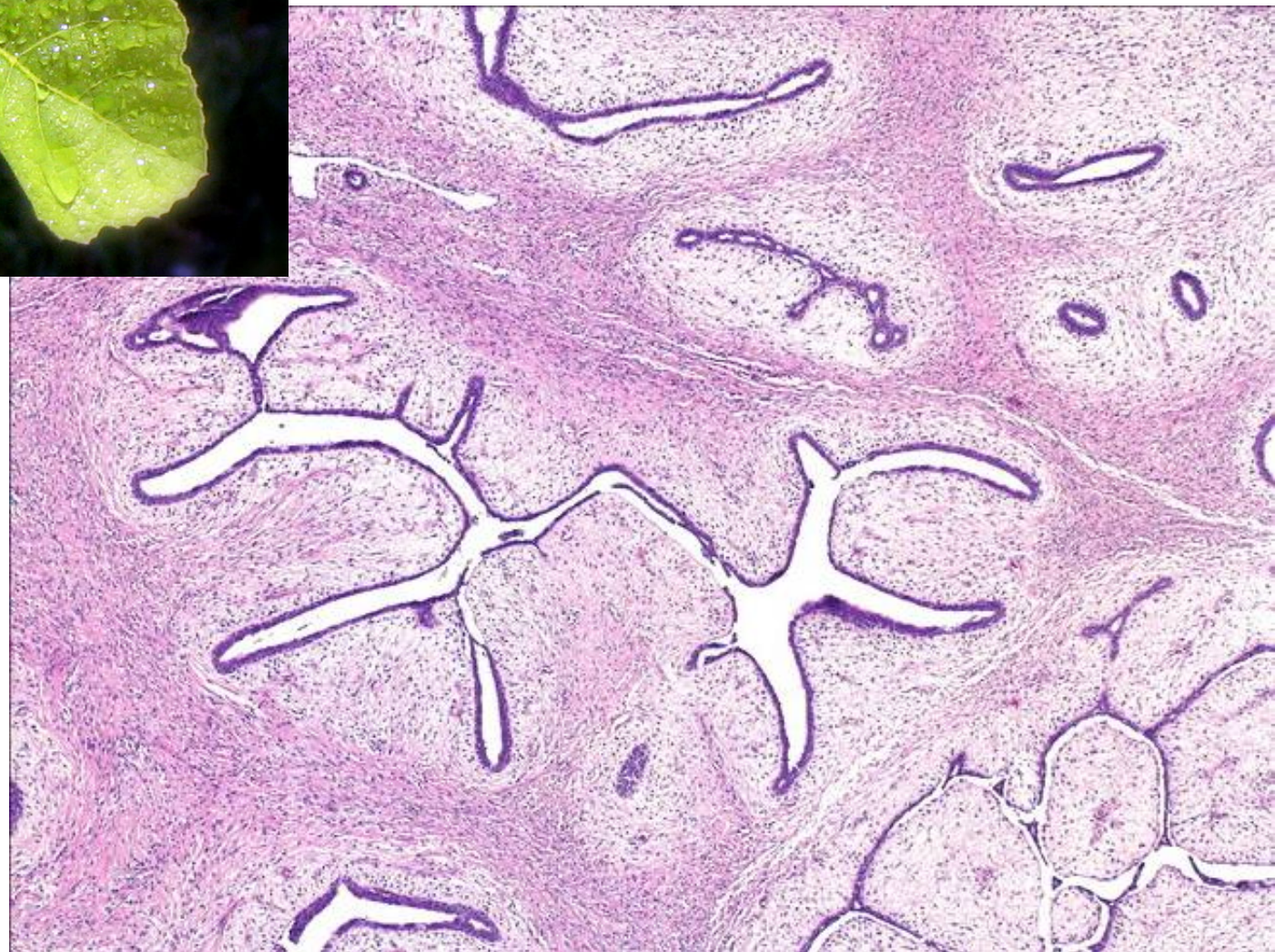
- İntralobüler stromadan gelişir
- Genellikle 6.dekad
- Fibroadenomalardan sellülarite, pleomorfizm ve infiltrasyon özellikleri ile ayrılır

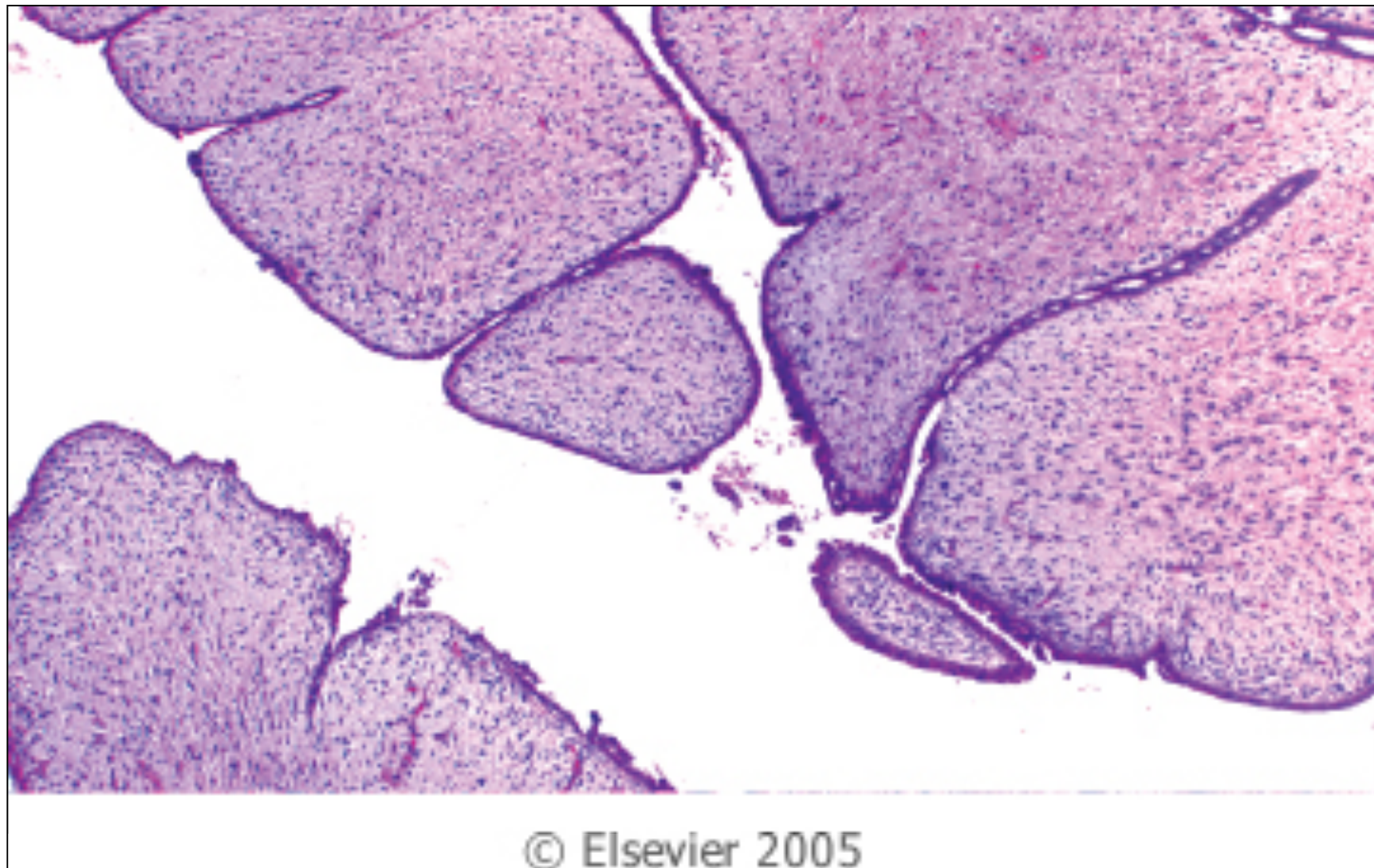
Filloides Tümörü

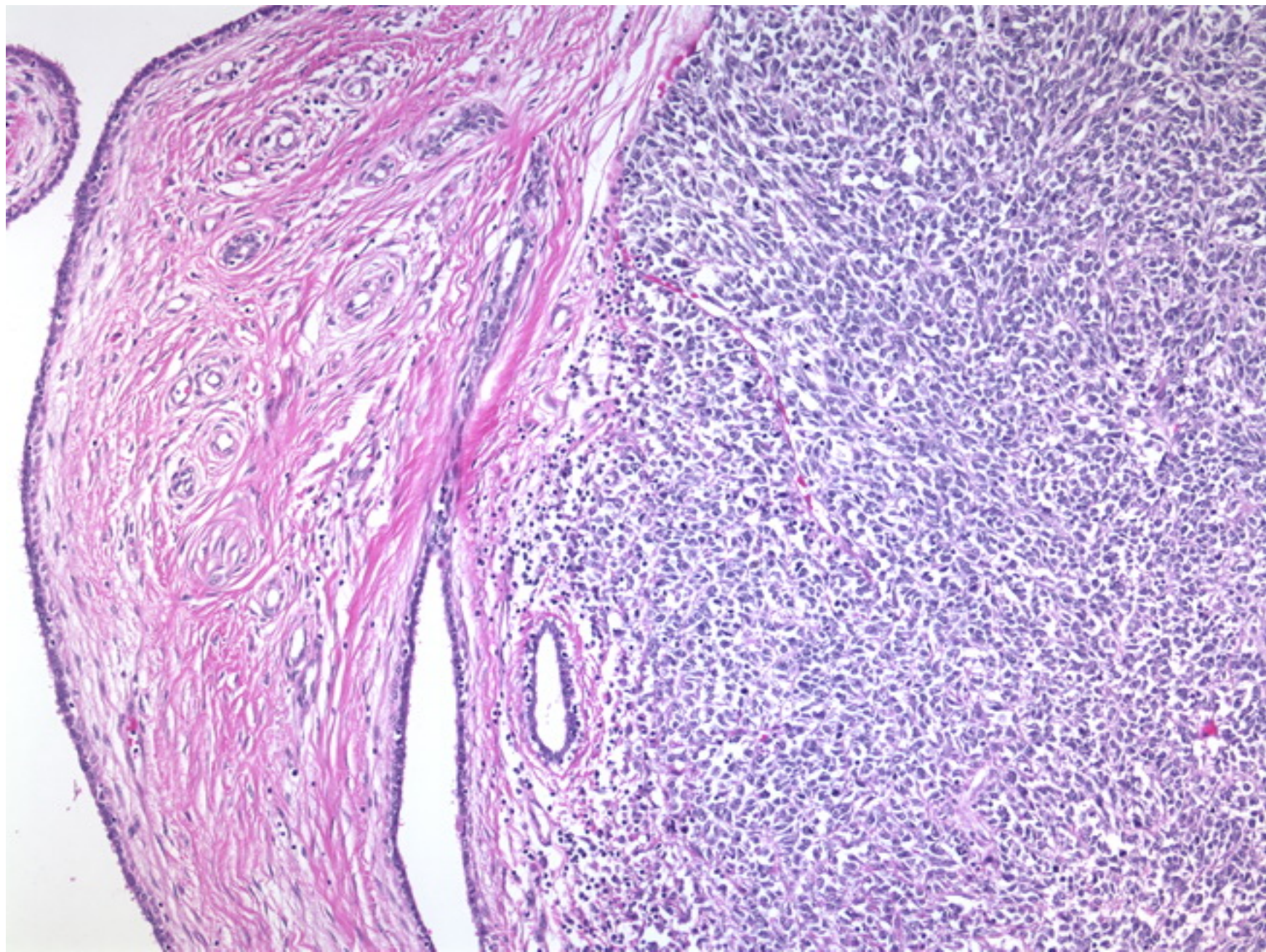
- Fibroepitelyal tümör
 - İki sıralı yarıklar halinde yapraksı şekilde düzenlenen epitelyal komponent
 - Hipersellüler stroma

