



MEME KANSERLERİNDE, TÜMÖR KÖK HÜCRE BELİRTEÇLERİNİN

(ALDH1, SOX2)

PROGNOZ ve DİĞER PROGNOZİK PARAMETRELER ile İLİŞKİSİ

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Tülav KOC

Dr. Şahande ELAĞÖZ

Dr. Hatice ÖZER

Dr. Ersin TUNCER

Dr. Birsen YÜCEL

**Sivas
2015**

başımız sağolsun...



Giriş

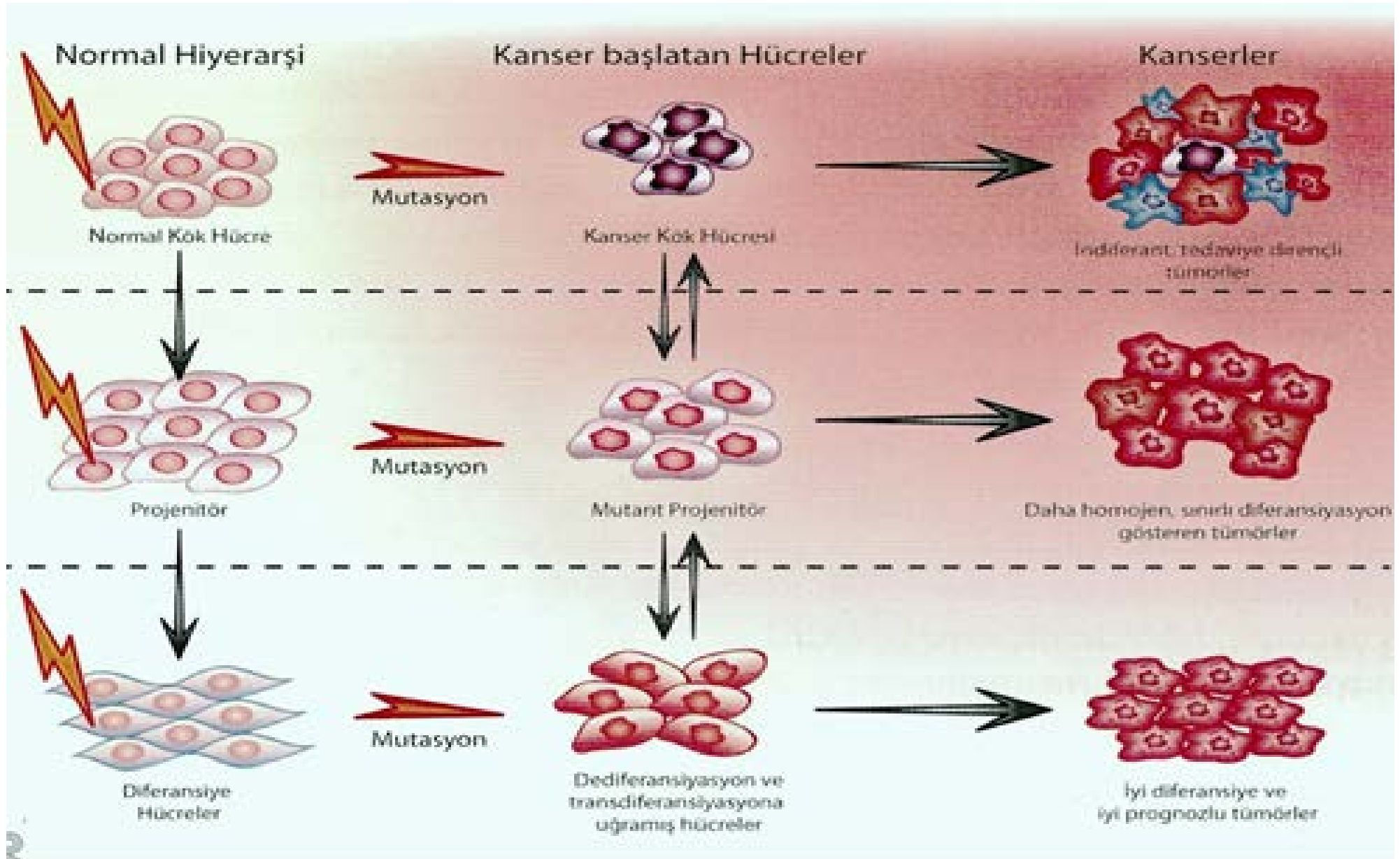
- Meme kanseri kadınlarda görülen en sık malignite
- Tedavi ve prognoz açısından diğer organ tümörlerinden farklı
- Son yıllarda tedavi protokollerindeki çeşitlilik ve yaşam sürelerinde uzamaya rağmen bazı olgularda tedaviye direnç???
- **Kök hücre çalışmaları???**



Kök hücre

- **CD44+/CD24-** fenotipi gösterir
- Kendini yenileyebilme veya farklılaşma özelliklerini kontrol etmek için birçok sinyal yolağını kullanır
 - *Wnt/β-catenin, Notch, Sonic Hedgehog, P13K/Akt/mTOR, sitokinler, STAT, NFB ve Bmi1*'dir
- **İnsan meme kök hücresinin,**
 - ER, PR ve HER2/neu negatif
 - EGFR, CK5/6 ve p63 pozitif olduğu gösterilmiştir





Kök Hücre ve Belirteçleri



- **Meme kanserinde CD44+/CD24- fenotipi,**
 - **Bazal-benzeri tümörlerde yüksek**
 - **Luminal tip ve HER2/neu pozitif tümörlerde düşük**

Dontu G. ,Breast cancer stem cell markers: the rocky road to clinical applications. Breast Cancer Research, 10:110,2008.

Honeth G, Bendahl PO, Ringnér M, Saal LH, Grubberger-Saal SK, Lövgren K et al.The CD44+/CD24-phenotype is enriched in basal-like breast tumors. Breast Cancer Res, 10:R53, 2008.