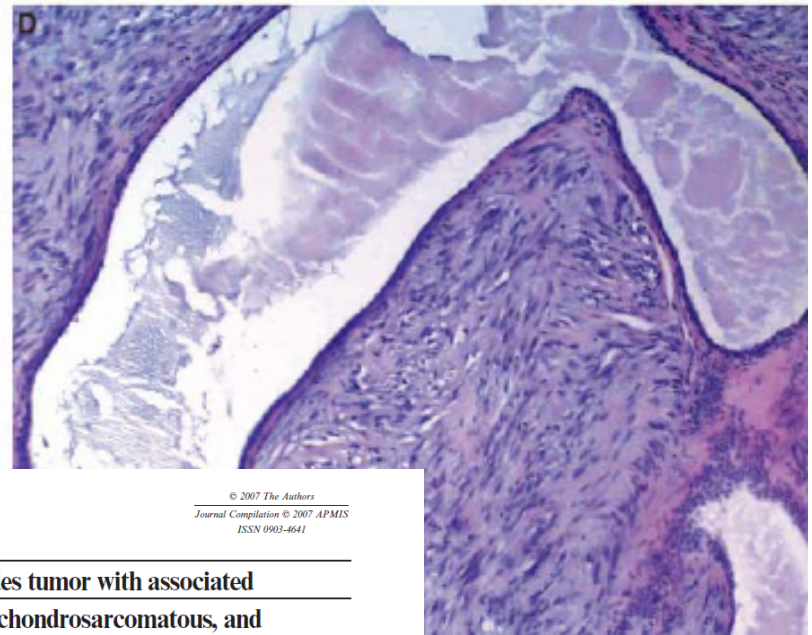
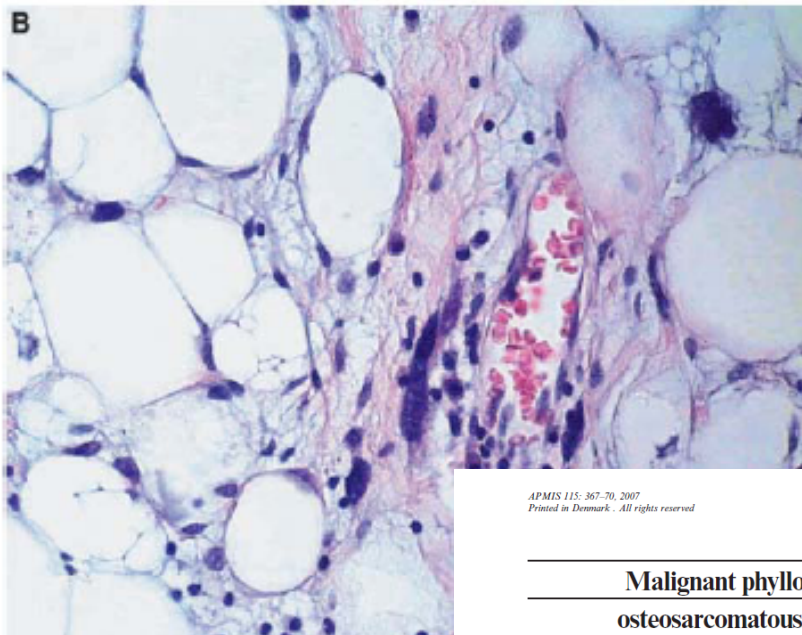
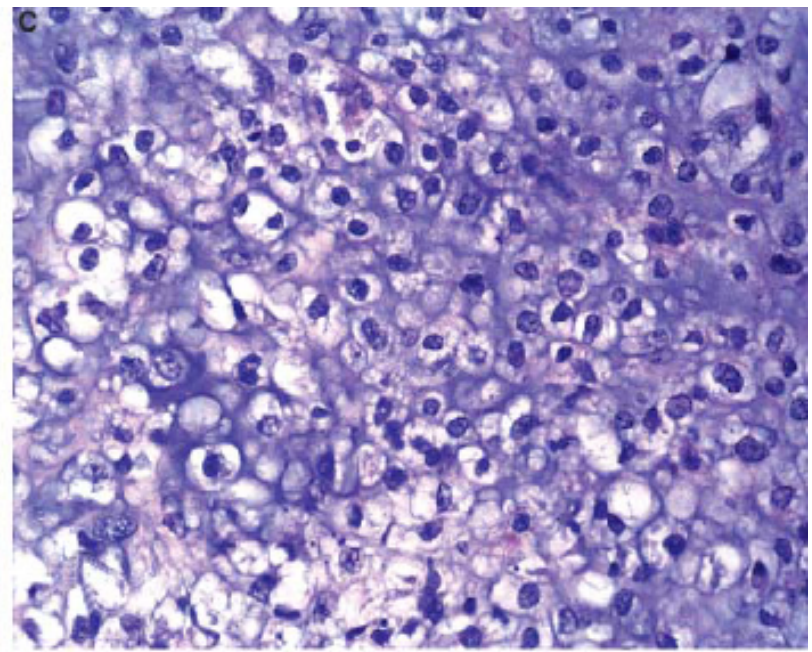
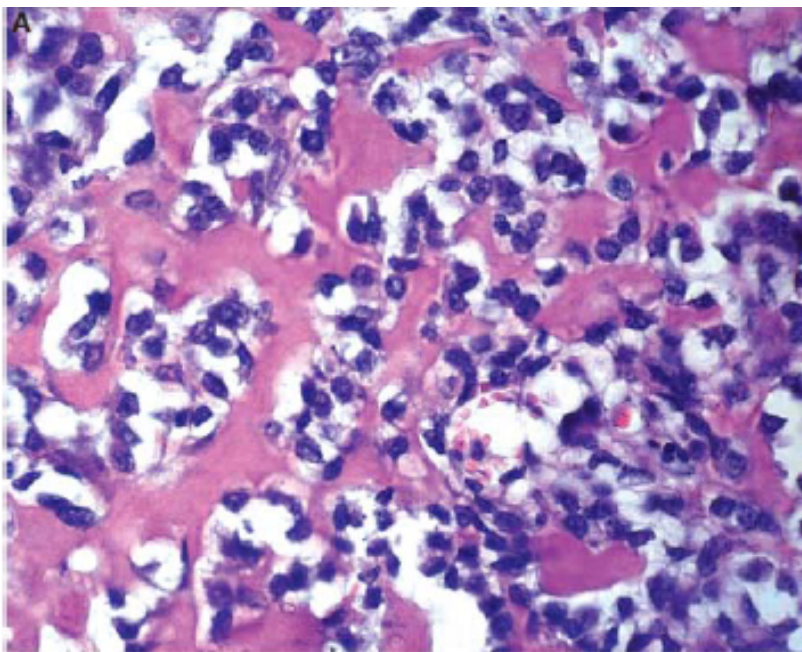
-Tümör kenarı	-Atipi	- Stromal aşırı büyüme
-Selülarite	-Mitoz	- Heterolog elemanlar

- Benign %65-70
- Borderline %15-20
- Malign %10-20









APMIS 115: 367-70, 2007
Printed in Denmark. All rights reserved

© 2007 The Authors
Journal Compilation © 2007 APMIS
ISSN 0903-4641

**Malignant phyllodes tumor with associated
osteosarcomatous, chondrosarcomatous, and
liposarcomatous overgrowth**

Letter to the editor

Memenin en sık görülen primer sarkomu
ANJİOSARKOM'dur

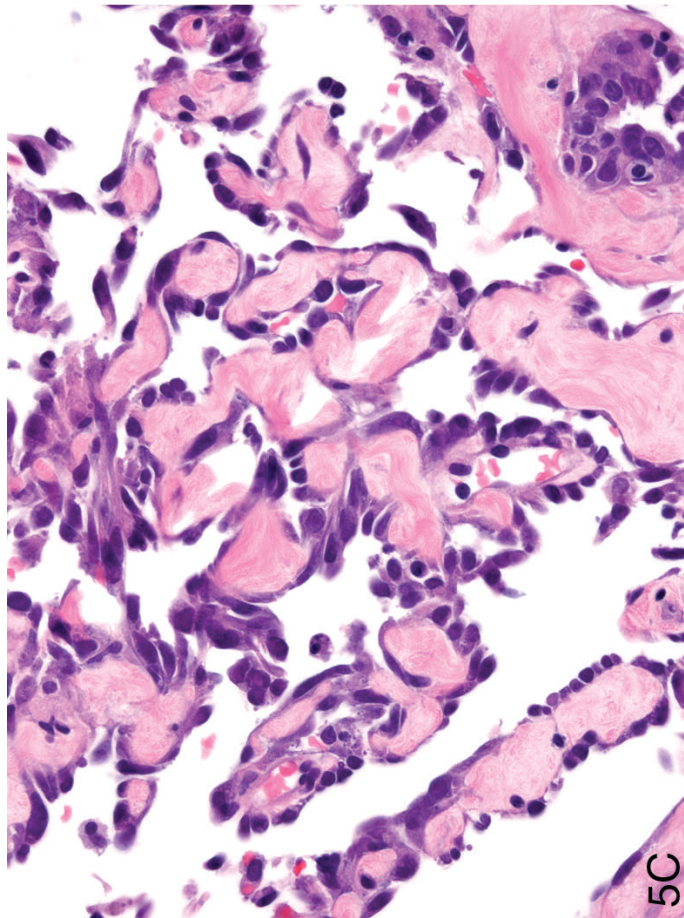
Anjiyosarkoma

Primer

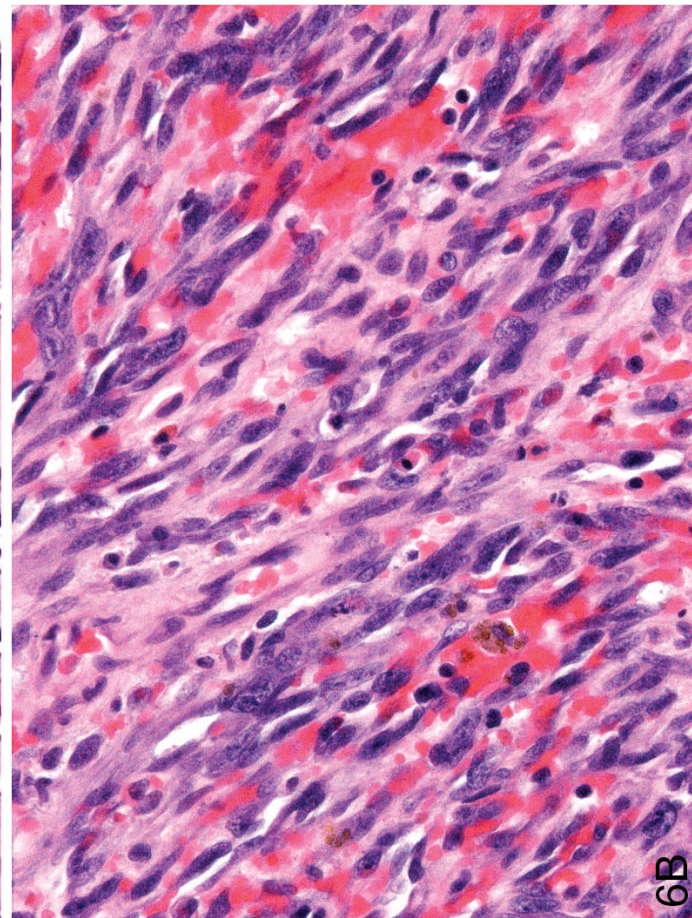
- Meme parankiminden
- Nadir
- Meme maligniteleri içinde: % 0.05
- Hemen tümü kadın, ortalama 40 yaş
- Derin yerleşimli ağrısız kitleler

Sekonder

- Radyoterapiye ikincil: 15. yılda 0.9/1000 olgu
- Cilt, göğüs duvarı, parankimden
- Memenin RT ilişkili sarkomları arasında en sık



5C



6B

Angiosarcoma, Radiation-Associated Angiosarcoma, and Atypical Vascular Lesion

David R. Lucas, MD

■ Angiosarcoma, one of the least common sarcomas, has (F&T) Most AVTs manifest lymphomatous and rarer

Erkek Memesi

- Jinekomasti: Bilateral ya da unilateral meme büyümesi
 - Östrojenler-androjenler arasında imbalans
 - Puberte
 - Yaşlılık
 - Hiperestrinizm (Siroz)
 - Alkol, eroin, marihuana anabolik steroidler



-Kollagen doku
artımı

-Epitelde
mikropapiller
hiperplazi

Erkeklerde Meme Kanseri

- Kadındaki riskin % 1 kadarı
- Hayat boyu risk % 0.1
- Risk faktörleri aynı
 - Yaş
 - Genetik
 - Östrojen maruziyeti
 - Radyasyon
- Klinefelter sendromunda daha sık
- Subareolar kitle
- Erken dönemde göğüs duvarına/ meme başına invazyon
- Daha yüksek evrede prezentasyon
- Tedavi/prognoz aynı

MEME KANSERİ MORFOLOJİK ÖZELLİKLER

Pratik

İnvaziv Karsinoma :Tipi

- İnvaziv duktal karsinoma NOS (özel bir tipe uymayan)
- İnvaziv lobular karsinoma
- Duktal ve lobüler özellikler gösteren invaziv karsinoma (“mikst tipte karsinoma”)
- İnvaziv müsinöz karsinoma
- İnvaziv medüller karsinoma
- İnvaziv papiller karsinoma
- İnvaziv mikropapiller karsinoma
- İnvaziv tübüler karsinoma
- İnvaziv kribriform karsinoma
-

Lobüler karsinoma

- % 5-15
- Her yaştaki yetişkin kadında
- Genellikle 45-56 yaşları arasında
- Multisentrisite-bilateralite

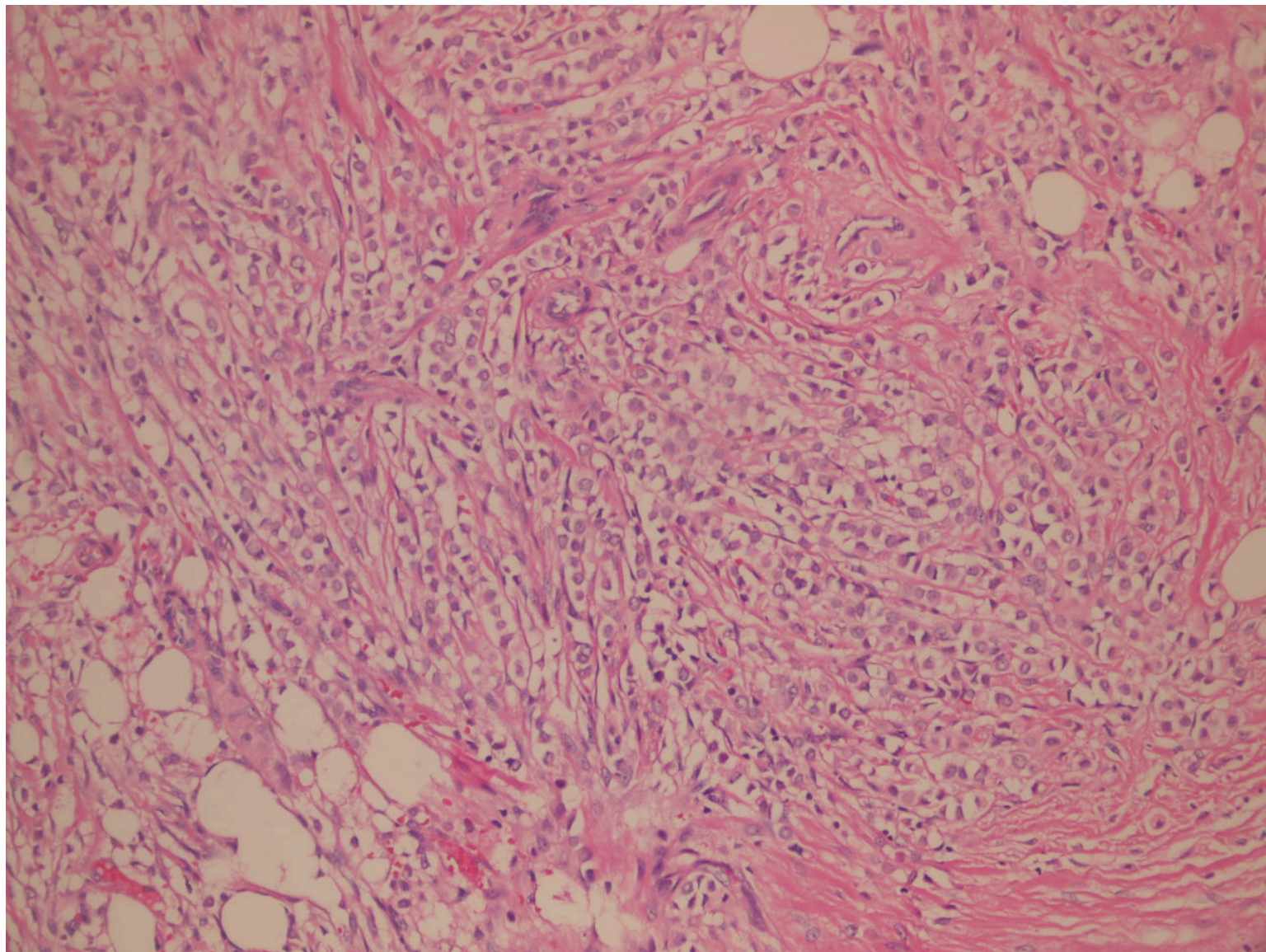
Lobüler karsinoma

- Tipik olarak düzensiz kenarlı, sert kitleler oluşturur.
- Palpasyon ile inspeksiyondan daha iyi ayırdedilebilir.
- Kist oluşumu, kanama, nekroz, kalsifikasyon, tebeşirimsi çizgilenmeler genel olarak görülmez.
- Bazen sınırları belli bir nodül algılanamaz ve sadece genel bir endurasyon gibi hissedilir.

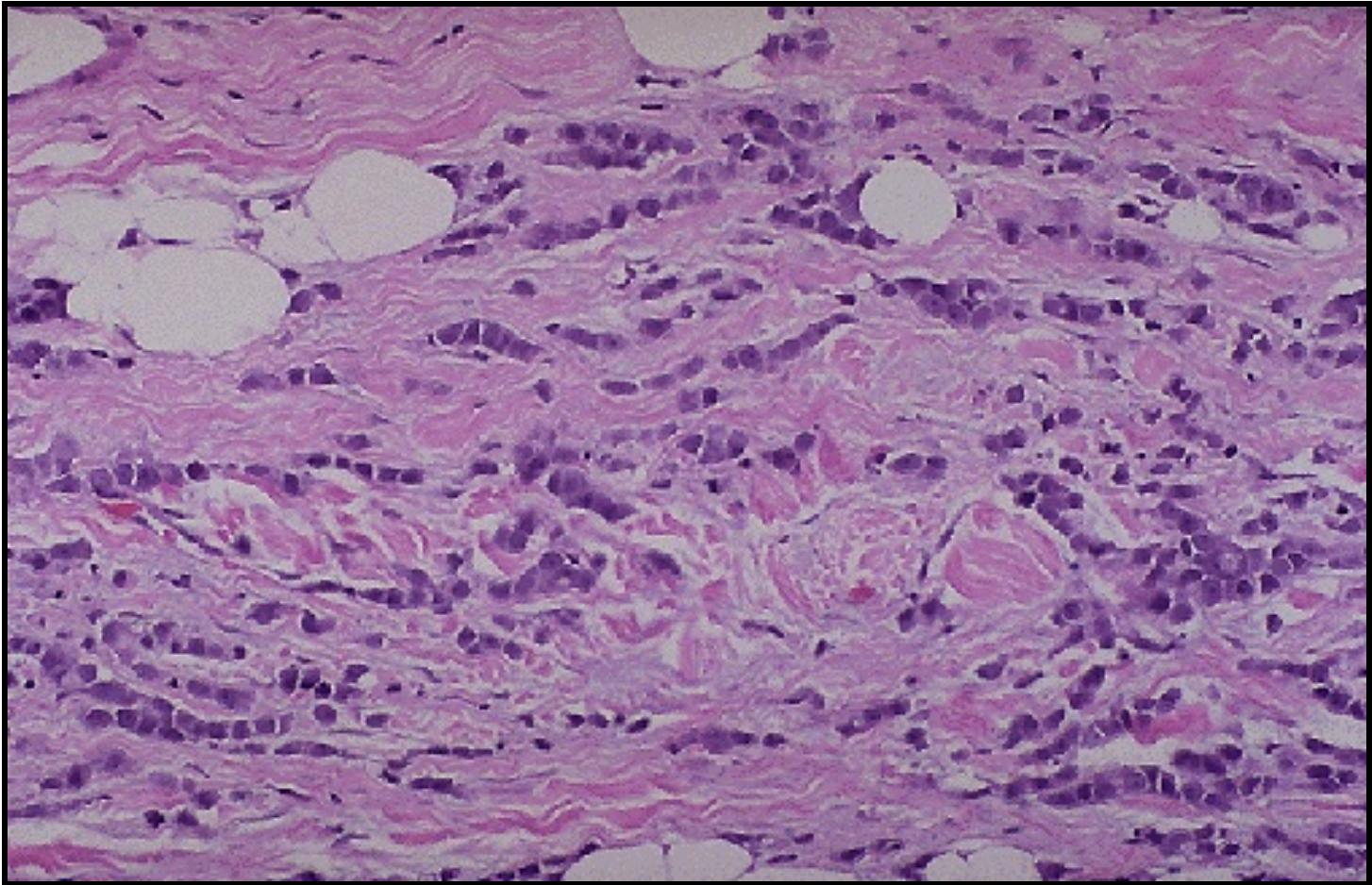
Lobüler karsinoma

Palpasyon inspeksiyondan daha iyi fikir verebilir!