➤ **Meme kök hücresi, az diferansiye moleküler bir subtip olan, bazal-benzeri meme kanserleri için bir köken olabilir???**

Kök hücre belirteçleri

ALDH1

- İntraselüler aldehitlerin ve retinolün retinoik aside oksidasyonunda görevli detoksifiye edici bir enzimdir
- **Normal kök hücrelerin ve tümör hücrelerinin erken diferansiasyonunu sağlar**
- **İnvazyon ve metastaza katkısı olduğu düşünülmektedir**

SOX2

- G1-S geçişini kolaylaştırması ile hücre siklusu ilerlemesini, hücre proliferasyonunu ve tümörgenezisi düzenler
- **Wnt sinyal yolunu aktive ederek meme kanser kök/progenitör hücrelerin oranını artırır**

Gereç ve Yöntem

- **Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2008-2013 tarihleri arasında invaziv meme karsinomu tanısı almış 100 olgu**
- **Yaş, tümör lokalizasyonu, operasyon şekli, tümör çapı, multisentrisite/multifokalite, lenfovasküler invazyon, tutulan lenf nodu sayısına** ait bilgiler patoloji raporlarından; **metastaz, nüks ve sağkalıma** ait bilgiler onkoloji takip dosyalarından elde edildi
 - Histolojik grade'leme, Nottingham birleşik histolojik derecelendirme sistemi (Scarff-Bloom&Richardson sisteminin Elston-Ellis düzenlemesi) kullanılarak yapıldı
 - Olgulara ait ER, PR, Ki67, HER2 boyalı preparatlar tekrar değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

➤ İHK

- **ALDH1** (ALDH1A1 (44), Mouse monoklonal antikor, Cell Marque, California, USA)
- **SOX2** (anti-SOX-2(SP76), rabbit monoklonal primer antikor, Cell Marque, USA)
- **Ventana Benchmark XT**, otomatik immünohistokimya boyama cihazı kullanılarak preparatlara uygulandı.



Gereç ve Yöntem

Değerlendirme

- **ALDH1**
 - epitelyal ve stromal sitoplazmik boyanma
- **SOX2**
 - nükleer boyanma

Yaygınlık	0	Boyanma yok
	1	≤%1
	2	%1-10
	3	%11-33
	4	%34-66
	5	%67-100
Yoğunluk	0	Boyanma yok
	1	Zayıf
	2	Orta
	3	Şiddetli
Toplam skor	0-1	Negatif
	2-3	Hafif
	4-6	Orta
	7-8	Şiddetli

Gereç ve Yöntem

Değerlendirme

- Çalışmadan elde edilen ve hastaya ait prognostik veriler
 - **SPSS (versiyon 15.0) programına** yüklendi
- Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi
 - Khi-kare testi, Pearson's korelasyon testi ve Kaplan-Meir yöntemi kullanıldı. Kaplan-Meir ile SK ve hastalısız SK ile ilişkili bulunan parametrelere Cox regression analizi uygulandı.
- Çalışma için etik kurul onayı
 - Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Kurulundan 09/23 sayılı 29.09.2014 tarihli karar ile alındı

Bulgular

- Takip süresi
 - en düşük **5 ay**,
 - en yüksek **72 ay**
 - ortanca (median) **35.5 ay**
- Hastalısız takip süresi
 - en düşük **1 ay**
 - en yüksek **72 ay**
 - ortanca süre **30.5 ay**
- **5 yıllık SK oranı %64** , **5 yıllık HSK oranı %75** idi



Bulgular

• ALDH1ep+

- 3'ünde hafif
- 40'nda orta
- 5'inde şiddetli

Toplam **58 (%58)** olgu

• ALDH1str+

- 2'sinde hafif
- 52'sinde orta
- 5'inde şiddetli

Toplam **91 (%91)** olgu

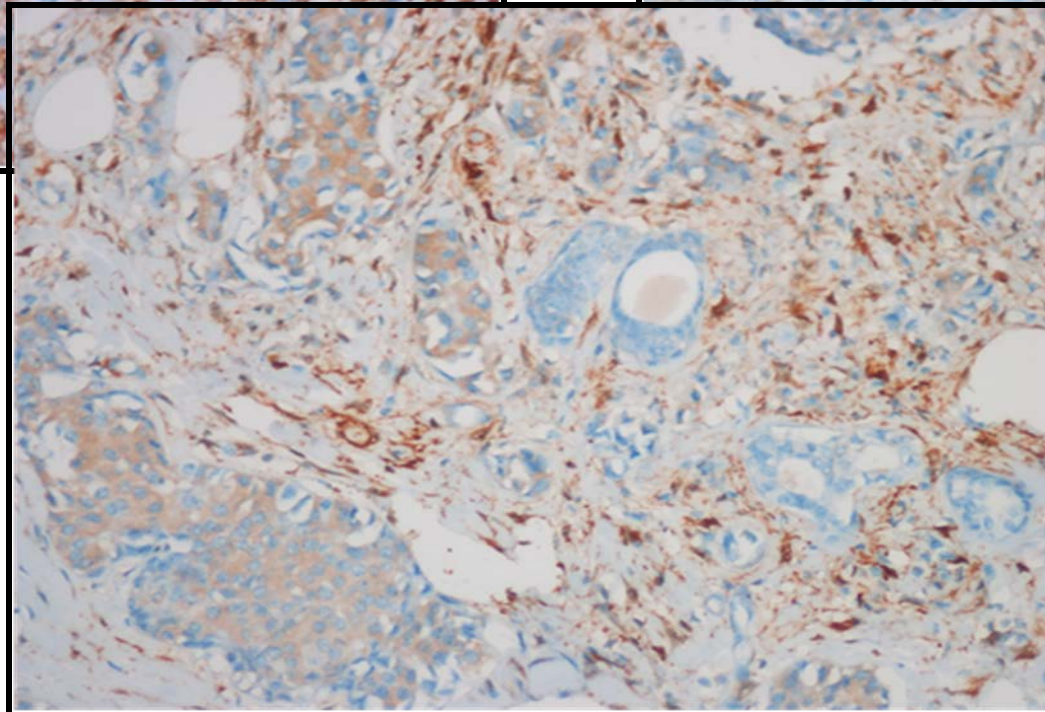
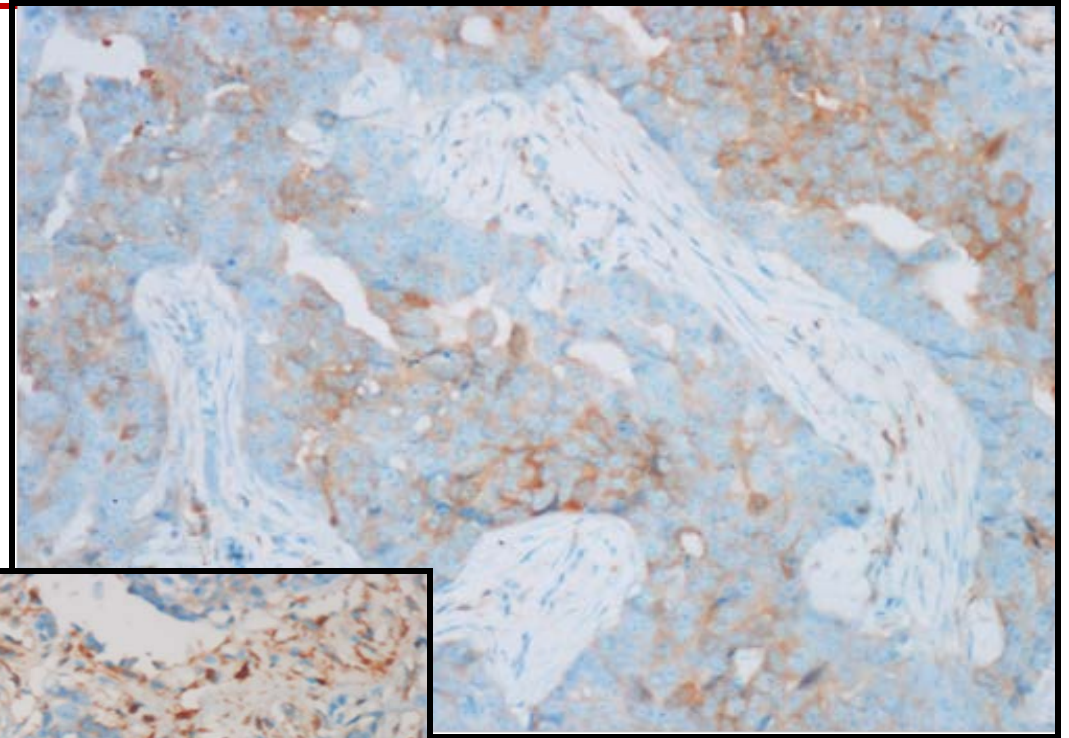
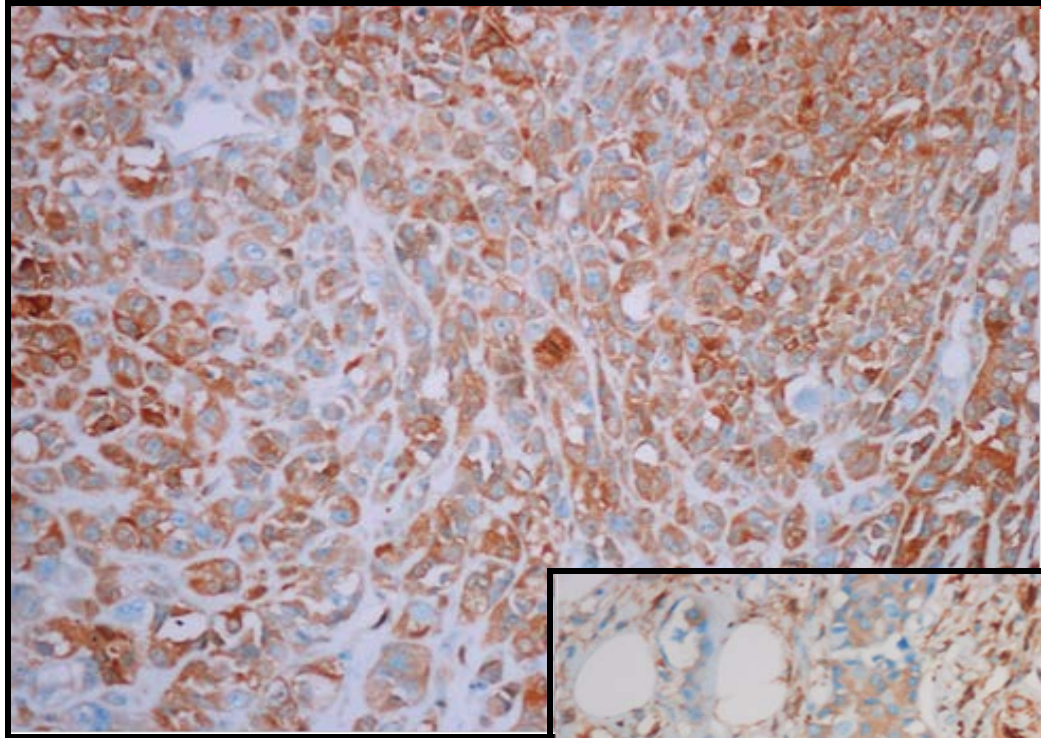
• SOX2+