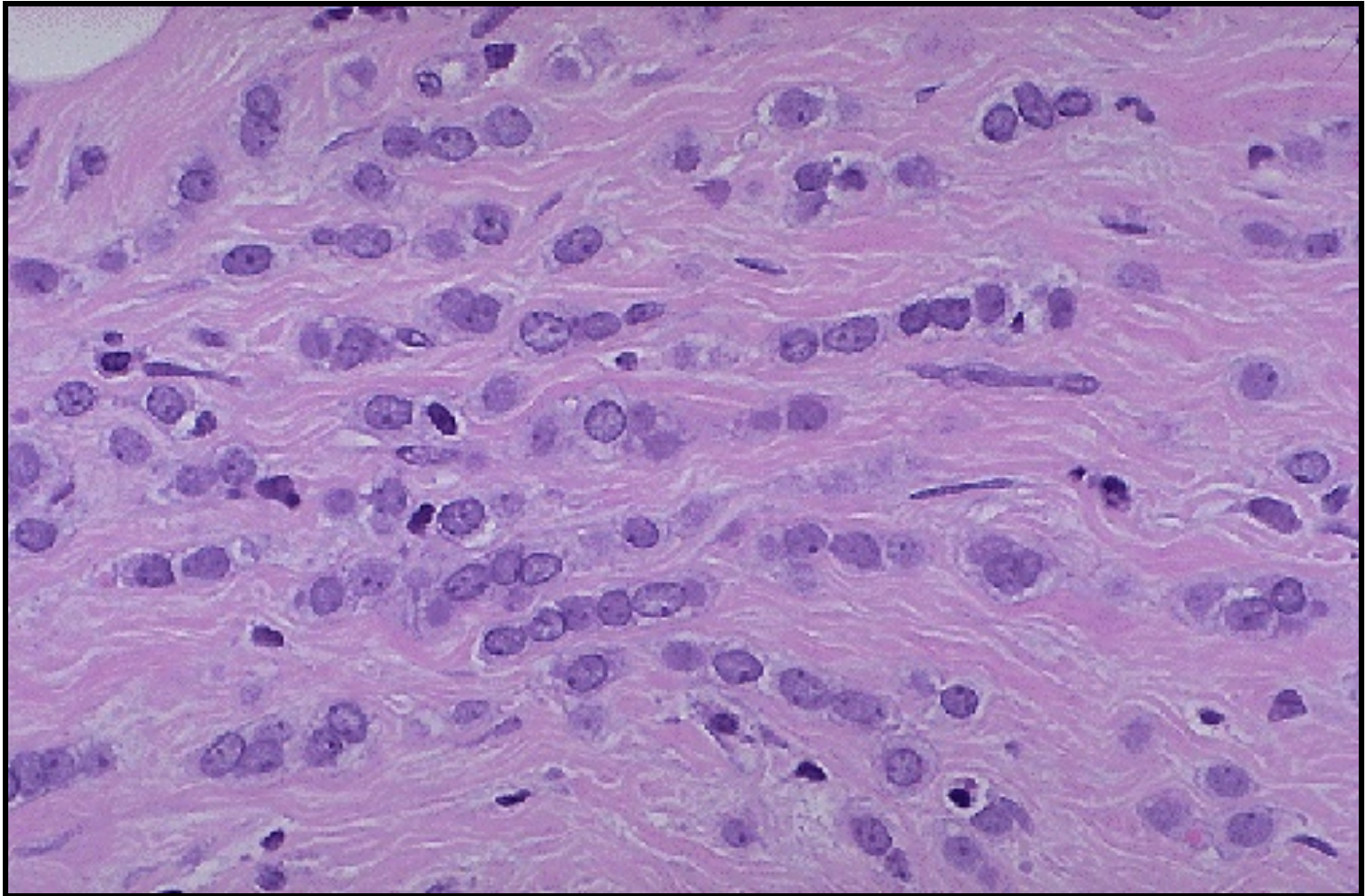




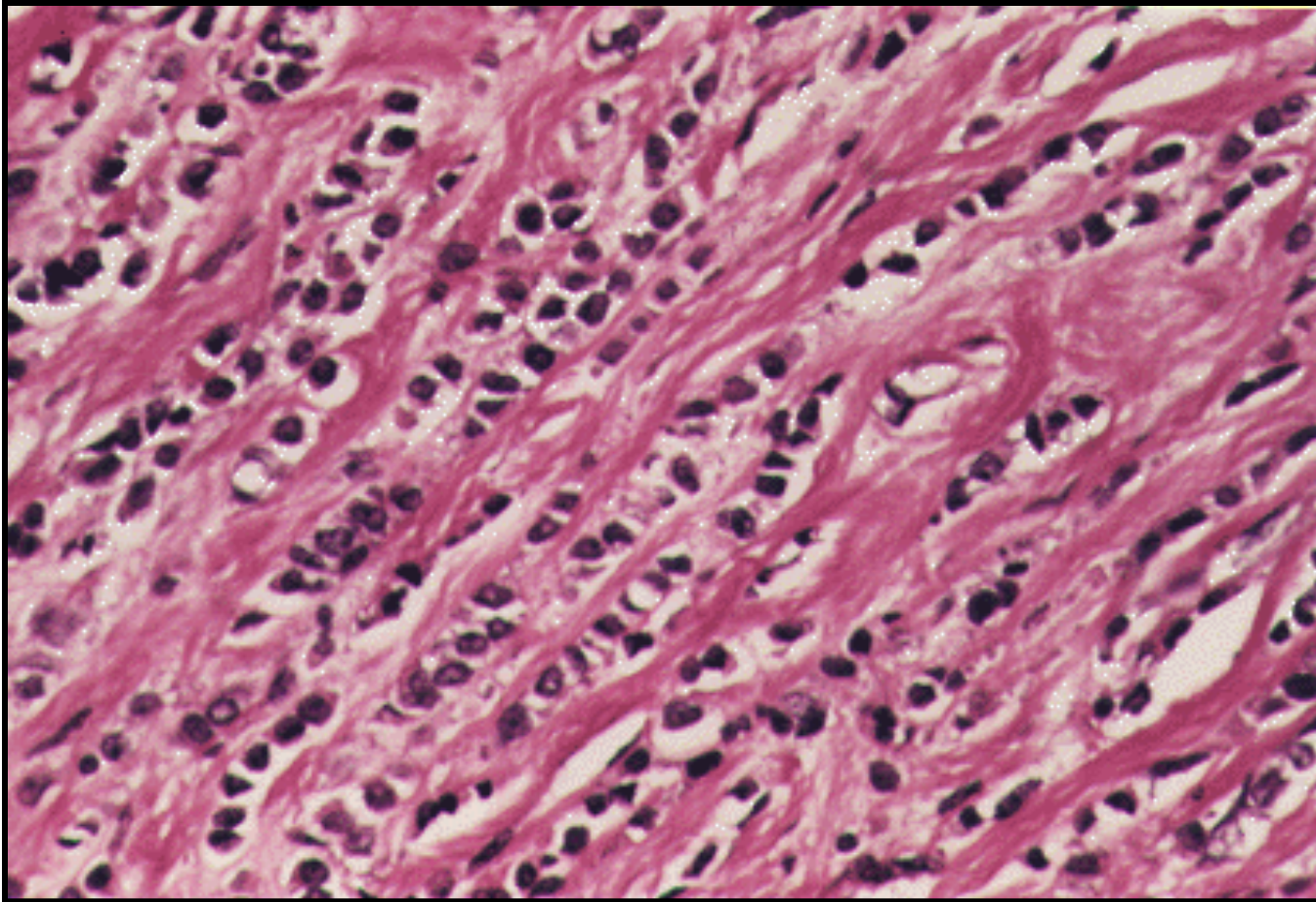
Lobüler karsinoma



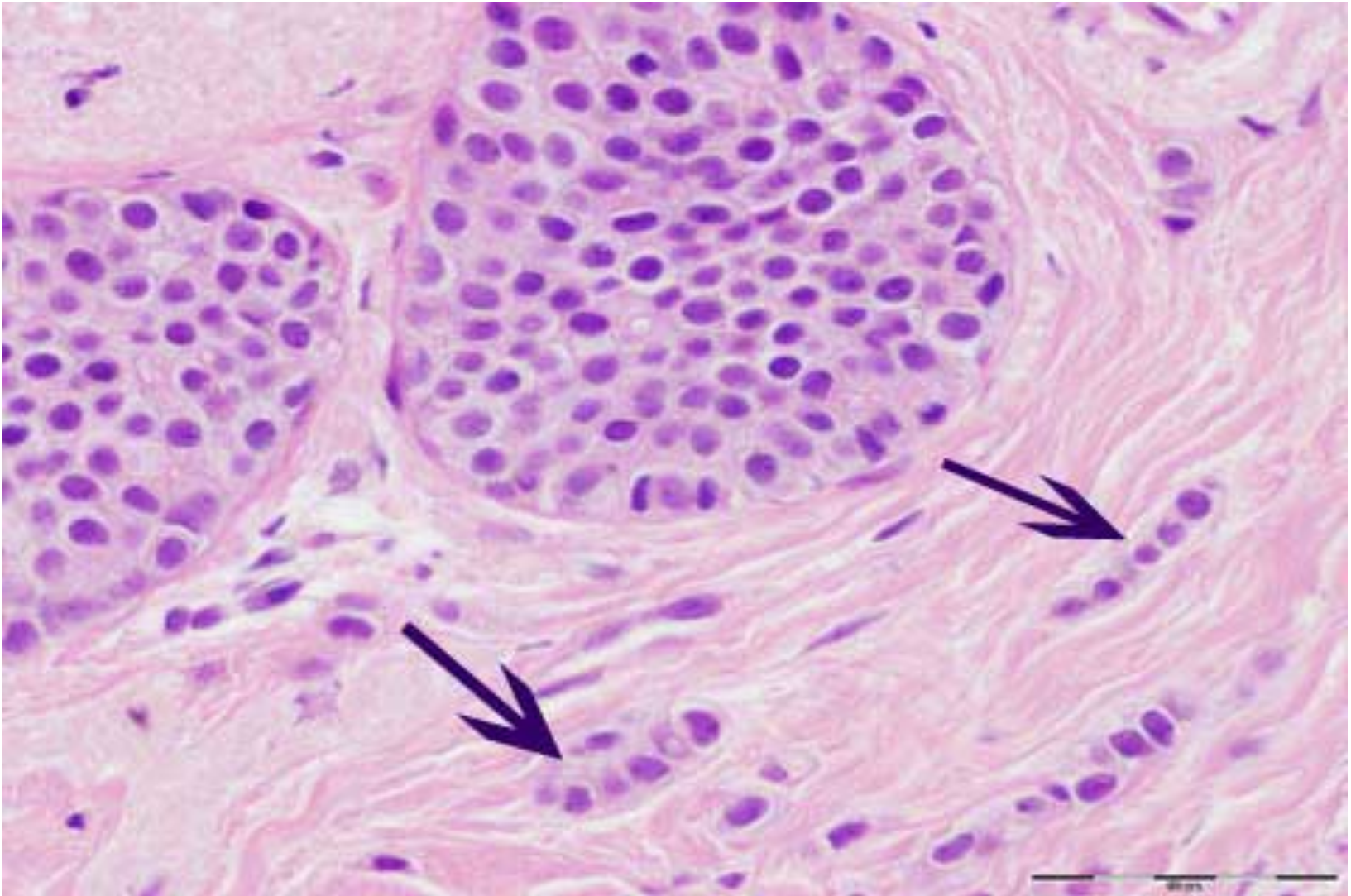
Lobüler karsinoma



Lobüler karsinoma



Lobüler karsinoma in-situ



- Lobüler karsinoma in situ sıklıkla eşlik eder. Ancak
 - lobüler karsinoma in situ bulunması şart değildir.
 - Ayrıca, lobüler karsinoma in situ varlığı, eşlik eden invaziv komponentin lobüler karsinoma olmasını da gerektirmez.

- Lobüler karsinoma olguları CDH1 genini eksprese etmez.
 - E-kaderin negatif
 - Diskohesif görünüm buna bağlıdır.

Medüller karsinoma

- %5 kadar
- Bazı ırklarda daha fazla
- Nispeten genç
 - Ortalama 45-54

Medüller karsinoma

- İyi sınırlı
- Gri-kahverenkli
- Diğer kanserlere göre yumuşak
- Ortalama 2-3 cm
- Büyük tümörlerde nekroz ve kistleşme

Medüller karsinoma

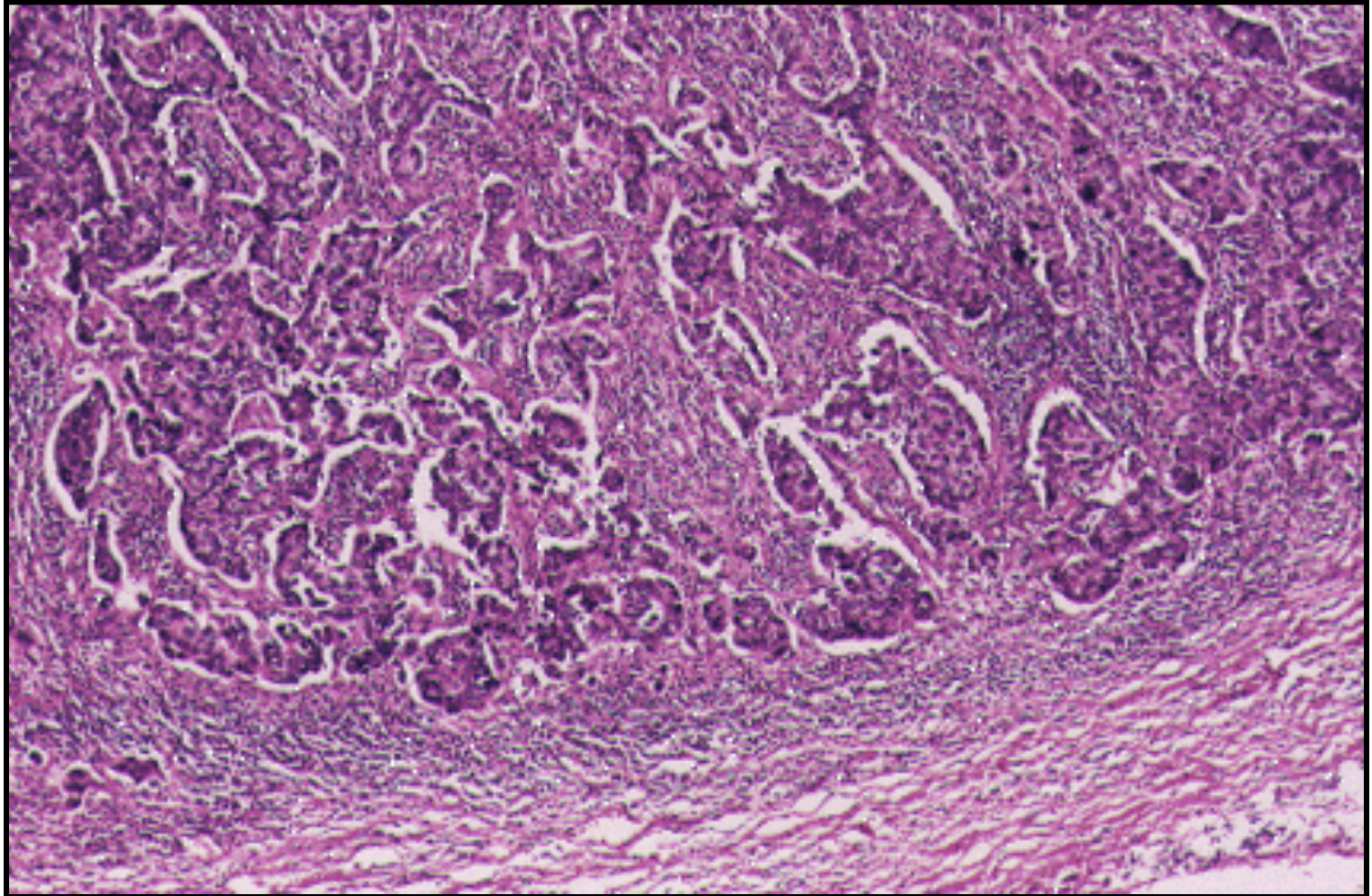
- Tanı kriterleri
 - 1.Lenfoplazmositik infiltrasyon
 - 2.Mikroskobik sınırlanma
 - 3.Sinsityal pattern
 - 4.Yüksek nükleer grade ve mitoz