- 2'sinde hafif
- 21'inde orta
- 4'ünde şiddetli

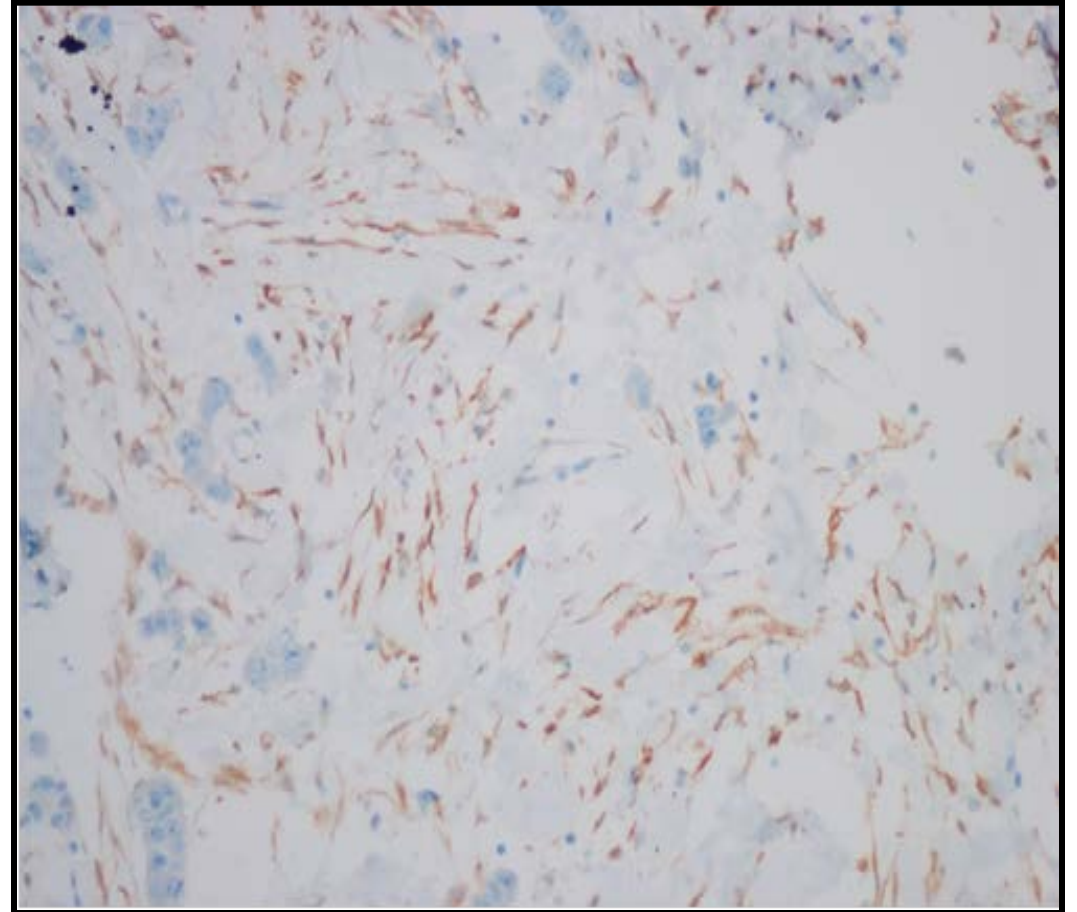
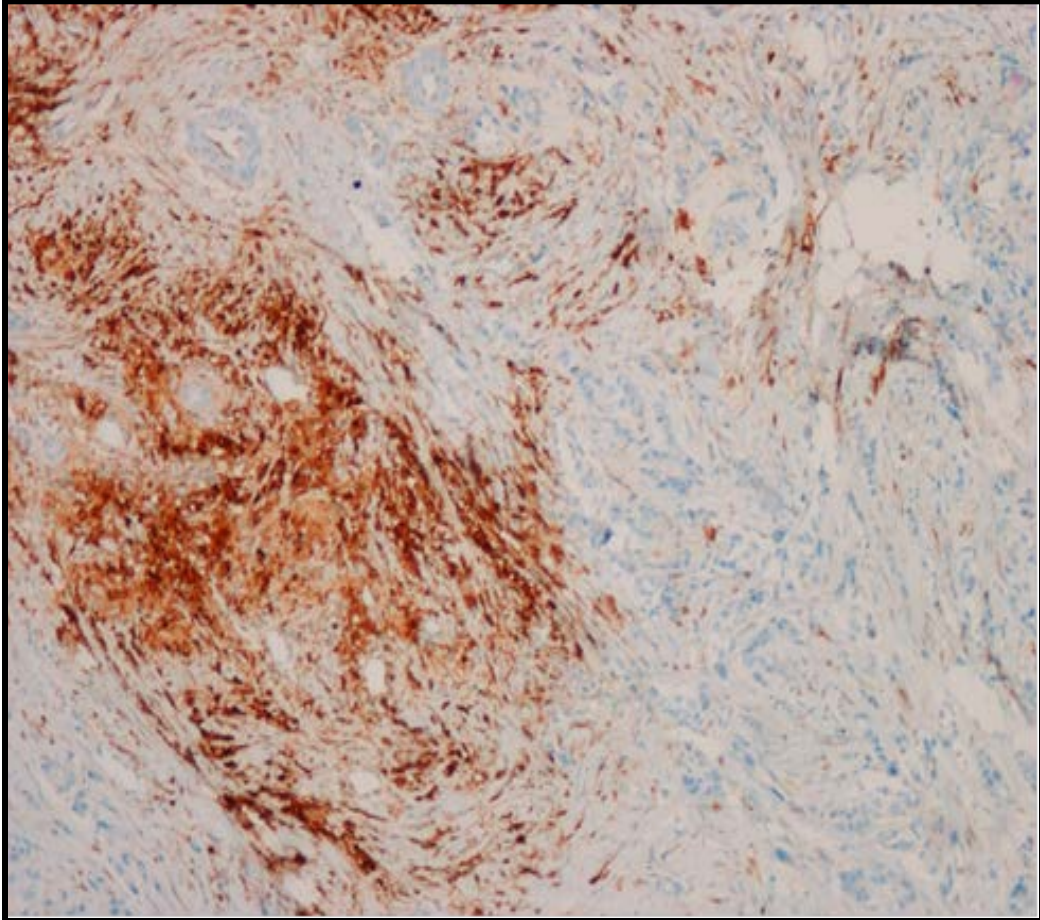
Toplam **27(%27)** olgu pozitif