Prognoz

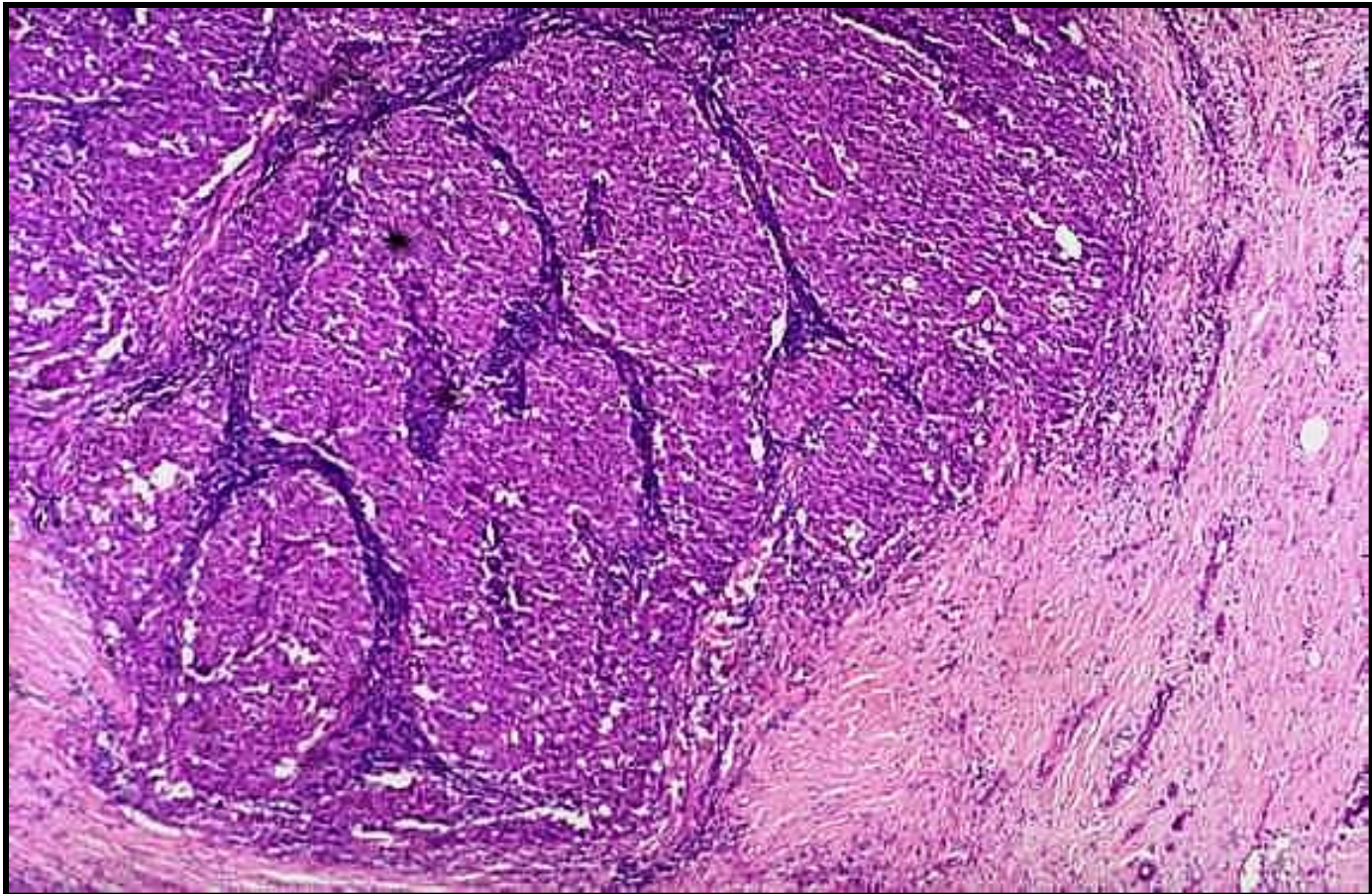
- 5 yıllık yaşam % 80-90

Katı kriterler kullanıldığında

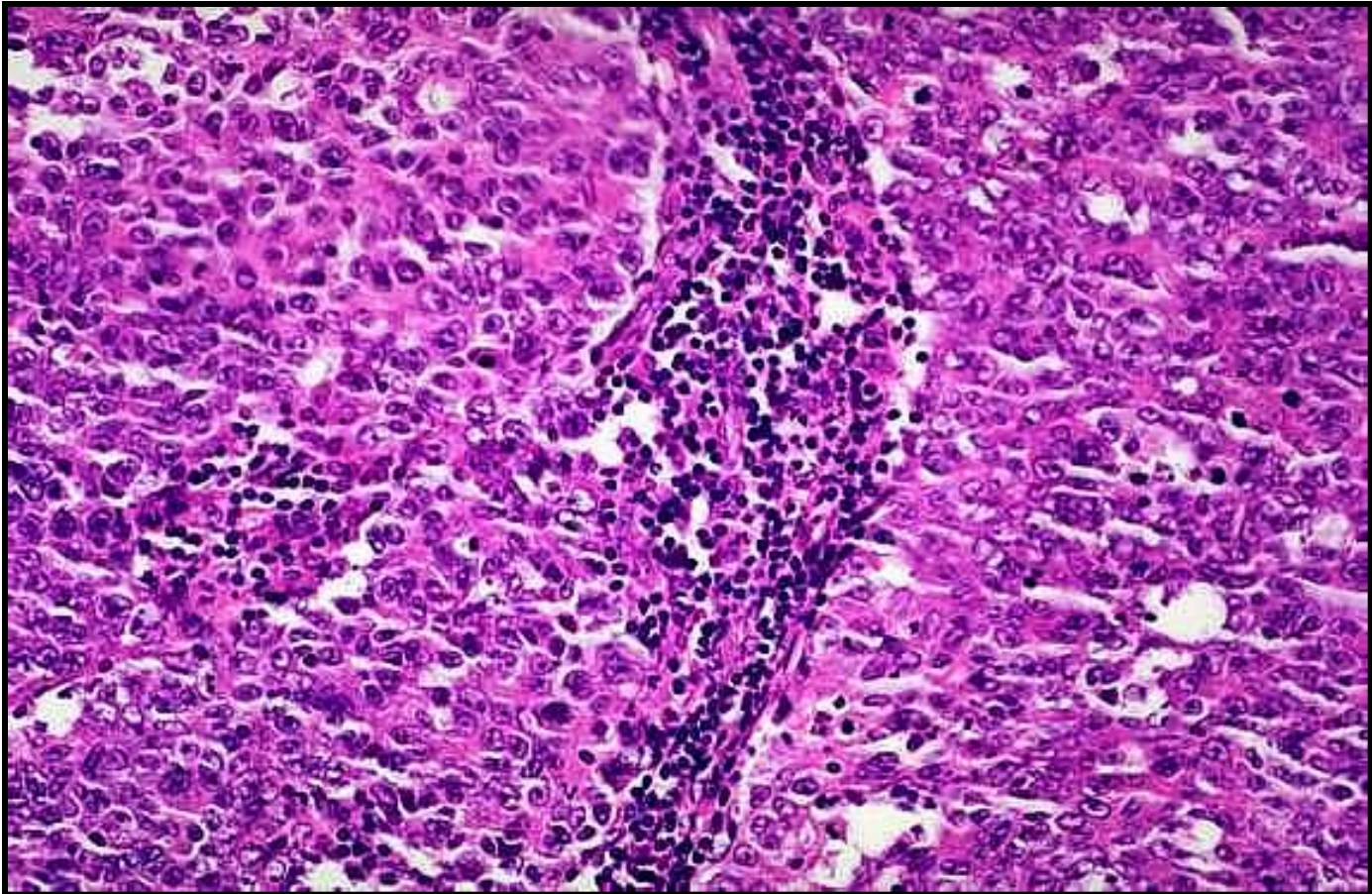
Medüller karsinoma



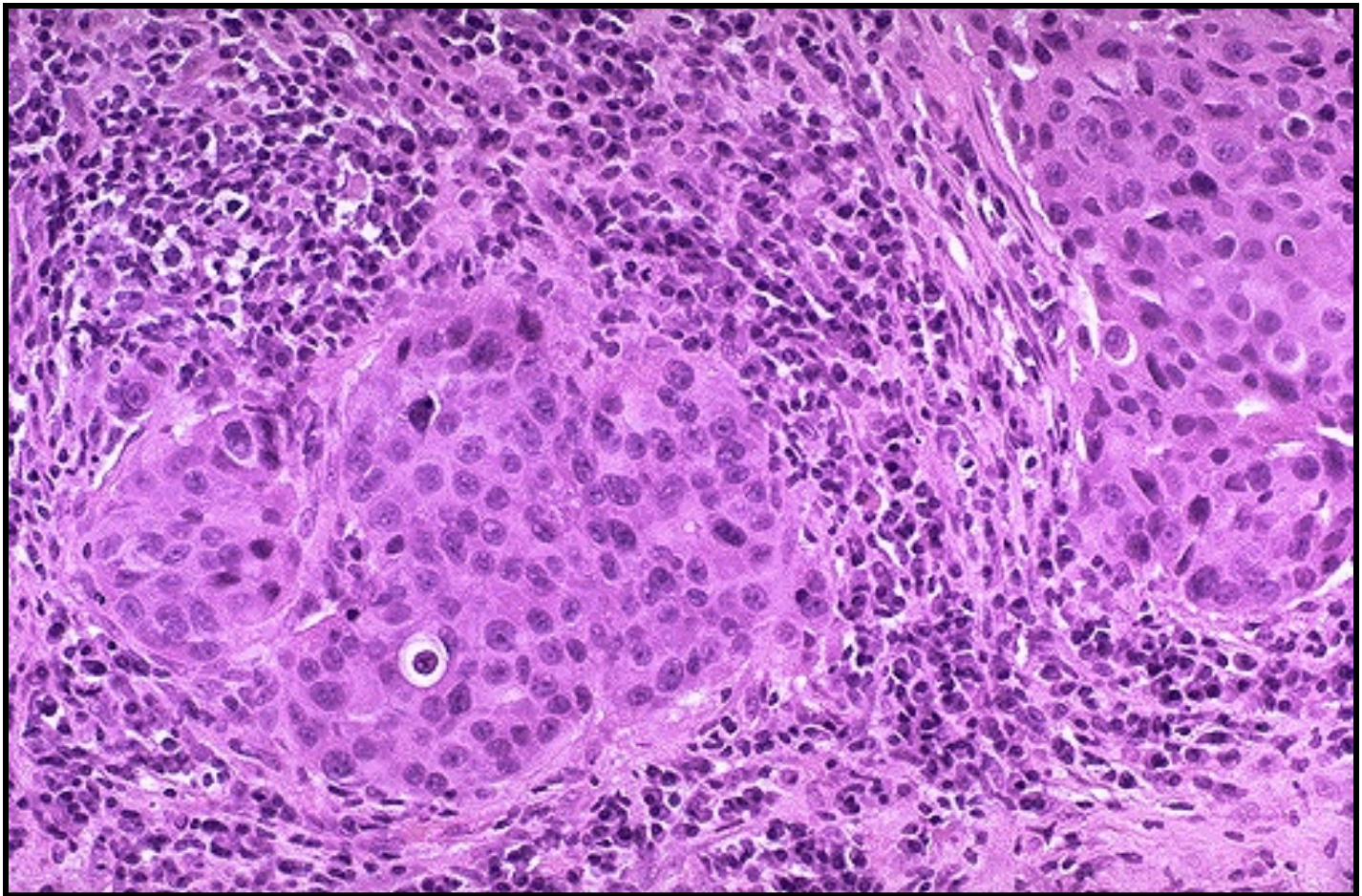
Medüller karsinoma



Medüller karsinoma



Medüller karsinoma



Medüller karsinoma:reseptörler

- ER ve PR pozitifliği:%10'dan az
- C-erbB2 negatif
- P53 pozitif

Tübüler karsinoma

- Bol fibröz stroma içerisinde
 - tek katlı
 - atipi içermeyen
 - küçük tüp yapıları