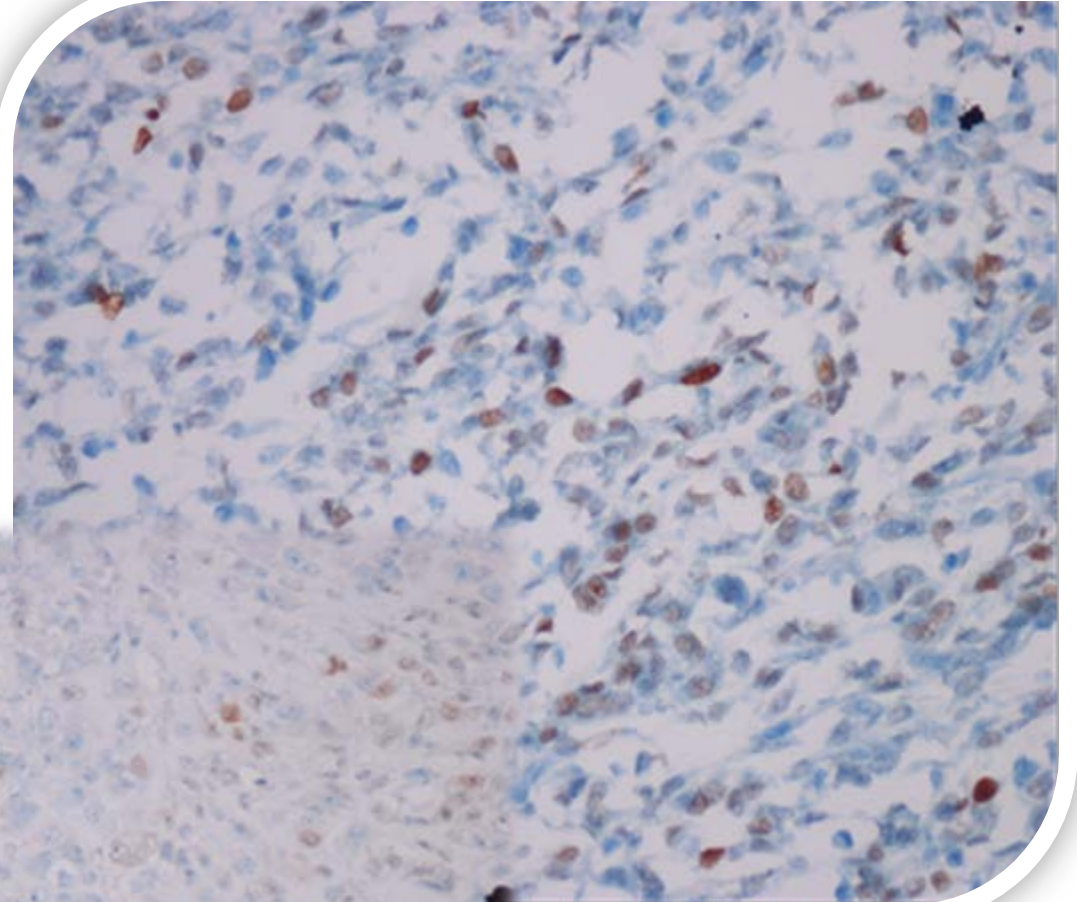
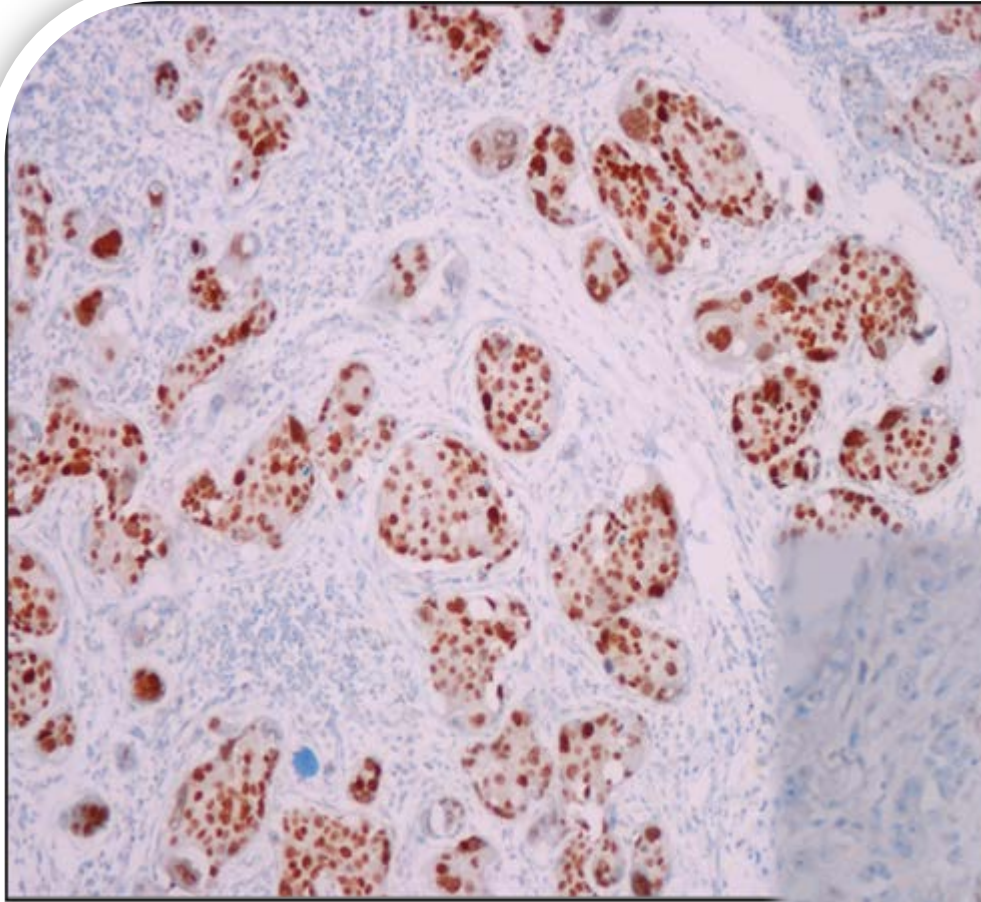
ALDH1 epitelyal