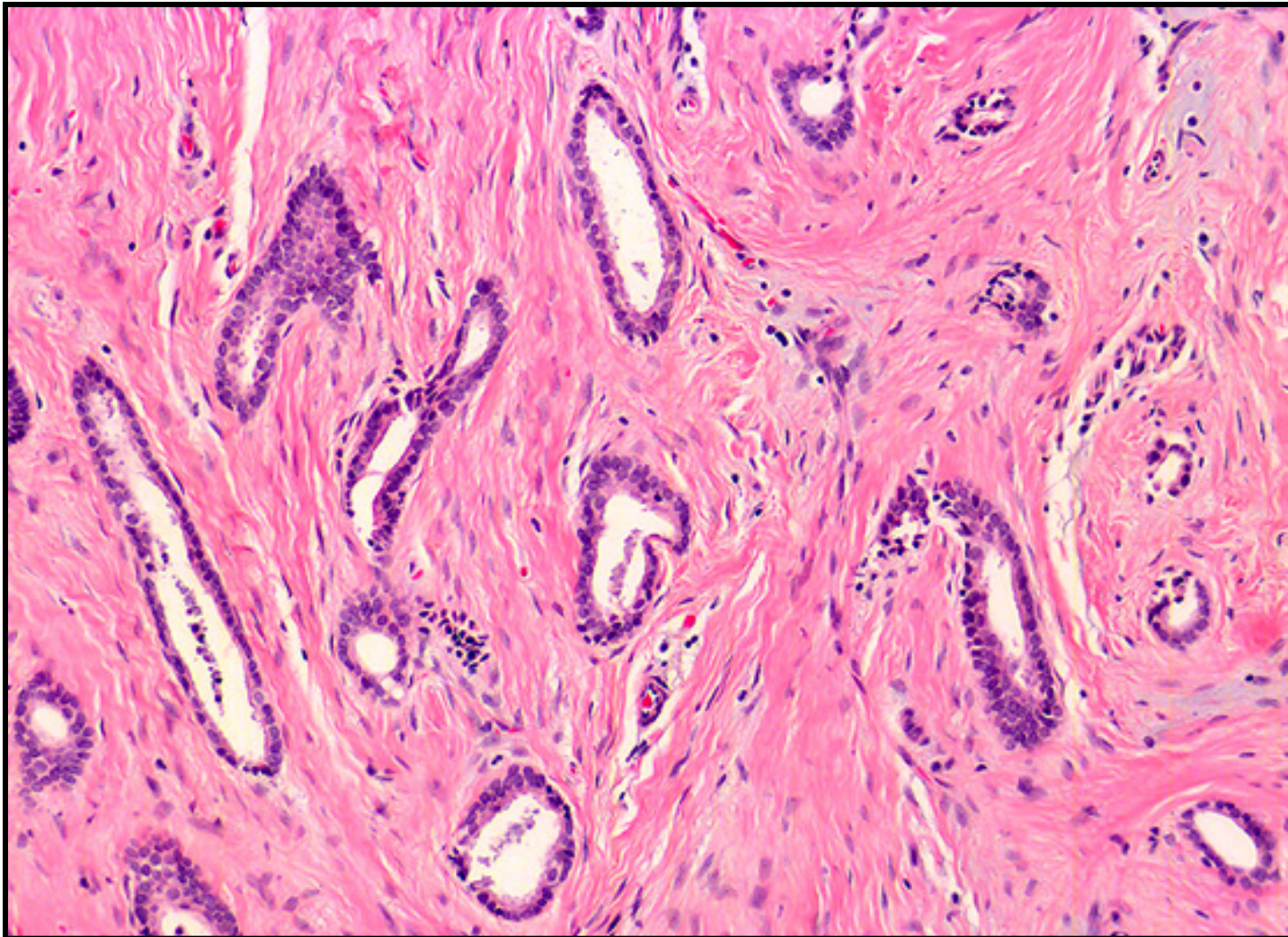
Tübüler karsinoma

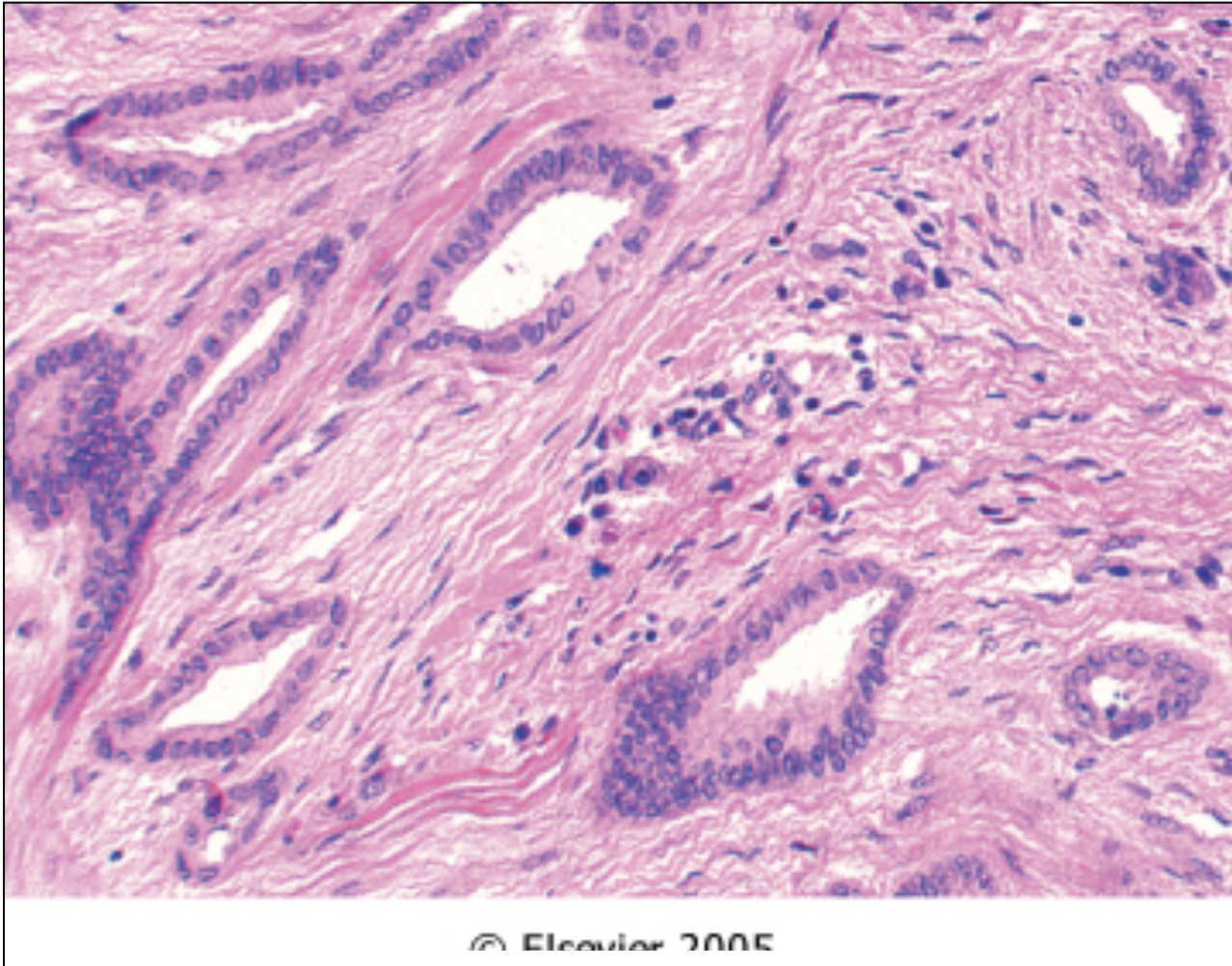
- Saf halde %2
- Mammografik tarama ile saptanan grupta %7-20
- Büyük kısmı 2cm altında
- 24-83 yaş, ortalama 5. dekat

Tübüler karsinoma

- Tek sıra neoplastik hücreler:
 - Küçük tümörlerde yuvarlak
 - Büyük tümörlerde köşeli konturlu
- Hücreler:
 - Monoton
 - Kübik-kolumnar
 - Mitoz nadir
 - Apikalde apokrin snout

Tübüler karsinoma





Tübüler

Tübüler karsinoma



- Hormon reseptörleri
 - Genellikle pozitif

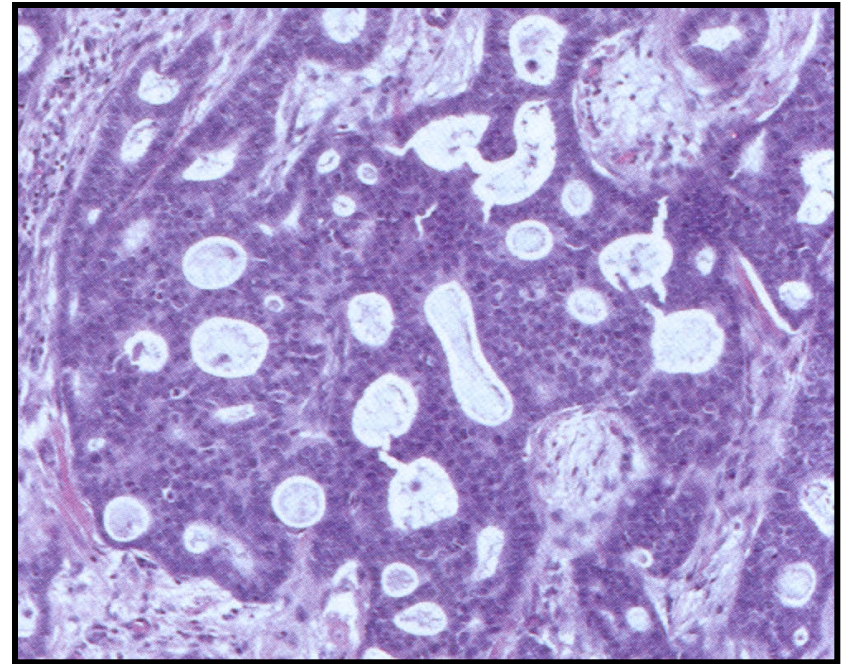
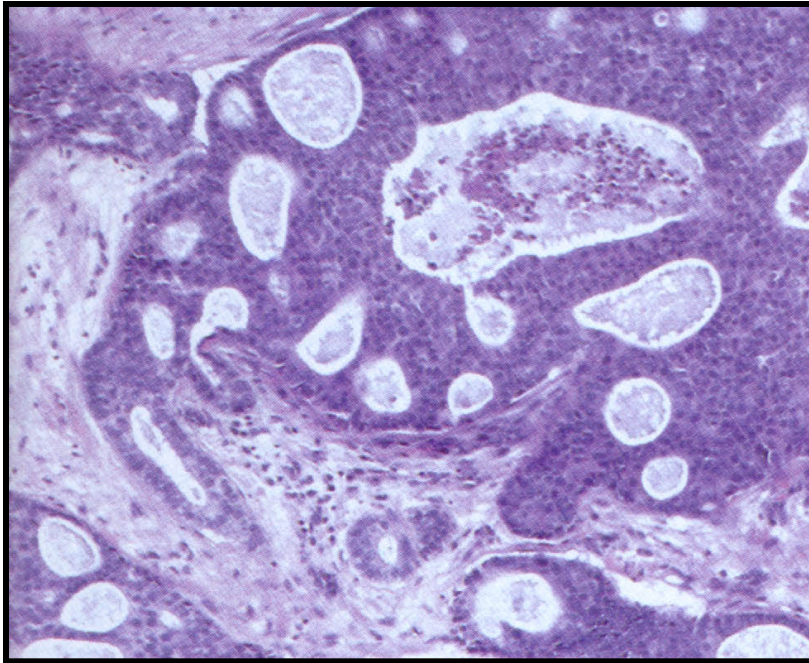
Tübüler karsinoma