ALDH1 stromal

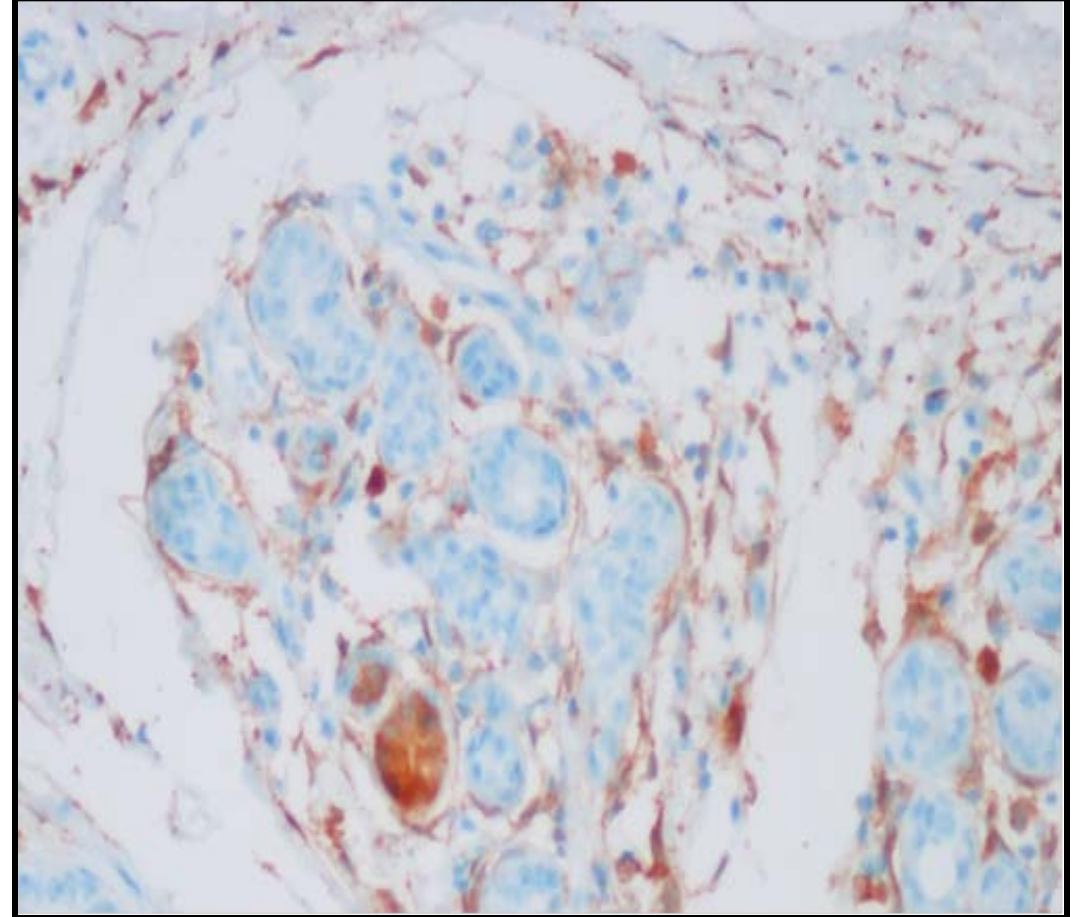


SOX2



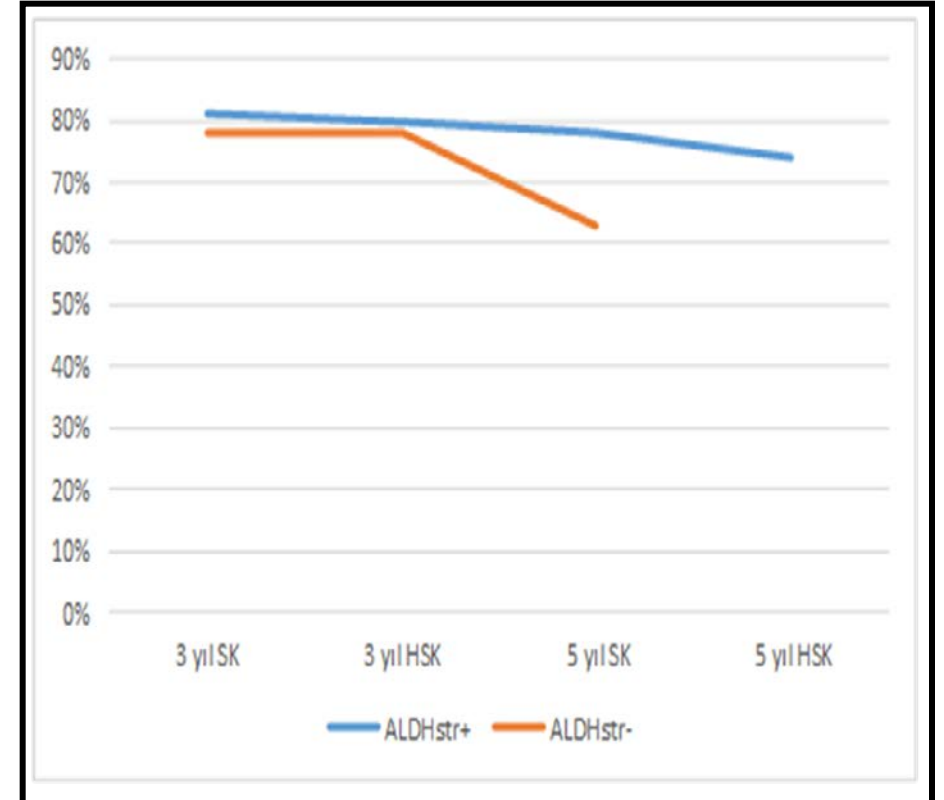
Bulgular

- **ALDH1ep**
 - Normal meme alanlarındaki TDLU ve DCIS alanlarından bazılarında farklı yaygınlık ve yoğunlukta pozitif boyanma dikkati çekti
- **ALDH1str**
 - Normal meme stromasında yaygın olarak boyanma izlendi
- **SOX2**
 - Normal ve DCIS alanlarında herhangi bir boyanma tespit edilmedi.



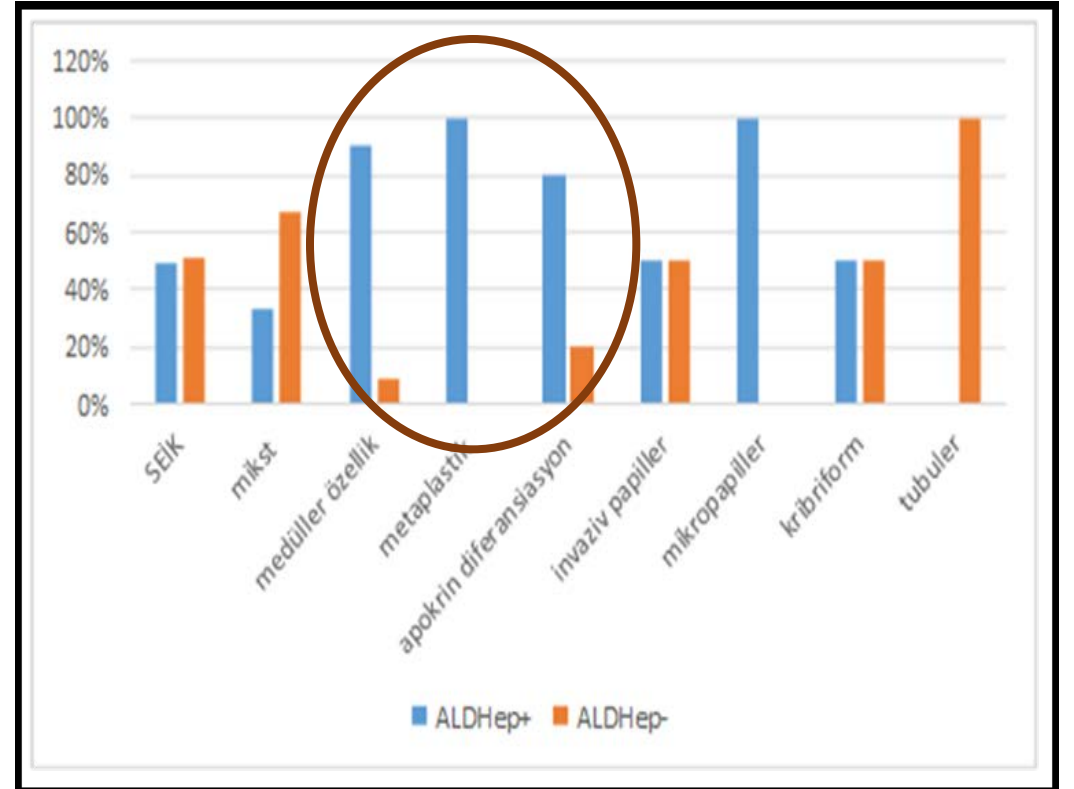
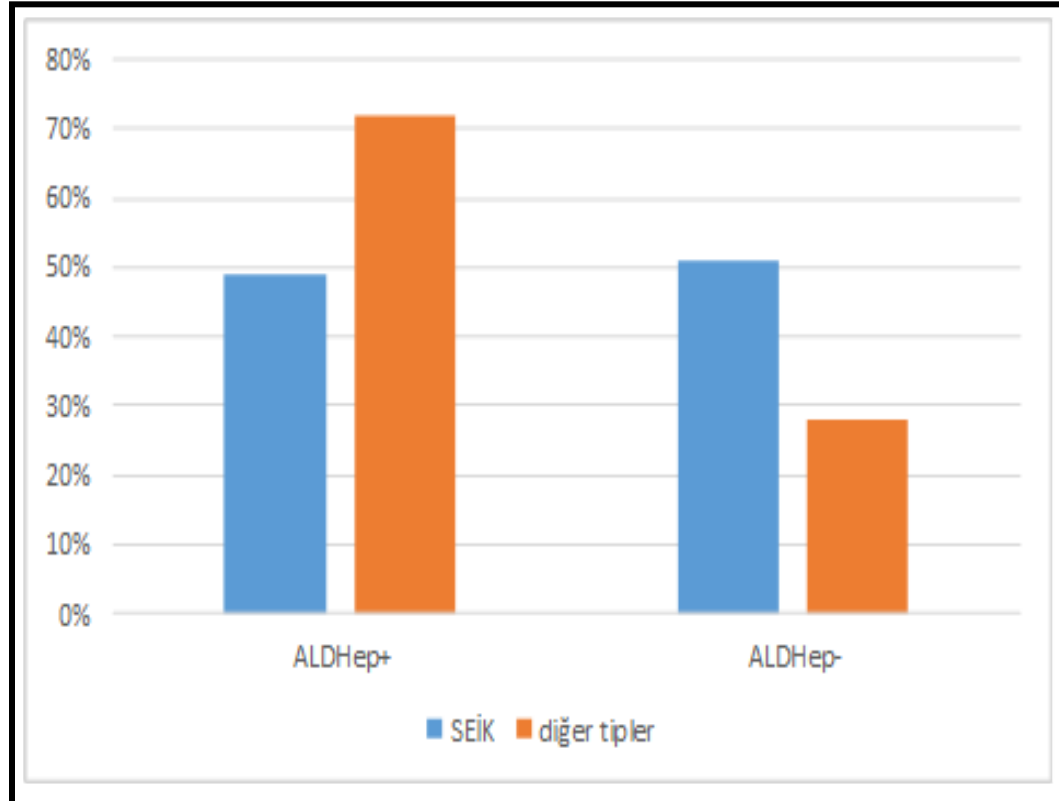
Bulgular