- Prognostik açıdan olumlu
- Aksilla metastazı %10 kadar

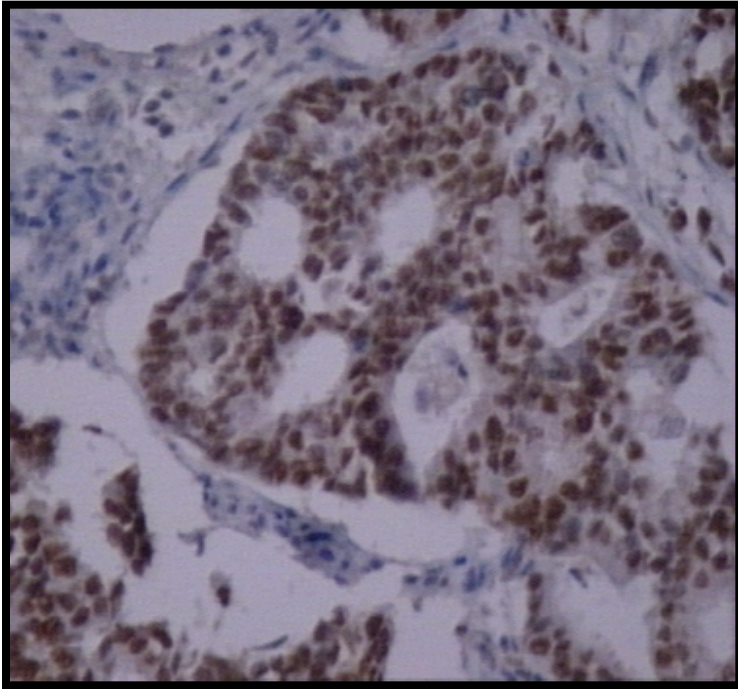
Kribriform karsinoma

- Genellikle tübüler karsinoma ile kombine bir tümör
- % 50 si kribriform ise klasik kribriform karsinoma

Kribriform karsinoma



Kribriform karsinoma



- Hormon reseptörleri ekspresyonu yüksek
- İyi prognozlu

Müsinöz karsinoma

- Saf halde %2 (% 90 müsinöz)
- Ayrıca meme tümörlerinin % 2'sinde müsinöz komponent
- Daha yaşlı hasta grubu
- Nispeten yavaş büyüyen kitle

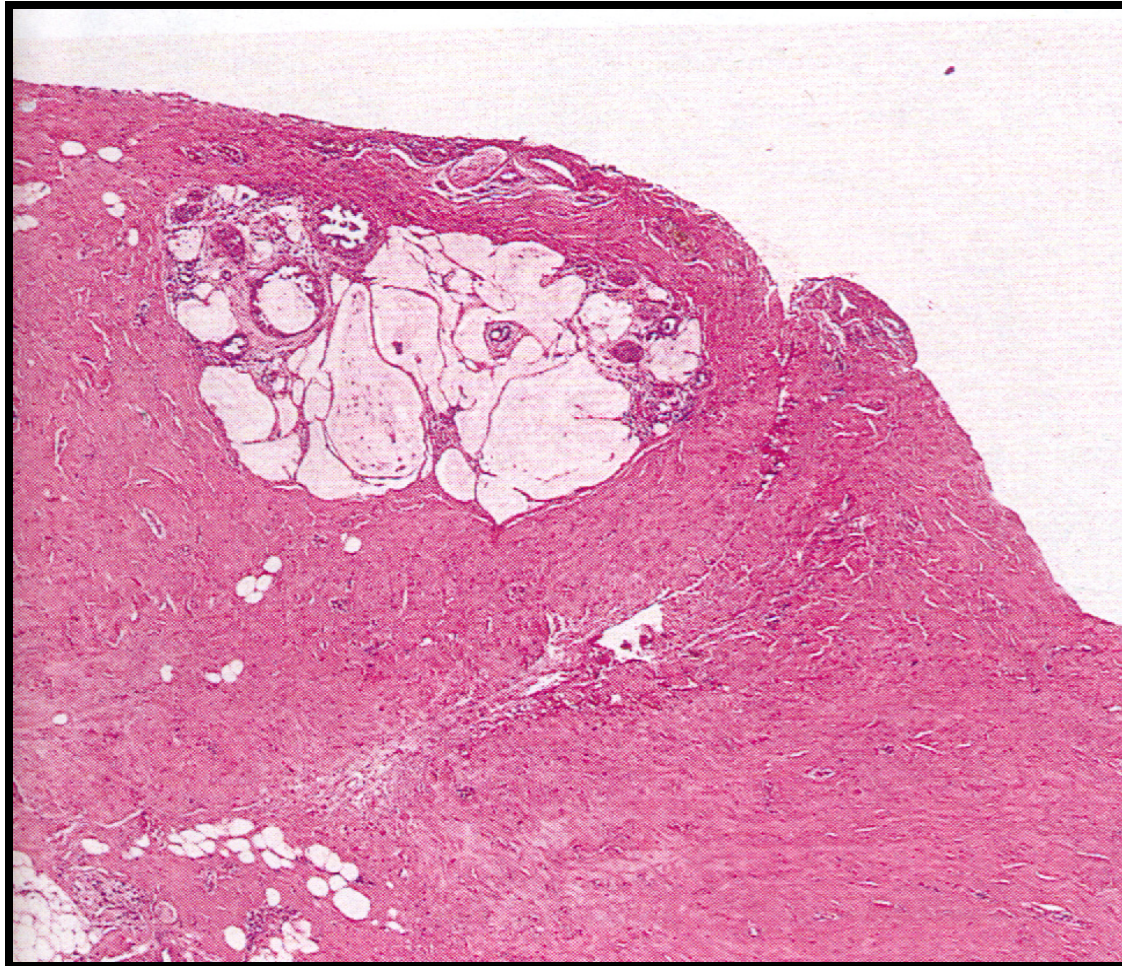
Müsinöz karsinoma

- 1-20 cm
- İyi sınırlı,
- Yumuşak-jelatinimsi, parlak

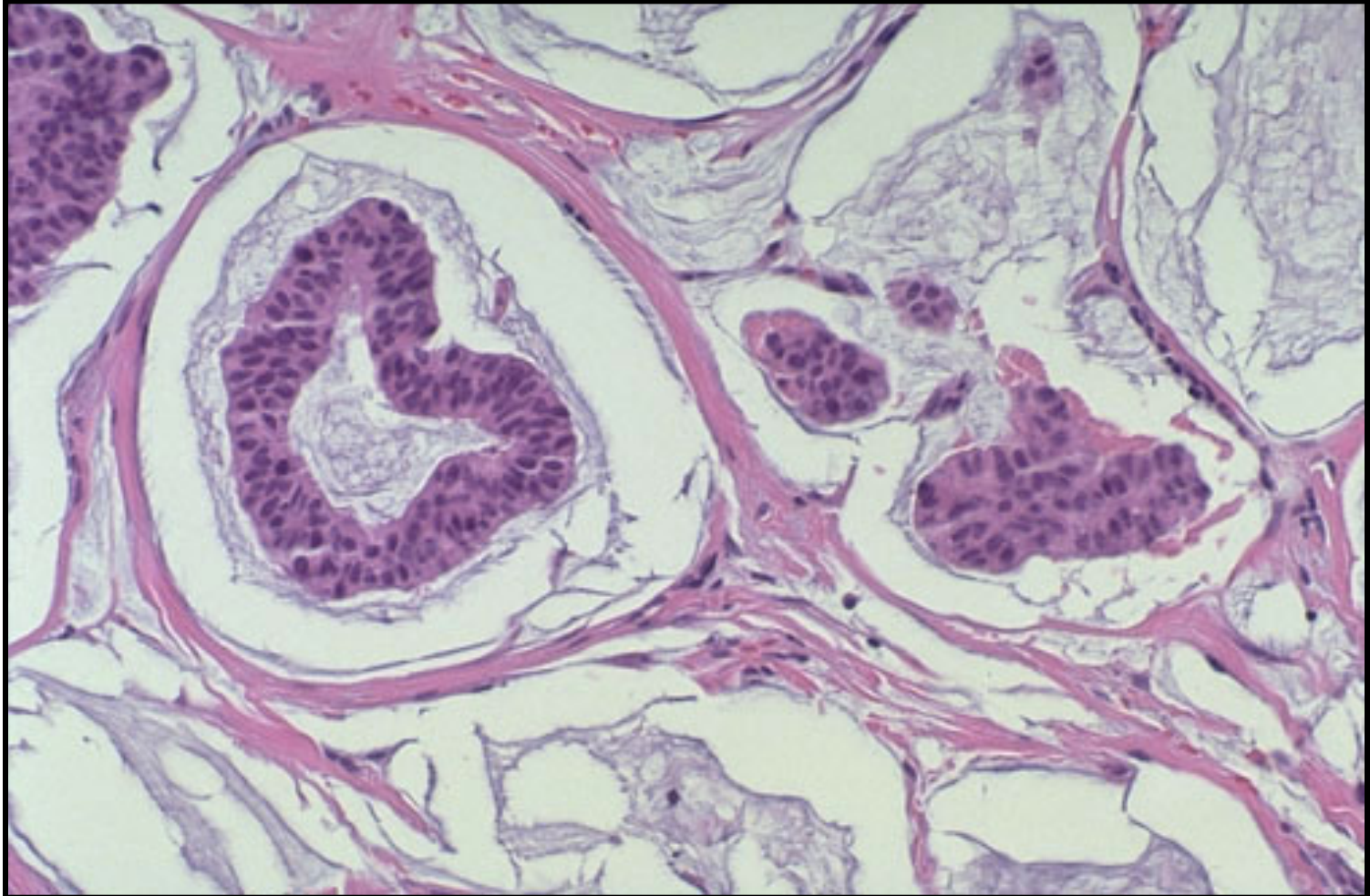
Müsinöz karsinoma

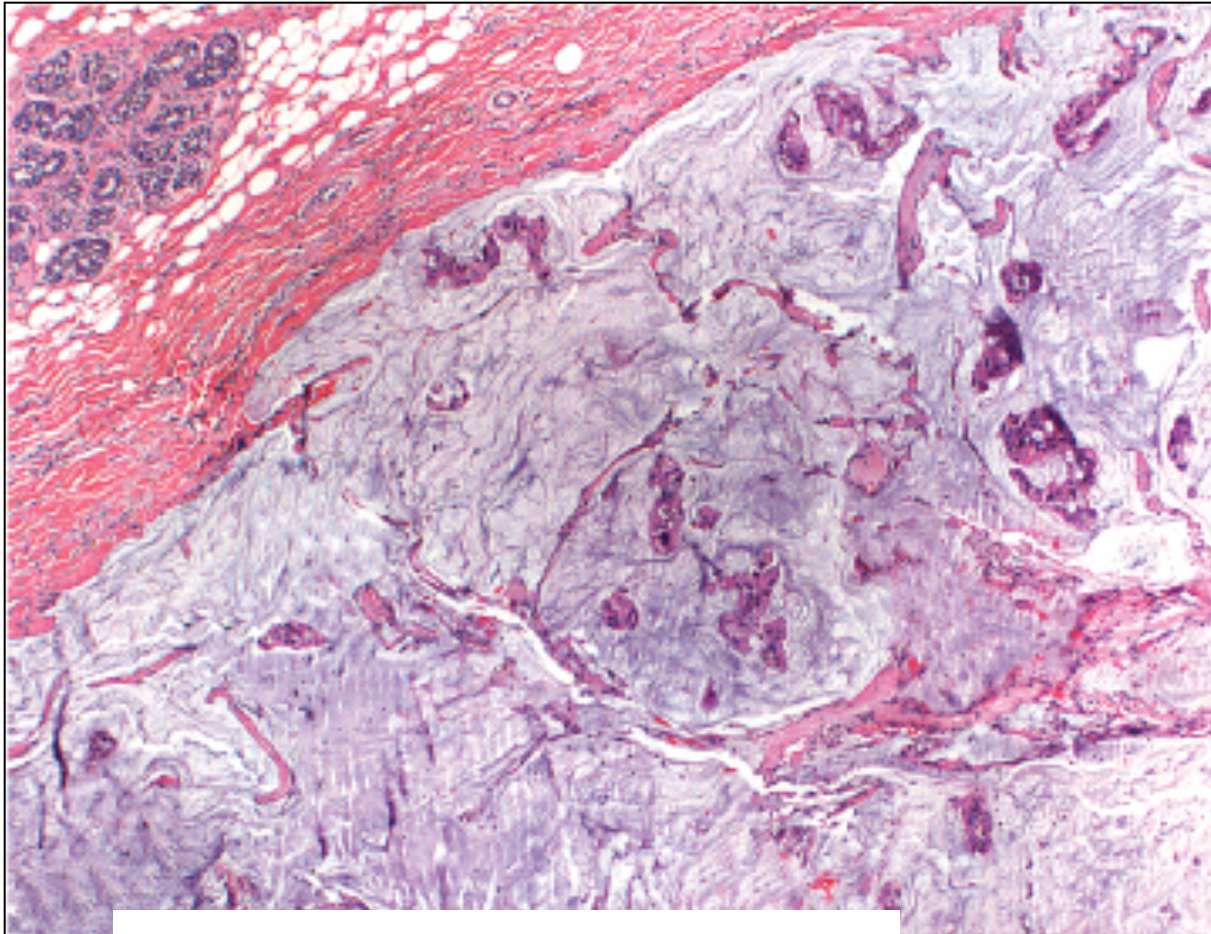
- Serbest ekstrasellüler müsin gölcükleri
- Kordonlar- yuvalar-papiller yapılar
- Müsin çok bol olup hücreleri maskeliyebilir
- Tümör sınırı müsine göre belirlenmeli