	ALDH1ep+	ALDH1ep-	ALDH1str+	ALDH1str-	SOX2+	SOX2-
Takip süresi (ay)	60	66	57	47	52	61
3 yıllık SK (%)	81	82	81**	78	76	83
5 yıllık SK (%)	40	68	78**	63	52	77
3 yıllık HSK (%)	81	80	80	78	78	81
5 yıllık HSK (%)	77	72	74	*	63	81



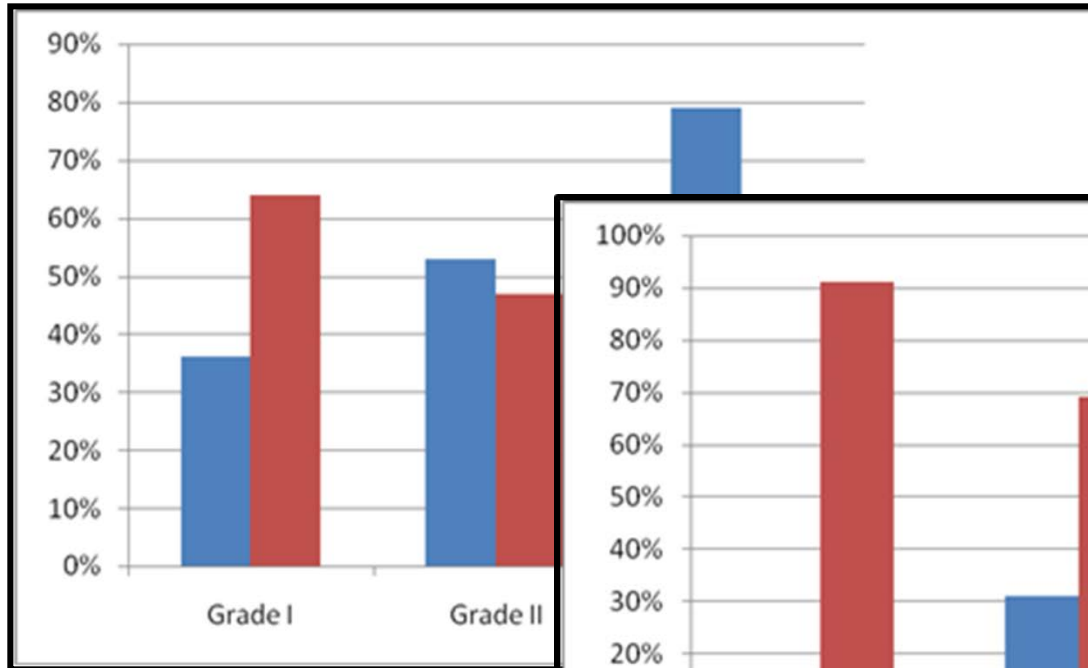
Bulgular

ALDH1 ile histolojik tip arası ilişki
($p < 0.05$)

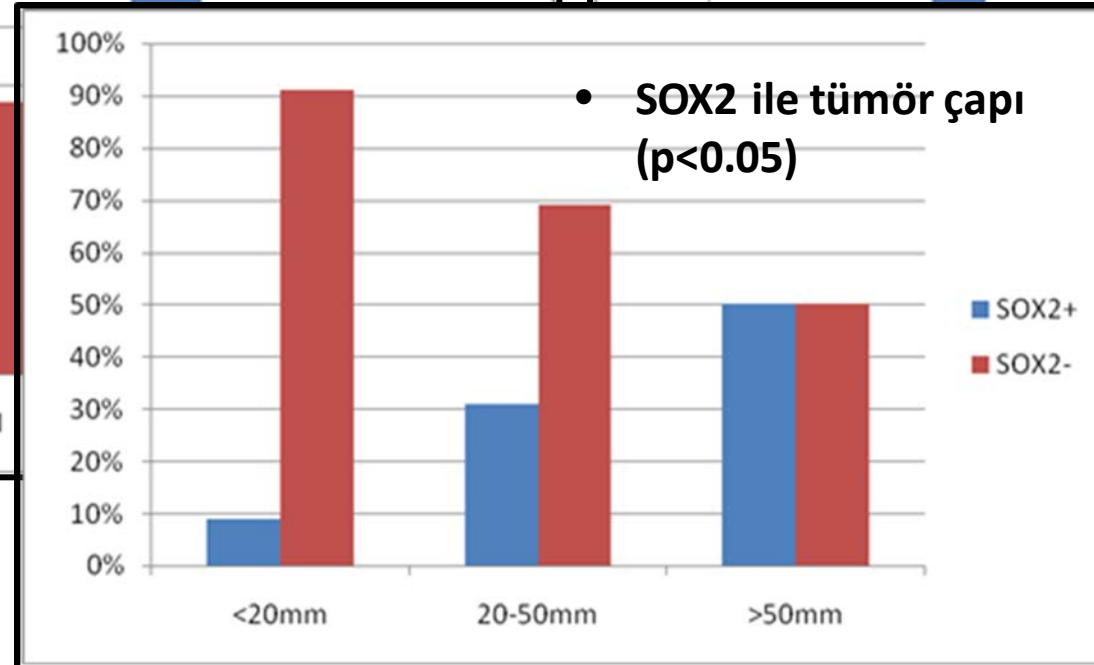
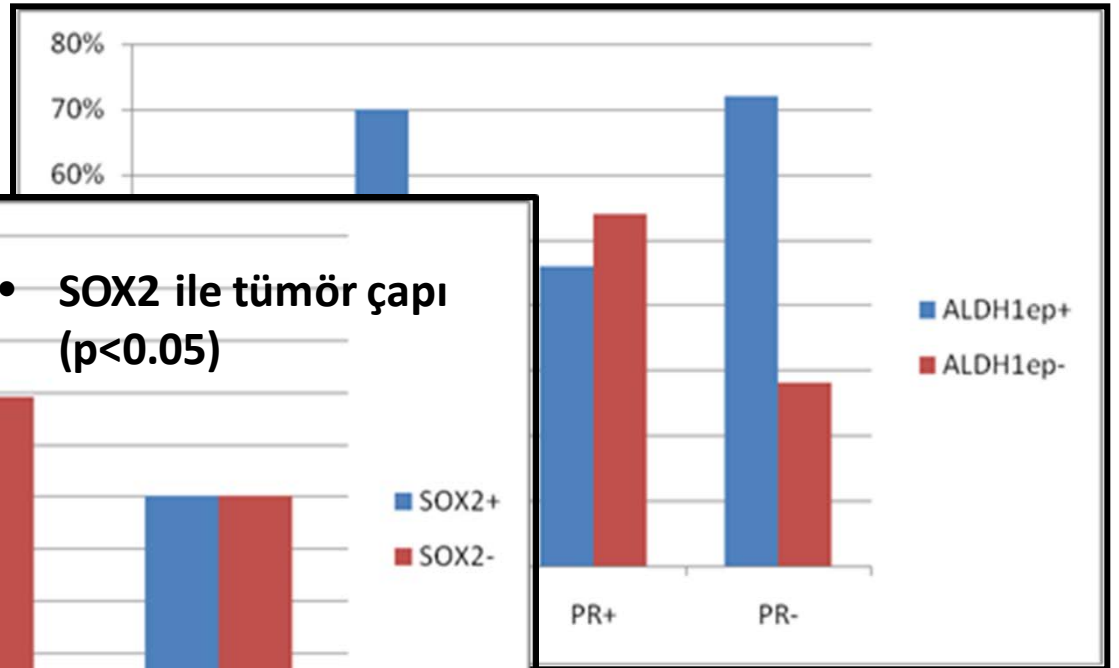


Bulgular

- ALDH1ep ile grade (p<0.05)



- ALDH1 ile ER/PR (p<0.05)



- SOX2 ile tümör çapı (p<0.05)

Tartışma



- Literatürde, **ALDH1 ekspresyonu %20-30**, bu çalışmada **%58 oranında**
- ALDH1 ekspresyonunun **metastaz, nüks, tedavi direnci ve daha kısa sağkalımla ilişkisi** gösterilmiştir

Croker AK, David G, Chu J, Postenka C, Hedley BD, Hess DA et al. High aldehyde dehydrogenase and expression of cancer stem cell markers selects for breast cancer cells with enhanced malignant and metastatic ability. J Cell Mol Med 13:2236–2252, 2009.

Tanei T, Morimoto K, Shimazu K, Kim SJ, Tanji Y, Taguchi T, et al Association of breast cancer stem cells identified by aldehyde dehydrogenase 1 expression with resistance to sequential paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy for breast cancers. Clin Cancer Res, 15:4234–4241, 2009

Zhou L, Jiang Y, Yan T, Di G, Shen Z, Shao Z, Lu J. The prognostic role of cancer stem cells in breast cancer: a meta-analysis of published literatures. Breast Cancer Res Treat 122:795-801, 2010.

- Bu çalışmada ise SK ile ilişki bulunamadı ancak,
 - ALDH1ep, **ER/PR negatif ve yüksek grade'li tümörlerde** daha fazla oranda ekspresyon idi
 - Özellikle de üçlü negatif (metaplastik ve medüller) tümörlerin çoğunda da pozitif olarak bulunması **kötü prognoz ile ilişkisini düşündürdü.**

Tartışma



- Literatürde ALDH1 stromal boyanma ile ilgili sınırlı sayıda çalışma ve çelişkili sonuçlar vardır

De brot M, Rocha RM, Soares FA, Gobbi H. Prognostic impact of the cancer stem cell related markers ALDH1 and EZH2 in triple negative and basal-like breast cancers. *Pathology* 44(4):303-12, 2012.

Kunju LP, Cookingham C, Toy KA, Chen W, Sabel MS, Klee CG. EZH2 and ALDH-1 mark breast epithelium at risk for breast cancer development. [Mod Pathol](#);24(6):786-93, 2011.

- Bu çalışmada, ALDH1'in **stromal ekspresyonunun sağkalım oranlarını artırdığı** bulundu

Tartışma



- Literatür ile uyumlu olarak bu çalışmada **%27** oranında SOX2 ekspresyonu
- Mevcut çalışmalarda, **tümör çapı ve lenf nodu metastazı** ile ilişkisi yanısıra özellikle **yüksek grade'li, üçlü negatif, bazal-benzeri kötü diferansiye meme kanserleri** ile ilişkisi gösterilmiştir

Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Moreno-Bueno G, Rodriguez-Gil Y, Martinez MG, Hernandez L, et al. Sox-2: a possible driver of the basal-like phenotype in sporadic breast cancer. Mod Pathol,20:474-481, 2007

- Bu çalışmada ise ,
 - **Tümör çapı ile SOX2 ekspresyonu arasında ilişki** mevcuttu
 - **Ayrıca yüksek grade'li tümörlerde ve nüks olgularında yüksek SOX2 ekspresyon oranları dikkati çekti.**

Sonuç

- ALDH1ep ve SOX2 ekspresyonu SK ve HSK ile ilişkisiz , ALDH1str ekspresyonu ise ilişkili bulundu
- ALDH1ep ve SOX2 ekspresyonunun bazı prognostik faktörlerle ilişkisi, meme kanseri **prognozu üzerine olumsuz etkisi olabileceği düşündürdü.**
 - ✓ Bu sonuç, çalışmaya dahil edilen olgu sayısındaki ve meme kanserinden ölen hasta sayısındaki yetersizlikten kaynaklanabilir
- ❖ Kanser tedavisi için gelecekte faydalı olabileceği düşünülen kanser kök hücresi kavramının, çok merkezli ve daha geniş serilerde araştırılmasına ihtiyaç vardır.





Kongre Binası



Gök Medrese



Ulu Cami Taş Kapı-Divriği



Çifte Minare