Müsinöz karsinoma



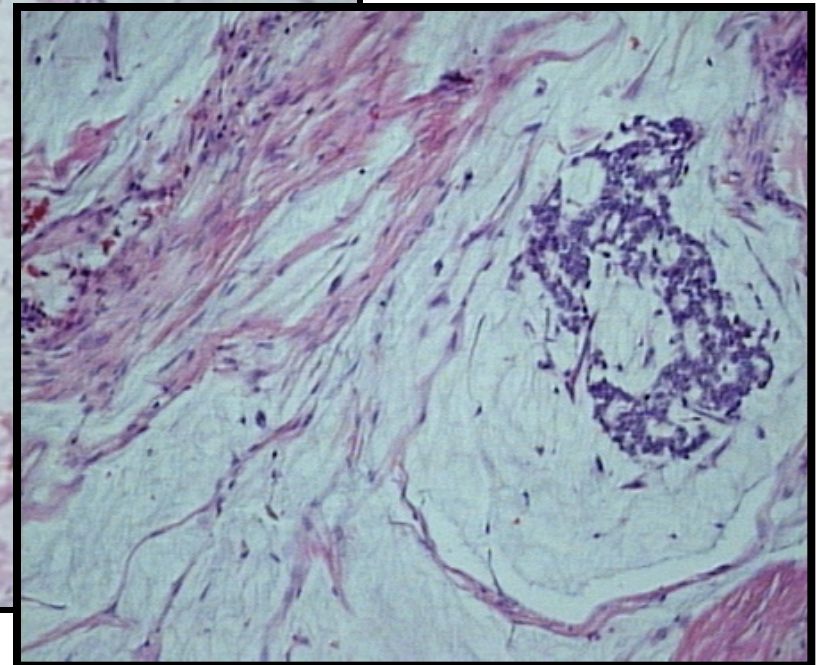
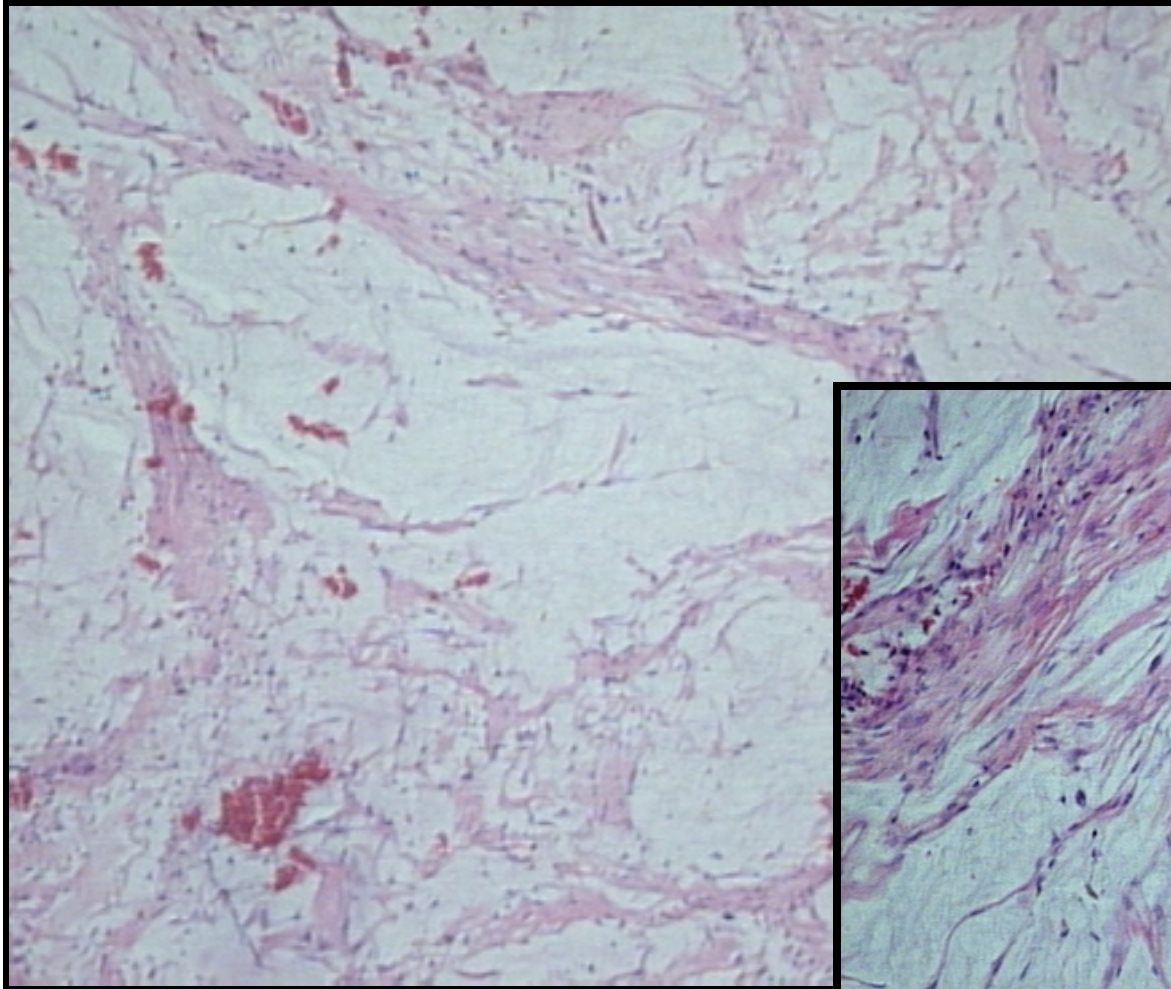
Müsinöz karsinoma



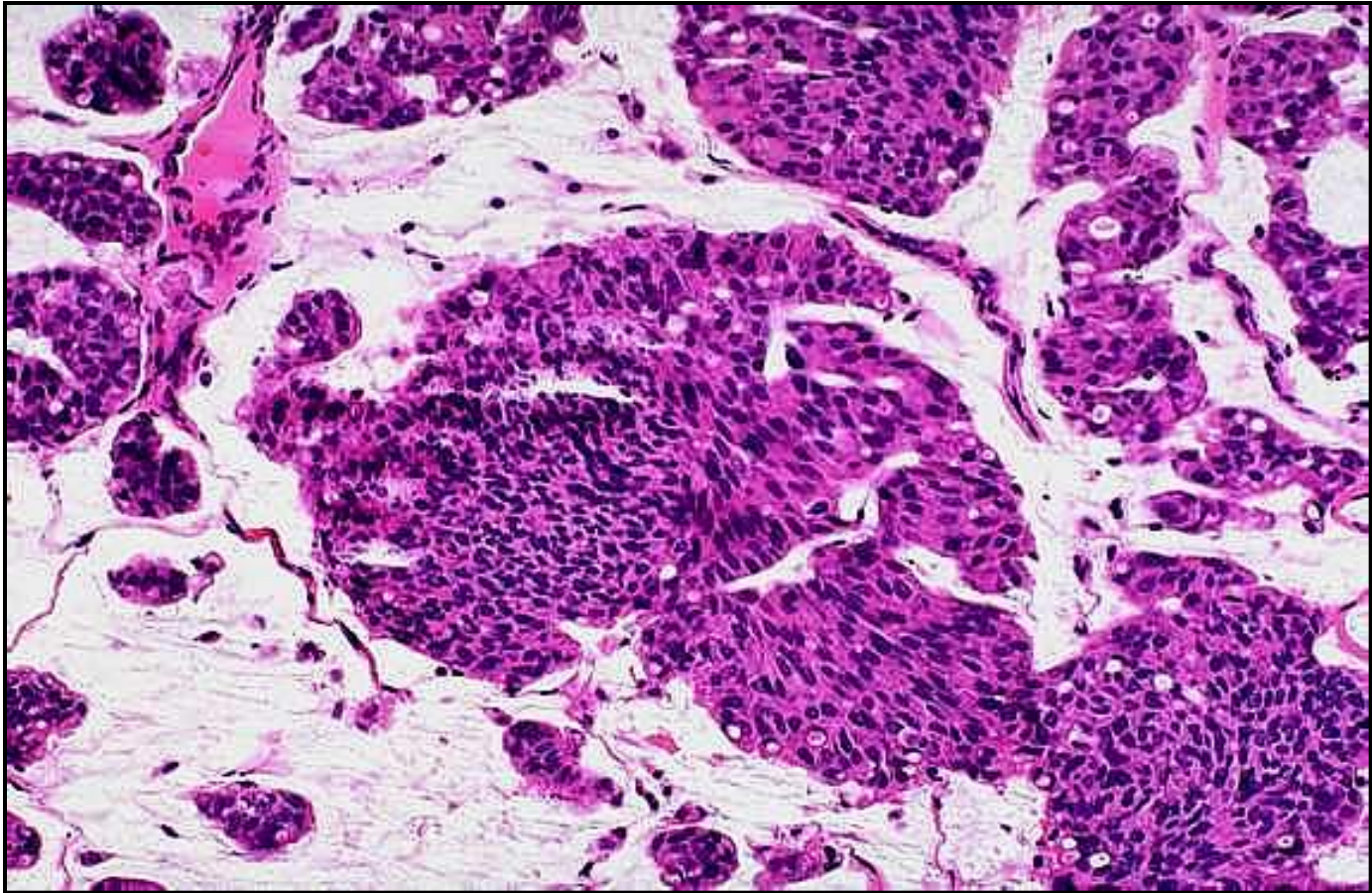


Müsinöz

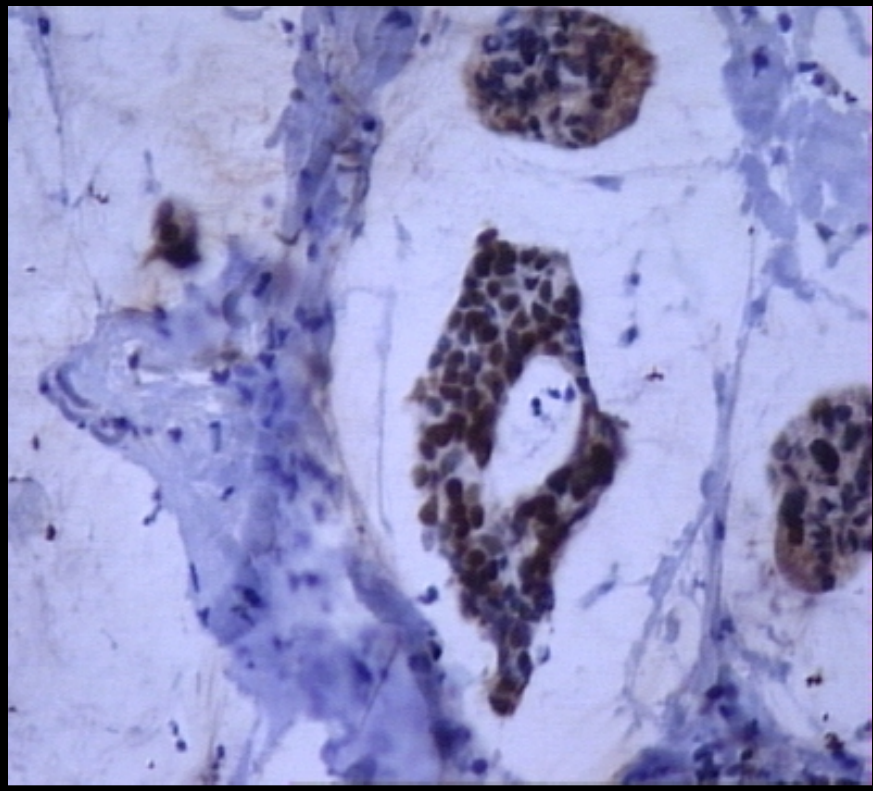
Müsinöz karsinoma



Müsinöz karsinoma



Müsinöz karsinoma



- ÖR, PR % 90 pozitif
- Hemen tümü diploid

Müsinöz karsinoma

- 10 yıllık yaşam
 - Pür: % 90
 - Mikst: % 60

Taşlı yüzük hücreli karsinoma

- Nükleusu bir kenara itilmiş
- İntrasellüler müsin ile dolu hücreler

Taşlı yüzük hücreli karsinoma

